

CONSILIUM MEDICUM

Том 21, №3, 2019

VOL. 21, No. 3, 2019

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ PULMONOLOGY OTORHINOLARYNGOLOGY

Круглый стол: внебольничная пневмония –
вчера, сегодня, завтра

Лабораторная диагностика пневмоний:
на что обращать внимание

Пневмоцистная пневмония у пациентов
без ВИЧ-инфекции

Злокачественное течение коинфекции
ВИЧ/туберкулез

О диагностике туберкулеза: от истоков
до наших дней

Плевральный выпот – тонкости
дифференциальной диагностики

Коморбидные состояния в пульмонологии

Коррекция ЛОР-ассоциированного
халитоза (неприятного запаха изо рта)

Кисты верхней челюсти

Аллергический ринит: многопрофильный
подход

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор,

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Дворецкий Леонид Иванович,

д. м. н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ, CONSILIUM MEDICUM 2019, ТОМ 21, №3

Авдеев Сергей Николаевич,

чл.-кор. РАН, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич,

д. м. н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Крюков Андрей Иванович,

д. м. н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Курбачева Оксана Михайловна,

д. м. н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Россия

Свиштушкин Валерий Михайлович,

д. м. н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Синопальников Александр Игоревич,

д. м. н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Чучалин Александр Григорьевич,

академик РАН, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия

Яковлев Сергей Владимирович,

д. м. н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969 от 18 декабря 2015 г.

Периодичность: 12 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

Типография: 107023, Москва, ул. Электrozаводская, 21

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055,

Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpm.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова, М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев, Е.В. Наумова

Литературные редакторы-корректоры:

М.Э. Витвицкая, О.В. Мелентьева,

И.Г. Телегина

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Россия,

Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 387

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сулова

Менеджеры по рекламе:

Е.Д. Кандина, Т.А. Романовская,

А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

Подписка:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)
ISSN 2542-2170 (Online)

con-med.ru

Vol. 21, No. 3, 2019

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Leonid I. Dvoretzky,

M.D., Ph.D., Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD, CONSILIUM MEDICUM 2019, VOLUME 21, No. 3

Sergei N. Avdeev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

Sergei A. Karpishchenko,

M.D., Ph.D., Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Andrei I. Kriukov,

M.D., Ph.D., Professor, L.I. Sverzhetskiy Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Oksana M. Kurbacheva,

M.D., Ph.D., Professor, National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia

Valery M. Svistushkin,

M.D., Ph.D., Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aleksander I. Sinopalnikov,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Aleksander G. Chuchalin,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

Sergei V. Yakovlev,

M.D., Ph.D., Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: Konsilium Medicum

Publisher address: 3, 40 Novii Zikovskii tr., Moscow, 125167

Printing House: 21 Electrozavodskaya st., Moscow, 107023

Circulation: 55 000 copies.

The Journal content is free. Subscribe form is on the web-site.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Site: orscience.ru

E-mail: or@hmpm.ru

Medical director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science Editors:

Darya V. Volkova,

Margarita B. Kapelovich,

Denis A. Kataev,

Elena V. Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina E. Vitvitskaya, Olga V. Melentyeva,

Irina G. Telegina

Design and layout:

Sergey L. Sirotin

MMA "MediaMedica"

Address:

19 Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address: P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development adviser:

Tatiana L. Scorobogat

Key account manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services director:

Natalia M. Surova

Advertising services managers:

Evgenia D. Candina, Tatyana A. Romanovskaya,

Anna S. Spirina, Svetlana J. Shulgina

Subscription:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

 объединённая
редакция


MEDIAMEDICA

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хаитов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Сеницын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УША, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsybin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTIO and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabiroy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Вчера, сегодня и завтра.

(Круглый стол: терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог)

Л.И.Дворецкий, С.В.Яковлев, М.А.Карнаушкина

9

ОБЗОР

С-реактивный белок в диагностике внебольничной пневмонии

А.В.Ершов

15

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Плевральный выпот

М.А.Карнаушкина, А.Д.Струтынская

21

ОБЗОР

Пневмоцистная пневмония у пациентов без инфекции ВИЧ

В.Б.Белобородов

27

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Анализ летальных исходов у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, находившихся на стационарном лечении в пенитенциарных учреждениях

М.Е.Вострокнутов

33

ОБЗОР

Диагностика туберкулеза органов дыхания в XXI в.: что изменилось?

И.Э.Степанян

37

МЕТОДИЧЕСКИЕ И НОРМАТИВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Современные тенденции в лечении бронхиальной астмы

О.М.Курбачева, И.И.Исакова

41

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффективность и безопасность применения бронходилататоров в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, Г.В.Воронина

45

ЛЕКЦИЯ

Изменение органа зрения, слизистых оболочек и кожи при заболеваниях органов дыхания

Д.И.Трухан, Н.В.Багишева, О.И.Лебедев, А.Ф.Сулимов, Л.Ю.Трухан

52

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Дополнительные возможности биорегуляционных препаратов в коррекции

ЛОР-ассоциированного халитоза (неприятного запаха изо рта)

С.А.Карпищенко, И.Э.Джагацпанян, Г.В.Лавренова, Е.И.Муратова, О.П.Малай, Ю.В.Митрофанова

56

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дифференциальная диагностика кист верхней челюсти и максиллярного синуса

С.А.Карпищенко, С.В.Баранская, Е.С.Карпищенко

60

ОБЗОР

Аллергический ринит – актуальная проблема XXI века

М.Е.Дынева, О.М.Курбачева

65

ОБЗОР

Современные аспекты лечения аллергического ринита

С.А.Карпищенко, О.М.Колесникова

70

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Аллергический ринит с позиции аллерголога

О.И.Сидорович, Л.В.Лусс

75

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Состояние дыхательной системы у работающих в производстве полихлорированных углеводородов: морфологические и функциональные аспекты

В.С.Лотков, С.А.Бабанов, Н.В.Дудинцева, А.Г.Байкова

79

Contents

EDITORIAL

- Community-acquired pneumonia. Clinical recommendations. Yesterday, today and tomorrow. To the article (round-table discussion: physician, pulmonologist, clinical pharmacologist)**
Leonid I. Dvoretzky, Sergei V. Iakovlev, Mariia A. Karnaushkina 9
-

REVIEW

- C-reactive protein in the diagnostics of communicative pneumonia**
Anton V. Ershov 15
-

BEST PRACTICE

- Pleural effusion**
Mariia A. Karnaushkina, Anastasiia D. Strutynskaya 21
-

REVIEW

- Pneumocystis pneumonia in non-HIV patients**
Vladimir B. Beloborodov 27
-

ORIGINAL ARTICLE

- Analysis of lethal outcomes in patients with HIV/tuberculosis co-infection undergoing inpatient treatment in penitentiaries**
Mikhail E. Vostroknutov 33
-

REVIEW

- Diagnosis of pulmonary tuberculosis in XXI century: what has changed?**
Igor E. Stepanyan 37
-

STANDARDS OF SPECIALIZED MEDICAL CARE

- Current trends in the treatment of bronchial asthma**
Oksana M. Kurbacheva, Irina I. Isakova 41
-

ORIGINAL ARTICLE

- Effectiveness and safety of bronchodilator use in chronic cardiac insufficiency of ischemic genesis comorbid with chronic obstructive pulmonary disease**
Vladimir V. Evdokimov, Anna G. Evdokimova, Elena V. Kovalenko, Galina V. Voronina 45
-

LECTURE

- Changes in the organ of view, mucous sheets and skin in respiratory diseases**
Dmitrii I. Trukhan, Natalia V. Bagisheva, Oleg I. Lebedev, Anatolii F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan 52
-

BEST PRACTICE

- Additional possibilities of bioregulation products in correction of ENT-associated halitosis (bad smelling breath)**
Sergei A. Karpishchenko, Igor E. Dzhagatspanyan, Galina V. Lavrenova, Evgeniia I. Muratova, Ol'ga P. Malay, Iuliia V. Mitrofanova 56
-

CLINICAL CASE

- Differential diagnosis of maxilla and maxillary sinus cysts**
Sergei A. Karpishchenko, Svetlana V. Baranskaia, Elena S. Karpishchenko 60
-

REVIEW

- Allergic rhinitis – the actual problem of the XXI century**
Miramgul E. Dyneva, Oksana M. Kurbacheva 65
-

REVIEW

- New aspects of allergic rhinitis treatment**
Sergei A. Karpishchenko, Ol'ga M. Kolesnikova 70
-

BEST PRACTICE

- Allergic rhinitis from the perspective of an allergist**
Ol'ga I. Sidorovich, Liudmila V. Luss 75
-

ORIGINAL ARTICLE

- Respiratory system condition in men working in polychlorinated hydrocarbons production: morphological and functional aspects**
Viacheslav S. Lotkov, Sergei A. Babanov, Natalia V. Dudintseva, Antonina G. Baikova 79
-

Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Вчера, сегодня и завтра. (Круглый стол: терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог)

Л.И.Дворецкий✉, С.В.Яковлев, М.А.Карнаушкина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
✉dvoretzki@mail.ru

Аннотация

Обсуждается проблема диагностики и тактики антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в свете имеющихся клинических рекомендаций. Оценивается диагностическое значение клинических симптомов заболевания и данных рентгенологического исследования. Особое место уделено выбору первоначального антибактериального препарата с учетом ориентировочного этиологического варианта пневмонии, тяжести заболевания, риска антибиотикорезистентности, фармакологических свойств антибиотика. Важным практическим аспектом ведения больных являются оценка эффективности антибактериального препарата и принятие решения о дальнейшей тактике лечения в случае его неэффективности, а также длительность антибактериальной терапии. Подчеркивается важность имеющихся и будущих клинических рекомендаций для практических врачей.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, антибактериальный препарат, антибиотикорезистентность.

Для цитирования: Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Карнаушкина М.А. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Вчера, сегодня и завтра. (Круглый стол: терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог). Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190210

Editorial

Community-acquired pneumonia. Clinical recommendations. Yesterday, today and tomorrow. To the article (round-table discussion: physician, pulmonologist, clinical pharmacologist)

Leonid I. Dvoretzky✉, Sergei V. Iakovlev, Mariia A. Karnaushkina

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
✉dvoretzki@mail.ru

Abstract

Diagnostics and antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia are discussed considering updated clinical recommendations. Diagnostic implications of clinical symptoms and radiologic investigation results are evaluated. Special attention is given to the choice of the first antimicrobial drug with regard to approximate etiological cause of pneumonia, disease severity, antibiotic resistance risk, and antimicrobial drug pharmacological properties. Evaluation of antimicrobial drug effectiveness and decision for future management tactics in case of its ineffectiveness as well as antimicrobial therapy duration are important practical aspects of patient management. Importance of present and future clinical recommendations for medical practitioners is emphasized.

Key words: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, antimicrobial drug, antibiotic resistance.

For citation: Dvoretzky L.I., Yakovlev S.V., Karnaushkina M.A. Community-acquired pneumonia. Clinical recommendations. Yesterday, today and tomorrow. To the article (round-table discussion: physician, pulmonologist, clinical pharmacologist). Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190210

Л.И.Дворецкий. В структуре смертности от болезней органов дыхания в Российской Федерации в 2017 г. на долю пневмоний приходилось 42%, смертность составила 17,3 на 100 тыс. населения. Если летальность у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний с нетяжелым течением внебольничной пневмонии (ВП) составляет 1–3%, то у пациентов пожилого и старческого возраста при наличии серьезной сопутствующей патологии, а также в случае тяжелой ВП этот показатель возрастает и, по разным данным, колеблется от 15 до 58%. Статистические данные и результаты международных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что ВП своевременно не диагностируется примерно у 1 млн человек. Уровень заболеваемости ВП, качество диагностики и показатели летальности вызывают тревогу у практических врачей и руководителей органов здравоохранения. В связи с этим вновь возникает необходимость анализа и обсуждения данной проблемы, по-прежнему сохраняющей свое медицинское и социальное значение в современном обществе.

Клинический опыт показывает, что существующие и постоянно обновляющиеся рекомендации по ведению больных ВП хотя и являются значимым источником информации по данной проблеме, все же оставляют большие возможности для улучшения качества диагностики и лечения данной категории пациентов. При анализе результатов по-

казателей диагностики и лечения ВП создается впечатление, что врачи не всегда следуют имеющимся клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ВП, что может быть обусловлено недостаточным знакомством или вообще незнанием и игнорированием таковых. Примечательно, что, согласно данным опроса врачей, 85% опрошенных назвали в качестве наиболее значимых источников информации об антимикробных препаратах конференции/круглые столы и материалы представителей фармацевтических компаний, далее следовали периодические медицинские издания (57%), справочники о препаратах (51%) и Интернет (20%).

Основными вопросами, требующими обсуждения, следует считать:

- качество и своевременность диагностики ВП с учетом этиологических и клинических особенностей ее течения у различного контингента пациентов с целью максимально раннего начала антибактериальной терапии (АБТ);
- тактику ведения больных ВП (выбор первоначального антибактериального препарата – АБП, принятие решения в зависимости от эффективности, длительность АБТ) и ее соответствие клиническим рекомендациям;
- влияние роста антибиотикорезистентности микроорганизмов на эффективность АБТ;
- плохой ответ на АБТ и медленное разрешение ВП.

М.А.Карнаушкина. Клинические ориентиры диагностики ВП довольно подробно прописаны в национальных рекомендациях, причем указаны диагностическая информативность разных клинических симптомов заболевания (лихорадка, боль, кашель, аускультативная симптоматика и др.). Между тем продолжают встречаться ошибки в выявлении и трактовке симптомов, что является причиной как несвоевременного распознавания пневмоний, так и гипердиагностики заболевания.

Практикующие врачи допускают существенные и многочисленные ошибки при диагностике пневмонии на всех этапах оказания медицинской помощи, а в ряде случаев правильный диагноз выставляется только при аутопсии. В поликлинике диагноз ВП при первом врачебном осмотре устанавливается лишь в 10–56,2% случаев. Более чем в 40% случаев догоспитальная диагностика пневмоний оказывается ошибочной.

Следует иметь в виду, что, с одной стороны, клиническая симптоматика ВП не имеет специфических признаков и может наблюдаться при других синдромно сходных заболеваниях. В то же время у ряда больных объективные признаки могут быть не выражены или вообще отсутствовать, что не исключает диагноз ВП, но, естественно, затрудняет и усложняет ее своевременную диагностику. Особые трудности возникают при диагностике ВП у лиц пожилого и старческого возраста, у которых основной клинической манифестацией в дебюте заболевания может быть декомпенсация сопутствующей патологии. При этом обычно речь идет об усугублении клинических признаков хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), декомпенсации сахарного диабета, когнитивных нарушений, необъяснимых падениях.

Диагностический арсенал врачей первичного звена здравоохранения, на которых в большинстве случаев ложится ответственность за диагностику ВП, включает наряду с непререкаемыми физическими методами обследования лабораторные тесты (общий анализ крови, С-реактивный белок – СРБ) и лучевую диагностику. Наличие нейтрофильного лейкоцитоза (выше $10 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом, тем более с наличием в крови метамиелоцитов и миелоцитов, свидетельствует о высокой вероятности бактериальной инфекции, а лейкопения (ниже $4 \times 10^9/\text{л}$) в сочетании с тромбоцитопенией (ниже $100 \times 10^9/\text{л}$) являются неблагоприятным прогностическим признаком ВП. Практически важным лабораторным тестом в диагностике ВП следует считать СРБ, уровень которого коррелирует с тяжестью течения заболевания, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом заболевания у больных ВП. Особенно ценными могут стать показатели СРБ у пациентов с клиническими симптомами легочной консолидации при отсутствии лучевых признаков воспалительной инфильтрации. В случаях высокой концентрации СРБ (выше 100 мг/л) его диагностическая специфичность при ВП превышает 90%, в то время как при концентрации ниже 20 мг/л диагноз пневмонии становится маловероятным.

Всем больным с подозрением на ВП необходимо проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях с целью верификации легочной инфильтрации, локализации, распространенности процесса, наличия осложнений. Кроме того, при этом проводится дифференциальная диагностика с синдромно сходными заболеваниями.

Л.И.Дворецкий. Одной из причин диагностических ошибок на догоспитальном этапе ведения больных является отсутствие или несвоевременное проведение рентгенологического исследования. Невыполнение указанного диагностического стандарта на поликлиническом этапе

следует считать одной из причин как несвоевременного распознавания ВП, так и необоснованной госпитализации больных. Принимая решение на основании заключения рентгенолога, лечащий врач должен быть ориентирован в лучевой семиотике ВП.

М.А.Карнаушкина. Основным рентгенологическим признаком ВП является локальное снижение воздушности легочной ткани (инфильтрация) за счет накопления воспалительного экссудата в респираторных отделах. Изменения чаще носят односторонний характер, распространяются на один или два сегмента. Рентгенологическая картина ВП определяется типом инфильтрации легочной ткани и стадией воспалительного процесса (разгар, разрешение).

Альвеолярный тип инфильтрации (консолидация) наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом воздухосодержащих альвеол, альвеолярных мешков, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол, в результате чего пораженный участок легочной ткани становится безвоздушным. При компьютерной томографии отмечаются средняя интенсивность тени уплотненного участка легкого, а также видимость в зоне уплотнения воздушных просветов бронхов (симптом воздушной бронхографии). Такой тип изменений определяется как плевропневмония, которая чаще встречается при бактериальных пневмониях, особенно пневмококковых.

Интерстициальный тип инфильтрации («матовое стекло») формируется при заполнении воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств и характеризуется низкой (малой) интенсивностью тени уплотненного участка. Более достоверно симптом «матового стекла» определяется при высокоразрешающей компьютерной томографии легких (видимость стенок бронхов и элементов сосудистого рисунка в зоне инфильтрации). Такие пневмонические инфильтраты обычно определяются как интерстициальные. Обычно они не имеют отчетливой симптоматики при физическом обследовании и могут быть не видны при обычной рентгенографии. Чаще интерстициальные пневмонические инфильтраты возникают при небактериальных (вирусных) пневмониях или при ВП, вызванной атипичными возбудителями, например *Mycoplasma pneumoniae*.

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

Несмотря на некоторые особенности, установление этиологии пневмонии по рентгенологической картине (характер, расположение воспалительной инфильтрации и др.) в большинстве случаев невозможно. Чувствительность данного метода в выявлении легочных инфильтратов при ВП остается относительно невысокой, особенно в начале заболевания, а также у больных с имеющимися заболеваниями бронхолегочной системы в связи с трудностью интерпретации выявляемых изменений.

Л.И.Дворецкий. Сегодня уже недостаточно только верифицировать диагноз ВП. Врач должен не только осуществить нозологическую диагностику, проводя дифференциальный диагноз пневмонии с синдромно сходными заболеваниями, но и стремиться к этиологической диагностике ВП. Тем более что в Международной классификации болезней все пневмонии кодируются по этиологическому фактору. В то же время в реальной клинической практике речь может идти лишь об ориентировочной этиологической диагностике на основании особенностей ВП у конкретного больного (анамнез, возраст, коморбидность, клинико-рентгенологическая картина и др.). Несмотря на то,

что в отдельных случаях прослеживается связь между возбудителем ВП и ее клиническими и рентгенологическими проявлениями, особенности клинико-рентгенологического течения ВП не могут считаться адекватными предикторами этиологии заболевания. Тем не менее подобный подход к ориентировочной этиологической диагностике сохраняет свои позиции при выборе первоначального (стартового) АБП.

С.В.Яковлев. Наряду с бактериальными микроорганизмами ВП могут вызывать респираторные вирусы, среди которых наиболее частыми являются вирусы гриппа, коронавируса, риносинцитиальный вирус, метапневмовирус и бокавирус человека. Выявление респираторных вирусов у пациентов с ВП носит выраженный сезонный характер и обычно возрастает в холодное время года. Сегодня прежде возникающий вопрос о том, существуют ли вирусные пневмонии, практически снят, вирусные пневмонии – это реальный этиологический вариант ВП. В европейском исследовании [1] вирусная этиология ВП документирована у 17% амбулаторных больных.

Примечательно, что вирусные пневмонии развиваются у иммунокомпетентных пациентов, а не только в условиях иммунодефицита (опухолевые больные, получающие химиотерапию, иммунодепрессанты в посттрансплантационном периоде), у лиц пожилого и старческого возраста, у беременных.

Несмотря на высокую вероятность вирусной этиологии ВП при некоторых клинических ситуациях (эпидемиологические данные, рентгенологическая картина, лейкопении и др.), специфических клинико-рентгенологических и лабораторных признаков вирусных пневмоний не существует. Поэтому основным способом верификации вирусной этиологии ВП является детекция ДНК и РНК вирусов с помощью современных методов молекулярной диагностики. Методы выявления вируса гриппа высокоспецифичны, но обладают низкой чувствительностью, что черевато получением ложноотрицательных результатов. Существуют экспресс-тесты для выявления антигенов гриппа А и В в респираторных образцах, основанные на иммуноферментном анализе или иммунохроматографическом методе. Основным преимуществом экспресс-тестов являются возможность выполнения «у постели больного» и быстрота получения результата. Однако они характеризуются вариабельной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем могут использоваться только в качестве скринингового метода с необходимостью дальнейшего подтверждения результатов исследования с помощью более точных методов, в частности полимеразной цепной реакции.

У госпитализированных больных с целью микробиологической верификации ВП при подозрении на этиологическую роль вируса гриппа (тяжелое течение заболевания с выраженной дыхательной недостаточностью) необходимо исследование мокроты или лаважной жидкости с помощью ДНК-полимеразной реакции. Сложности ведения больных вирусной пневмонией заключаются в том, что если мы располагаем сегодня препаратами против вируса гриппа, то эффективные противовирусные препараты против «негриппозных» вирусов в клинической практике отсутствуют.

Л.И.Дворецкий. В клинических рекомендациях Российского респираторного общества (2010 г.) по поводу вирусных пневмоний сказано следующее: «...Среди других возбудителей ВП нередко упоминаются респираторные вирусы (вирусы гриппа типа А и В, парагриппа, аденовирус и респираторный синцитиальный вирус), но в действительности они нечасто вызывают непосредственное поражение респираторных отделов легких. Вирусные респираторные инфекции и, прежде всего, эпидемический грипп, безусловно, рассматриваются как ведущий фактор риска вос-

падения легких, являясь своеобразным "проводником" бактериальной инфекции. Однако вызываемые вирусами патологические изменения в легочной ткани называть пневмонией не следует и, более того, необходимо четко от нее отграничивать, поскольку подход к лечению этих двух состояний принципиально различен...»

Вопрос о том, насколько реально присоединение бактериальной инфекции у больных вирусной пневмонией требует доказательных данных. В клинической практике существуют сложности трактовки взаимоотношений вирусной и бактериальной инфекции (вирусно-бактериальный континуум) при ВП. Принято различать первичную вирусную пневмонию, развивающуюся в результате непосредственного вирусного поражения легких. Вторичная бактериальная пневмония может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или возникает как самостоятельное позднее осложнение респираторной вирусной инфекции, чаще всего при гриппе. У иммунодепрессивных пациентов с наличием вируса гриппа имеется высокий риск развития пневмонии (до 30%), причем предиктором подобной трансформации, по данным одного из исследований, являются абсолютная лимфопения (менее 200 клеток/мл) и отсутствие антивирусной терапии.

Что касается роли вирусно-бактериальных ассоциаций в этиологии ВП, то в одном из последних исследований показано, что у 62% больных не удалось выявить этиологически значимый патоген, у 22% был выявлен вирус в качестве единственного микроорганизма, у 11% – бактериальные патогены, и лишь в 3% случаев обнаружены вирусно-бактериальные ассоциации. Среди вирусов наиболее часто выявлялся риновирус, опережавший по частоте вирус гриппа.

С.В.Яковлев. В последнее время в отдельную группу стали выделять пневмонии, связанные с оказанием медицинской помощи (healthcare-associated pneumonia). К этой категории, например, относятся пневмонии у лиц, находящихся в домах престарелых или других учреждениях длительного ухода, у пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом. По условиям возникновения их можно рассматривать как внебольничные, однако они, как правило, отличаются от последних структурой возбудителей и, самое главное, более высокой вероятностью наличия антибиотикорезистентных возбудителей.

М.А.Карнаушкина. Одним из ответственных решений при ведении больных ВП остается выбор адекватного первоначального АБП. По данным анкетирования, врачи руководствуются разными критериями при выборе АБП (эффективность, прием внутрь, кратность приема, наличие в рекомендациях, стоимость, переносимость). Лишь 15% опрошенных врачей отдавали предпочтение АБП, указанным в клинических рекомендациях, что может свидетельствовать о недостаточном знакомстве с рекомендациями или вообще о неосведомленности о них. По данным анкетирования врачей в 2010 г., наиболее предпочтительным АБП был азитромицин, опережавший амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Значительную долю в структуре назначений занимали цефазолин и ципрофлоксацин. Отмечена высокая частота назначения парентеральных цефалоспоринов III поколения – цефотаксима и цефтриаксона. Всего 57% врачей при лечении ВП отдавали предпочтение пероральному пути введения АБП, 6% – парентеральному. Остальные опрошенные не выразили каких-либо предпочтений, так как обычно используют как пероральные, так и парентеральные лекарственные формы АБП.

Если в 2009 г. 76% врачей предпочитали для лечения ВП макролиды, то по данным опроса компании Comcon, проведенного в 2015 г., макролиды назначались в 3 раза реже – у 26,2% больных, а β-лактамы – в 32%.

Клинические особенности ВП непневмококковой этиологии и рекомендации по выбору АБП Clinical features of non-pneumococcal community-acquired pneumonia and recommendation on antimicrobial medicine choice			
Возбудитель ВП	Факторы риска и клиническая характеристика	Антибиотик 1-й линии терапии	
		амбулаторная практика	стационар
<i>Haemophilus influenzae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с ХОБЛ • Пациенты, вакцинированные 13-валентной пневмококковой вакциной 	Амоксициллин/клавуланат внутрь	Цефотаксим внутривенно Цефтриаксон внутривенно Левифлоксацин внутривенно
<i>M. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты моложе 40 лет, преимущественно дети и подростки школьного возраста • Начало заболевания с явлений катара верхних дыхательных путей • В клинической картине доминирует сухой кашель без явлений дыхательной недостаточности • Двустороннее поражение на рентгенограмме 	Макролид внутрь Доксициклин внутрь	Макролид внутрь или внутривенно Доксициклин внутрь или внутривенно
<i>Staphylococcus aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Грипп • Хроническая алкогольная интоксикация • Внутривенные наркоманы • Деструкция легочной ткани 	Амоксициллин/клавуланат внутрь	Цефтаролин внутривенно Клиндамицин внутривенно Левифлоксацин внутривенно Моксифлоксацин внутривенно Амоксициллин/клавуланат внутривенно
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты после инсульта • Коморбидность (сахарный диабет, цирроз печени) • Абсцесс легкого 	Левифлоксацин внутрь Моксифлоксацин внутрь	Эртапенем внутривенно Тигециклин внутривенно Левифлоксацин внутривенно Моксифлоксацин внутривенно
<i>Pneumocystis jirovecii (carinii)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекция ВИЧ • Тяжелая ХОБЛ и системные глюкокортикостероиды • Тяжелая прогрессирующая дыхательная недостаточность • Двустороннее поражение на компьютерной томографии по типу «матового стекла» 	Необходима госпитализация	Ко-тримоксазол внутривенно или внутрь в суточной дозе 15 мг/кг (по триметоприму)

С.В.Яковлев. Выбор режима стартовой АБТ осуществляется эмпирически с учетом региональных эпидемиологических данных, результатов мониторинга антибиотикорезистентности ключевых возбудителей и индивидуальных особенностей пациента. Всем госпитализированным пациентам с ВП рекомендуются бактериоскопия и культуральное исследование респираторного образца – мокрота или трахеальный аспират (у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких).

Серьезной проблемой АБТ является существенный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов, при этом существуют значительные региональные различия в уровне устойчивости. По данным исследования PROTEKT (2002–2003 гг.), основной возбудитель ВП – *Streptococcus pneumoniae* – характеризовался устойчивостью к пенициллину в диапазоне от 2,4% в Германии до 50,1% в ЮАР, составляя в среднем 22,3%. Устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам варьировала от 14,7% в Канаде до 79,6% в Японии. В России последние данные по состоянию антибиотикорезистентности респираторных патогенов можно получить по карте антибиотикорезистентности на сайте map.antibiotic.ru. По этим данным в РФ устойчивость пневмококка к респираторным фторхинолонам и аминопенициллинам невысокая, в то же время отмечен драматический рост устойчивости *S. pneumoniae* к макролидным антибиотикам, которая в настоящее время составляет к кларитромицину около 24%, а к азитромицину превысила 30%. Такая ситуация не может не беспокоить специалистов, поскольку врачи, как было указано выше, широко назначают макролиды при лечении ВП различной тяжести.

Л.И.Дворецкий. В современных клинических рекомендациях можно усмотреть некоторое несоответствие между данными о резистентности пневмококка к макролидам и неизменные рекомендации назначения макролидов для лечения ВП. Можно ли на сегодняшний день определить окончательное место АБП группы макролидов и конкретных препаратов в современных стандартах лечения больных ВП?

С.В.Яковлев. В последние годы большинство экспертов приходят к мнению, что оптимальным АБП 1-й линии терапии больных с легкой или среднетяжелой ВП является амоксициллин с позиций эффективности, переносимости и минимальной достаточности. В частности, такого мнения придерживаются эксперты Европейского респираторного общества, Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней, Британского торакального общества, Всемирной организации здравоохранения. В контролируемых клинических исследованиях было показано, что при нетяжелой ВП амоксициллин по эффективности не уступает респираторным фторхинолонам, значительно превосходя их по безопасности. Стандартной рекомендованной дозой амоксициллина является 500 мг с интервалом 8 ч или 1 г с интервалом 12 ч. У пациентов с риском устойчивого *S. pneumoniae* (прием антибиотика в предшествующие 3 мес, дети, посещающие дошкольные учреждения, и члены их семьи, многодетные семьи) рекомендовано увеличение суточной дозы амоксициллина до 3 г/сут (у детей – до 90 мг/кг в сутки).

Высокий уровень устойчивости пневмококка к макролидным антибиотикам не позволяет рекомендовать их как средство 1-й линии терапии ВП. Назначение макролидов оправдано только при невозможности применения амоксициллина (анафилаксия) или при обоснованном предположении о микоплазменной этиологии ВП, которая более характерна для детей и подростков школьного возраста. Среди макролидных антибиотиков предпочтительным является 16-членный макролид джозамицин, к которому устойчивость пневмококка ниже по сравнению с 14- и 15-членными макролидами (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин).

М.А.Карнаушкина. Рост антибиотикорезистентности является одним из факторов плохого ответа на АБТ. Насколько следует учитывать этот многофакторный феномен при составлении клинических рекомендаций и какие ориентиры для практических врачей при принятии решения о выборе первоначального АБП или замене его на альтернативный?

С.В.Яковлев. В амбулаторной практике при нетяжелой ВП антибиотиком 1-й линии терапии является амоксициллин, обладающий высокой антипневмококковой активностью и безопасностью. Однако в этиологической структуре нетяжелой ВП наряду с самым частым возбудителем – пневмококком, на долю которого приходится, по некоторым исследованиям, до 50% случаев заболевания, – имеют значение и другие микроорганизмы, доля каждого из них в этиологической структуре составляет от 3 до 10%. Среди таких потенциальных возбудителей ВП следует отметить гемофильную палочку, микоплазму, золотистый стафилококк и клебсиеллу. Так как расшифровка этиологии ВП в амбулаторной практике затруднена, если вообще возможна, врачам следует предполагать этиологический диагноз заболевания, исходя из особенностей пациента и клинической картины заболевания (см. таблицу). На основании предположительной этиологии ВП выбор АБП может варьировать.

Л.И.Дворецкий. Особого внимания требуют больные тяжелой ВП, нуждающиеся в госпитализации либо в пульмонологические отделения, либо в отделение реанимации и интенсивной терапии. Летальность среди таких пациентов зависит от характера возбудителя и достигает 35,7% при ВП, вызванной *K. pneumoniae*. Также высокая летальность (более 20%) отмечена при тяжелой стафилококковой и легионеллезной ВП [2]. В ходе пилотного российского исследования этиологии фатальных ВП, по данным аутопсийного материала, было показано, что наиболее часто обнаруживаемыми возбудителями у данной категории пациентов являлись *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* – 31,4, 28,6, 12,9 и 11,4% от всех выделенных штаммов соответственно (Н.В.Иванчик и соавт., 2008). С учетом вероятности вирусной этиологии тяжелых ВП определенное место в терапии могут занимать противовирусные препараты.

С.В.Яковлев. Среди противовирусных препаратов наибольшее клиническое значение при ВП принадлежит ингибиторам нейраминидазы – осельтамивиру и занамивиру, обладающим высокой активностью в отношении вирусов гриппа А и В. Использование ингибиторов нейраминидазы у тяжелых больных, инфицированных вирусами гриппа, улучшает прогноз, а также сокращает продолжительность выделения вируса, причем эффективность препаратов выше при их раннем назначении (менее 48 ч с момента появления симптомов). Осельтамивир и занамивир обладают сопоставимой эффективностью при гриппе, однако у критически больных пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, препаратом выбора является выпускающийся в пероральной лекарственной форме осельтамивир.

Л.И.Дворецкий. Представляют интерес данные японских исследователей о противовирусной активности 16-членного макролида джозамицина, который в эксперименте значительно снижал летальность мышей, зараженных смертельной дозой вируса А/Н1N1. Возможно, что данный эффект препарата обеспечивался за счет продемонстрированной в исследовании ингибции высвобождения миелопероксидазы нейтрофилами, продукции провоспалительных цитокинов и стимуляции продукции интерферона. Джозамицин значительно превосходил эффект других макролидов (спирамицин, кларитромицин) и к тому же оказывал прямую антивирусную активность в культуре ткани.

Кстати, возникает вопрос о включении макролидов в комбинированную АБТ у больных тяжелой ВП. Национальные рекомендации по АБТ тяжелой ВП предусматривают эмпирическую комбинацию β-лактамов (цефалоспорины, защищенные пенициллины) с макролидами. Альтернативой может быть монотерапия респираторными фторхинолонами (моксифлоксацин, левофлоксацин), оказы-

вающая сравнимый с комбинированной АБТ клинический и микробиологический эффект. В то же время имеются данные о преимуществе комбинации β-лактамы + макролиды перед комбинацией β-лактамы + фторхинолоны, что, возможно, связано с неантибактериальными эффектами макролидов.

С.В.Яковлев. Значение макролидов в комбинированной терапии тяжелой ВП в последние годы вызывает дискуссию. С одной стороны, есть серьезные аргументы против добавления макролида к β-лактаму: высокий уровень устойчивости пневмококка в РФ к макролидам, крайне слабая активность макролидов против других потенциальных возбудителей – стафилококка, гемофильной палочки, клебсиеллы, наличие у кларитромицина и азитромицина кардиотоксического действия в виде удлинения интервала QT и высокого риска развития желудочковых нарушений ритма и асистолии. С другой стороны, в этиологии тяжелой ВП имеет значение легионелла (в Европе – от 2 до 5%), в отношении которой неэффективны β-лактамы антибиотика. Обосновывать включение в комбинированную схему АБТ макролида его противовоспалительными свойствами несерьезно и неразумно; при необходимости достижения противовоспалительного эффекта более оправдано (и безопасно) назначение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Л.И.Дворецкий. Насколько необходимы и с какой периодичностью должны осуществляться обновления практических рекомендаций по лечению больных ВП? Что может служить поводом для этого? Существующая ситуация с ошибками в тактике АБТ? Появление новых АБП? Новые режимы АБТ (дозы, комбинации АБП и др.)? Рост антибиотикорезистентности? Накопление новых доказательных данных эффективности АБТ? Каковы перспективы в этом направлении? Ведь практически врачи находятся в постоянном ожидании терапевтических инноваций.

С.В.Яковлев. Основным поводом для пересмотра клинических рекомендаций по ведению больных ВП может быть либо изменение ситуации с антибиотикорезистентностью возбудителей в популяции, либо появление новых данных об эффективности антибиотиков, фармакодинамическом обосновании новых режимов дозирования, либо появление в клинической практике новых антибиотиков. Прошло более 8 лет после появления последней версии рекомендаций Российского респираторного общества по ВП. Это слишком долго, рекомендации по АБТ следует обновлять не реже чем каждые 5 лет. Ситуация с антибиотикорезистентностью изменяется драматически быстро, что мы видим на примере роста устойчивости пневмококка к макролидным антибиотикам. За этот период появилось обоснование применению пенициллинов в увеличенной дозе в случае устойчивых пневмококков, появились в клинике новые АБП. В частности, уже 4 года назад зарегистрирован в РФ новый цефалоспориновый антибиотик с повышенной антипневмококковой и антистафилококковой активностью – цефтаролин. По уровню природной антипневмококковой активности он превосходит другие цефалоспорины в десятки раз, устойчивость пневмококков к нему минимальная. Клинические исследования документировали его высокую эффективность при тяжелой ВП, превосходящую эффективность цефтриаксона; достоверное превосходство цефтаролина над цефтриаксоном подтвердил и недавно опубликованный метаанализ [3]. Этот АБП, безусловно, должен быть в рекомендациях как одна из самых надежных опций лечения тяжелой ВП.

М.А.Карнаушкина. Врач должен обладать компетентностью в оценке факторов риска плохого ответа на АТ, что требует принятия решения о пересмотре тактики ведения. Среди основных причин отсутствия клинического эффекта следует иметь в виду:

- выбор неадекватного АБП;
- недостаточную дозу АБП (морбидное ожирение, гипергидратация);
- нарушения режима введения АБП (некомплаентные пациенты);
- легочные и внелегочные инфекционные осложнения ВП (эмпиема, менингит, артрит);
- наличие бронхиальной обструкции (опухолевый процесс, инородное тело в бронхе);
- ошибочная идентификация возбудителя (при наличии данных микробиологического исследования);
- неинфекционные причины лихорадки (ошибочный диагноз пневмонии);
- лекарственная лихорадка;
- наличие невыявленных других инфекционных очагов.

Л.И.Дворецкий. Как показывает опыт, одним из нерешенных окончательно, порой дискуссионных вопросов среди практических врачей, курирующих больных ВП, является продолжительность АБТ. Такая неоднозначность принятия решения отчасти может быть связана с ориентировкой не на практические рекомендации, а на санкции со стороны страховых компаний и других контролирующих органов. По данным ряда исследований, необоснованно длительная АБТ составляет около 10% среди различных ошибок АБТ. Результаты метаанализа эффективности АБТ различными АБП (β-лактамы, макролиды, респираторные фторхинолоны) в зависимости от длительности лечения (7 дней или более) показали, что не выявлено различий между группами в частоте выздоровления, эрадикации возбудителя, показателях летальности. Более того, проспективное обсервационное исследование результатов лечения больных тяжелой ВП (CURB-65 – 3–5 баллов) показало отсутствие значимых различий в исходах заболевания при 7-дневном и 14-дневном курсах АБТ.

При оценке результатов АБТ больных ВП «магическое» действие на врачей оказывают сохраняющаяся субфебрильная температура, астеническое состояние, а также неполное разрешение пневмонической инфильтрации в легких. Как правило, указанные факторы служат поводом для продолжения АБТ, к которой показаний уже нет. По современным рекомендациям, не следует продолжать (или менять) АБП после 7 дней лечения больных ВП при наличии субфебрильной температуры, аускультативных признаков (сгеритасио redux!), астении, увеличении СОЭ, нормализующейся в более поздние сроки, сохраняющейся инфильтрации в легких. Рентгенологические признаки ВП разрешаются медленнее клинических симптомов и лабораторных изменений, в связи с чем контрольная рентгенография, проводившаяся обычно через 7–10 дней лечения, не может использоваться в эти сроки для оценки эффективности АБТ. Длительность обратного развития пневмонии может различаться в широких пределах, но обычно составляет 3–4 нед и позволяет выявить нормальную картину или остаточные изменения в виде локальных участков уплотнения легочной ткани или деформации легочного рисунка.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretzki@mail.ru

Яковлев Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет), президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов

Карнаушкина Мария Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

С.В.Яковлев. Врач должен отдавать себе отчет в том, что основной целью АБТ является эрадикация патогенного микроорганизма, что обеспечивает регресс клинических признаков бактериальной инвазии (лихорадка и другие признаки синдрома системной воспалительной реакции, интоксикация), но не влияет на активность легочного воспаления. В то же время существуют ситуации, при которых длительность АБТ может превышать 7 дней (медленный клинический ответ на лечение, наличие легочной деструкции; пневмонии, вызванные *S. aureus*, *Legionella pneumophila*, *P. aeruginosa*).

Рентгенологическое разрешение пневмонии, как правило, отстает от клинического улучшения. В ситуациях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического регресса очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП. К факторам риска затяжного течения заболевания относятся: пожилой возраст, алкоголизм, наличие сопутствующей патологии (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.), тяжелое течение ВП, мультилобарная инфильтрация, высоковирулентные возбудители заболевания (*L. pneumophila*, *S. aureus*, грамотрицательные энтеробактерии). Важно оценить адекватность эмпирической АБТ (выбор АБП, режим дозирования), комплаентность больных (приверженность лечению) и исключить легочные и внелегочные инфекционные осложнения (эмпиема, легочная деструкция). В ряде случаев возникает необходимость в дифференциальной диагностике ВП затяжного течения с очагово-инфильтративным туберкулезом легких.

Л.И.Дворецкий. В заключение следует подчеркнуть, что для дальнейшего улучшения качества ведения больных ВП необходимы постоянное повышение врачебной компетентности, разумное следование практическим рекомендациям, конструктивное взаимодействие со смежными специалистами (рентгенолог, пульмонолог, микробиолог, клинический фармаколог и др.), участвующими в лечебно-диагностическом процессе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Welte T et al. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67 (1): 71–9.
2. Fine MJ et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275 (2): 134–41.
3. Taboada M et al. Ceftazidime versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia: individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71 (4): 862–70.

Leonid I. Dvoretzky – D. Sci. (Med.), Full Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretzki@mail.ru

Sergei V. Iakovlev – D. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Maria A. Karnauzhkina – D. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

C-реактивный белок в диагностике внебольничной пневмонии

А.В.Ершов[✉]

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

[✉]salavatprof@mail.ru

Аннотация

В статье приводится анализ актуальной информации о диагностической ценности C-реактивного белка (СРБ) в терапии и пульмонологии в разрезе дифференциального поиска патологии органов дыхательной системы, а также нозологических форм, имеющих общие элементы клинической симптоматики, характерной для внебольничной пневмонии (ВБП). Отражены история открытия, основные эффекты, биологическое значение и особенности лабораторной диагностики содержания СРБ в крови. Критически раскрыты результаты исследований по использованию концентрации СРБ в качестве биологического маркера возникновения ВБП, ее осложнений и тяжести течения, а также адекватности выбранной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, C-реактивный белок, лабораторная диагностика.

Для цитирования: Ершов А.В. C-реактивный белок в диагностике внебольничной пневмонии. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190259

Review

C-reactive protein in the diagnostics of communicative pneumonia

Anton V. Ershov[✉]

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russia

[✉]salavatprof@mail.ru

Abstract

The article provides an analysis of current information about the diagnostic value of the C-reactive protein in therapy and pulmonology in the context of the differential search for pathology of the respiratory system organs, as well as nosological forms that have common elements of clinical symptoms characteristic of community-acquired pneumonia. The history of discovery, main effects, biological significance and features of laboratory diagnosis of C-reactive protein content in blood are reflected. The results of studies on the use of C-reactive protein concentration as a biological marker of the occurrence of community-acquired pneumonia, its complications and severity, as well as the adequacy of the selected antibacterial therapy are critically disclosed.

Key words: community-acquired pneumonia, C-reactive protein, laboratory diagnostics.

For citation: Ershov A.V. C-reactive protein in the diagnostics of communicative pneumonia. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190259

Несмотря на постоянное усовершенствование компонентов и принципов антибактериальной терапии, проблема пневмонии сохраняется во всем мире [1]. Это обусловлено, с одной стороны, повсеместной распространенностью заболевания и неуклонным ростом заболеваемости, с другой стороны, отсутствием существенной тенденции к улучшению ранних и отдаленных исходов лечения. Данные обстоятельства являются причиной того, что летальность от внебольничной пневмонии (ВБП) не снижается, а число больных с затяжными, бессимптомными формами течения, а также с тяжелыми осложнениями основного заболевания неуклонно растет как в мире, так и в России [2, 3].

Пневмония, согласно классическим патофизиологическим понятиям, относится к наиболее частым причинам синдрома системной воспалительной реакции и является одной из ведущих причин смерти среди инфекционных заболеваний [4, 5]. Согласно наблюдениям последних 10–20 лет в палатах интенсивной терапии профильных отделений летальность при тяжелой пневмонии достигает 15–30% [1, 3, 6, 7]. При этом заболеваемость ВБП в развитых странах мира, в зависимости от уровня развития и благосостояния населения, варьируется в среднем от 1 до 11,6% среди лиц молодого и среднего возраста. В возрастной категории старше 65 лет ВБП встречается в 4 раза чаще и составляет 25–44% [8].

Несмотря на широкое распространение, медицинскую и социальную значимость, гипердиагностика пневмонии, по данным разных авторов, составляет от 16 до 52%, в то время как диапазон гиподиагностики варьирует от 0,9 до 18% [1, 2, 9]. Это ведет к тому, что летальность при пневмониях

не снижается, а число больных с затяжным, малосимптомным течением, а также с тяжелыми и системными осложнениями в ходе болезни неуклонно растет.

В настоящее время принято считать, что в основе патогенеза большинства заболеваний средней и более тяжести, включая заболевания инфекционной этиологии, лежат общие и местные закономерности формирования синдрома системного воспаления. Продукты повреждения тканей и жизнедеятельности микроорганизмов, токсины и катаболические вещества, иммунные комплексы и ряд других факторов одновременно и в разной степени выраженности активируют механизмы развертывания воспалительной реакции. Медиаторы – факторы, регулирующие воспалительный процесс.

Ранее считалось, что медиаторы и белки острой фазы воспаления оказывают только или преимущественно локальное воздействие. Сейчас же обосновано и доказано существенное системное влияние многих регуляторных молекул на уровне организма. В связи с этим в крови в зависимости от выраженности и тяжести воспалительных процессов могут накапливаться существенные концентрации веществ, оказывающих регуляторное влияние на течение системного воспалительного ответа, а следовательно, отражающих характер самого воспаления. Это позволяет лабораторной службе, определяя концентрацию такого вещества, а также динамику изменений его содержания, диагностировать и прогнозировать возникновение, течение и исход той или иной нозологической единицы. Одним из ярких примеров лабораторных маркеров наличия и тяжести воспалительной реакции в организме является C-реактивный белок (СРБ, CRP – от англ. C-reactive protein), ис-

пользование которого в пульмонологии сложилось исторически и в настоящий момент обусловлено его высокой диагностической значимостью.

СРБ – неспецифический белок острой фазы воспаления, являющийся $\alpha 2$ -глобулином, относящимся по биохимической структуре к пентраксинам с молекулярной массой 115–135 кДа. Впервые данное вещество было обнаружено в крови больного пневмонией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, в лаборатории Oswald Avery (Rockefeller University, New York City) в конце 1920-х годов. Исследователи W. Tillet и T. Frances разделили на фракции белки *S. pneumoniae*, обнаружив при этом, что одна из них (впоследствии названная «фракция С») в присутствии ионизированного кальция осаждает белки, присутствующие в сыворотке крови пациентов с пневмонией. Позднее субстанцию «фракция С» исследователи назвали «С-полисахаридом пневмококка» (PnC), а белок крови, взаимодействующий с ней, – СРБ [10–12].

Впоследствии в 1940-х годах в ходе исследования свойств и диагностической значимости СРБ при инфекционно-воспалительных заболеваниях различной этиологии, тяжести и локализации было обнаружено устойчивое повышение его содержания в крови при острой фазе воспаления (в первые 4–6 ч болезни). Тогда же была обнаружена и доказана его этиологическая неспецифичность, так как повышенная концентрация СРБ наблюдалась при тяжелых травмах, ожоговой болезни и в послеоперационном периоде [13].

Позже ученые установили, что рост концентрации СРБ связан с увеличением его синтеза гепатоцитами, в меньшей степени – нейронами, почечными структурами, моноцитами, лимфоцитами и макрофагами альвеол под действием провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-1 [14–16], т.е. цитокинов, которые вырабатываются в первые минуты разветвления воспалительной реакции.

В настоящее время в лабораторной медицине к современным методам диагностики предъявляются весьма однозначные требования: максимально раннее и достоверное изменение концентрации или активности, свидетельствующее о начале, изменении течения патологического процесса. Согласно общебиологическим закономерностям лабораторные маркеры системного воспаления опережают структурные изменения, а следовательно, могут рассматриваться как ранние предикторы возникновения и течения заболевания [16].

Логично предположить, что упомянутые ранее цитокины (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1), вырабатываемые иммунными клетками при контакте с патогеном в первые секунды взаимодействия, являются оптимальным лабораторным маркером диагностики воспалительного процесса. Однако данные вещества характеризуются очень коротким периодом полураспада и существенной неспецифичностью, что делает их использование в практической лабораторной медицине в качестве маркеров оценки тяжести течения и возможного исхода заболевания статистически нецелесообразным [17].

Совершенно иная логика использования в тех же целях вещества – продукта синтеза общего влияния провоспалительных цитокинов на гепатоциты – СРБ соответствует полностью современному лабораторному критериям ранней диагностики общей воспалительной реакции организма больного. Его концентрация в крови достоверно повышается более популяционно значимого уровня (5 мг/л) уже в течение первых 4–6 ч от момента альтерации, достигая максимума в течение 48 ч (24–72 ч – в зависимости от тяжести патологического процесса). Более того, известно, что она удваивается каждые первые 8 ч, достигая максимума через 36–50 ч, а на фоне тяжелого генерализованного системного воспаления может возрастать в короткое время в 100 и более раз [1, 18, 19].

Период полувыведения СРБ поразительно стабилен, очень мал в сравнении с другими белками крови и составляет 19 ч, являясь постоянной величиной на фоне полного здоровья и патологии. Благодаря таким характеристикам концентрация СРБ целиком и полностью определяется только скоростью его синтеза, которая прямо пропорционально отражает интенсивность воспалительного процесса [18, 19].

В сравнении с наиболее распространенными в практике маркерами воспалительной реакции – скоростью оседания эритроцитов и уровнем лейкоцитов – содержание СРБ не зависит от приема пищи, суточного диуреза, наличия и выраженности анемии/полицитемии, концентрации сывороточных белков, формы эритроцитов, половой принадлежности (исключением являются поздние сроки беременности, когда наблюдается физиологическое незначительное повышение концентрации СРБ), что позволяет использовать его в экспресс-лабораториях [1, 18, 19]. Отклонение в типовой динамике изменения концентрации СРБ может наблюдаться только в случае выраженной печеночной недостаточности, когда продукция данного белка снижается [1, 18, 20].

Исключительно важным диагностическим аспектом использования СРБ является тот факт, что как белок острой фазы воспаления он появляется в крови в существенных концентрациях намного раньше появления антител. Более того, критически значимым является и изменение содержания в крови СРБ при стихании воспалительного процесса, когда концентрация его значимо уменьшается в течение 4–9 ч [1, 18, 19].

Таким образом, в настоящий момент СРБ рассматривается как наиболее чувствительный «эталонный» лабораторный маркер системного воспаления, тканевого повреждения и инфекционной альтерации [1].

В практической медицине максимальный рост содержания СРБ в крови определяется при бактериальных (100 мг/л и выше), вирусных и системных грибковых инфекциях (10–30 мг/л), а также при некрозах и существенном повреждении тканей (инфаркте миокарда, ожоговой болезни, политравме, опухолевых некрозах).

СРБ, являясь одним из ключевых компонентов гуморального врожденного иммунитета, активирует моноциты, стимулирует экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1, E-селектина на поверхности эндотелиоцитов, способствуя опсонизации микроорганизмов и их фагоцитозу. Ключевым эффектом СРБ является активация белка C3 компонента системы комплемента. В основе данного процесса лежит распознавание и связывание фрагментов фосфоэтаноламина и фосфохолина, присутствующих в С-полисахаридах бактериальной стенки, СРБ (помимо него в этом процессе участвуют иммуноглобулин М и сывороточный амилоид Р), а также взаимодействие с М-фиколином (М-ficolin), способным к распознаванию патогенных микроорганизмов и участию в активации комплемента [21–23]. Также СРБ играет ключевую роль и в удалении из организма продуктов повреждения собственных тканей. Эту функцию острофазный белок реализует за счет возможности связывания с фосфатидилхолином – основным структурным элементом клеточных мембран, в физиологических условиях находящимся внутри клетки и при выраженной альтерации, апоптозе и некрозе «выворачиваемым» наружу в межклеточное пространство [24]. Имеются убедительные данные о том, что, помимо вышеописанной активации комплемента по классическому пути, СРБ за счет связывания с фактором Н, являющимся растворимым гликопротеином, циркулирующим в плазме, способен активировать компоненты системы комплемента и по альтернативному пути [21–24].

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования позволяют говорить о высокой диагностической

Таблица 1. Наиболее критичные уровни концентрации СРБ и их клиническое значение у больных ВБП Table 1. The most critical levels of C-reactive protein concentration and its clinical significance in patients with community-acquired pneumonia	
Концентрация СРБ, мг/л	Интерпретация и значение
100–110	Госпитализация
>150	Неблагоприятный признак тяжелого течения, показание к интенсификации антибактериальной и дезинтоксикационной терапии
178–200 в первые 32 ч болезни	Легионеллезная пневмония
160–170 в первые 32 ч болезни	Пневмококковая пневмония
>48–50	ВБП у больных ХОБЛ, а также в случае дифференциальной диагностики с неспецифической патологией дыхательных путей и легких, туберкулезом
>28,5	ВБП у пациентов с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью
<11	ВБП исключена
50–60	ВБП легкой степени тяжести
90–100	ВБП средней степени тяжести
130–150	Тяжелое течение ВБП

значимости определения концентрации СРБ у больных с подозрением на ВБП. Достоверно отмечено, что его использование диагностически оправдано, так как позволяет провести дифференциальный поиск, патогенетически обоснованную оценку тяжести, прогнозирование ранних и отдаленных осложнений, а также определить адекватность, чувствительность и достаточность проводимой антибактериальной терапии [25, 26].

Необходимо подчеркнуть, что благодаря наличию множества крупных и значимых исследований пороговые, диагностически достоверные уровни СРБ для диагностики как самой ВБП, так и ее различных осложнений и стадий существенно не варьируют и широко известны. Также определены и ключевые значения концентрации СРБ для различных по возрасту и тяжести заболевания когорт пациентов. По мнению подавляющего большинства авторов, диагностически значимый пороговый уровень СРБ при ВБП должен превышать 50 мг/л [27–29]. Высокоспецифичным для пневмонии является уровень концентрации СРБ более 100 мг/л, позволяя в неоднозначных случаях положительно решить вопрос о необходимости назначения эмпирической антибиотикотерапии [1, 27, 30]. Известна и полностью противоположная ситуация – содержание СРБ, при котором ВБП исключена (менее 11 мг/л) [27, 30].

В ежедневной работе врача общей практики и пульмонолога возникает потребность в дифференциальной диагностике между обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ее инфекционными осложнениями, бронхиальной астмой, с одной стороны, и ВБП – с другой (табл. 1). Пороговое значение концентрации СРБ, позволяющее отделить больных ВБП от пациентов с обострением ХОБЛ, составляет 33 мг/л (большее значение свидетельствует о пневмонии) [30]. В случае проведения дифференциальной диагностики между бронхиальной астмой (ее осложнениями) и ВБП диагностически значимый уровень концентрации СРБ в крови, однозначно позволяющий достоверно установить наличие ВБП, составляет 48 мг/л и более [31]. В отечественной литературе общепризнанным и наиболее цитируемым пороговым со-

держанием СРБ для верификации ВБП признана величина в 51,5 мг/л [32].

Многочисленные попытки дифференцировать ВБП согласно этиологическому фактору (бактериальной или вирусной природы) по уровню концентрации СРБ в крови нельзя признать удачными, так как у большинства исследователей полученные результаты значимо разнятся. Это абсолютно логичный факт, так как, понимая механизм запуска и поддержания усиленного синтеза белков острой фазы воспаления, можно утверждать, что ключевым элементом, определяющим концентрацию СРБ, является не микроорганизм или вирус, а тяжесть воспалительной реакции (количество провоспалительных цитокинов), ее выраженность и степень деструкции легочной ткани. Только пневмококковая и легионеллезная пневмонии сопровождаются исключительно высоким содержанием СРБ, нехарактерным для пневмоний другой этиологии. Так, при пневмококковой этиологии ВБП концентрация СРБ, как правило, существенно больше 160 мг/л, а для легионеллезной пневмонии данный показатель чаще всего в дебюте заболевания не опускается ниже 170 мг/л (по некоторым данным, достигая 250 мг/л) [30, 33].

В отличие от отсутствующей корреляции между уровнем СРБ и этиологическим фактором ВБП, доказана и не подлежит сомнению корреляционная зависимость между концентрацией СРБ в крови, тяжестью и прогнозом ВБП. Так, по мнению большинства исследователей, уровень СРБ в крови в диапазоне 100–110 мг/л является независимым показателем необходимости срочной госпитализации больного [34, 35], а концентрация СРБ >150 мг/л – прогностически неблагоприятный признак тяжелого течения ВБП и должна служить поводом для интенсификации антибактериальной и дезинтоксикационной терапии. Определение концентрации СРБ в крови облегчает диагностический поиск у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, когда кардиогенная симптоматика может завуалировать развитие ВБП. В таком случае клиницистам рекомендуется исходить из порогового уровня концентрации СРБ в 28,5 мг/л, свидетельствующего о развитии ВБП [8, 9].

Таблица 2. Динамика изменения концентрации СРБ и ее клиническая интерпретация у больных ВБП Table 2. Dynamics of C-reactive protein concentration and its clinical interpretation in patients with community-acquired pneumonia	
Концентрация СРБ, мг/л	Интерпретация и значение
Сохранение концентрации СРБ >100 мг/л на 4-е сутки антибиотикотерапии	Неэффективность проводимой терапии
Рост концентрации СРБ на фоне антибиотикотерапии	Рост риска развития осложнений и смертности
Снижение уровня СРБ менее чем на: • 60% от первоначального уровня на 3-и сутки • 90% от первоначального уровня на 7-е сутки	Неэффективная антибиотикотерапия
Снижение уровня СРБ менее чем на 25% от первоначального уровня ко 2-му дню лечения и менее чем на 50% – к 4-му дню	Повышение риска 30-дневной летальности

Обратная клиническая картина, характеризующаяся малым риском развития осложнений, исходно сопровождается низким значением концентрации СРБ и/или снижением в первые 72 ч после начала специфической терапии [36].

Неспецифичность СРБ как острофазного белка, отражающего тяжесть воспалительного процесса, позволяет эффективно использовать динамику изменений его концентрации в качестве маркера эффективности проводимой терапии (табл. 2) [34]. Доказано, что сохранение концентрации СРБ в крови свыше 100 мг/л на 4-е сутки антибиотикотерапии свидетельствует о неэффективности терапии [37]. Более того, увеличение концентрации СРБ на фоне антибиотикотерапии является отрицательным прогностическим признаком, свидетельствующим о росте риска развития осложнений и смертности.

Снижение или нормализация концентрации СРБ в крови, согласно закономерностям течения воспаления как типового патологического процесса, должно также коррелировать с падением активности патологических процессов. Именно эта логика лежит в основе использования отсутствия или замедленного снижения уровня СРБ как прогностического маркера неэффективности проводимой антибактериальной терапии [38]. Кроме того, ежедневное определение СРБ позволяет существенно уменьшить продолжительность антибиотикотерапии, снизить частоту развития и тяжесть нежелательных лекарственных реакций, вероятность развития антибиотикорезистентности, а также сократить экономические и медицинские затраты на лечение больных тяжелой ВБП [39].

В настоящее время определение концентрации СРБ в крови больных ВБП регламентировано в ряде международных стандартов. Так, согласно рекомендациям Британского торакального общества, измерение содержания СРБ целесообразно проводить в начале антибиотикотерапии, а также через несколько дней [40]. Европейскими экспертами пороговое значение СРБ > 100 мг/л при наличии клинических симптомов инфекционного поражения органов дыхательной системы положено в основу диагностики пневмонии и безотлагательного начала антибактериальной терапии. В современных условиях определение активности СРБ является обязательным при диагностике пневмонии у детей [41].

Противоположная картина описана при концентрациях СРБ < 20 мг/л, когда на фоне симптомов поражения бронхов и/или легких необходимо проводить дополнительный диагностический поиск альтернативных причин страдания органов дыхательной системы (обострение хронического бронхита, тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность и пр.) [34].

Таким образом, определение концентрации СРБ в крови является ценным лабораторным методом дифференциальной диагностики в терапии и пульмонологии, а также чувствительным критерием своевременного мониторинга эффективности антибактериальной терапии ВБП. Увеличение его концентрации в крови более 50 мг/л при наличии респираторной симптоматики с высокой долей вероятности указывает на наличие ВБП, а исходно высокая концентрация, длительное отсутствие динамики к снижению, а также увеличение концентрации коррелируют с неблагоприятным течением пневмонии и неэффективной антибиотикотерапией. Более того, отсутствие существенного повышения содержания СРБ при наличии симптоматики поражения органов дыхательной системы должно направлять врача на диагностический поиск иной патологии, приведшей к данной клинической картине.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Биомаркеры прогноза тяжести течения и исхода внебольничной пневмонии. Мед. альянс. 2018; 2: 55–60. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. Biomarkery prognoza tiazhesti techenia i iskhoda vnebol'nicnoi pnevmonii. Med. al'ians. 2018; 2: 55–60 (in Russian).]
2. Бородулин Б.Е., Черногаева Г.Ю., Бородулина Е.А. и др. Летальность от внебольничной пневмонии в условиях многопрофильной больницы за 10 лет. Мед. альманах. 2012; 2 (21): 34–6. [Borodulin B.E., Chernogaeva G.Iu., Borodulina E.A. et al. Letal'nost' ot vnebol'nicnoi pnevmonii v usloviakh mnogoprofil'noi bol'nitsy za 10 let. Med. al'manakh. 2012; 2 (21): 34–6 (in Russian).]
3. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. и др. Предикторы летальности от внебольничной пневмонии в современных условиях работы пульмонологического центра. Вестн. современ. клин. медицины. 2015; 8 (4): 19–22. [Borodulina E.A., Borodulin B.E., Povaliaeva L.V. et al. Prediktory letal'nosti ot vnebol'nicnoi pnevmonii v sovremennykh usloviakh raboty pul'monologicheskogo tsentra. Vestn. sovremen. klin. meditsiny. 2015; 8 (4): 19–22 (in Russian).]
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: МАКМАХ, 2010. [Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Vnebol'nicnaia pnevmonia u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniu i profilaktike. Moscow: MAKMAKh, 2010 (in Russian).]
5. Muller B, Harbarth S, Stolz D et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis 2007; 7: 10.
6. Watkins RR, Lemonovich TL. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adult. Am Fam Physician 2011; 83 (11): 1299–306.
7. Woodhead M et al. ERS/ESCMID Joint Task Force. Clin Microbiol Infect 2011; 17 (6): 1.
8. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Дехнич Н.Н. Клиническое значение определения С-реактивного белка в диагностике внебольничной пневмонии. Клин. фармакология и терапия. 2016; 25 (2): 32–42. [Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Dekhnic N.N. Klinicheskoe znachenie opredelenia S-reaktivnogo belka v diagnostike vnebol'nicnoi pnevmonii. Klin. farmakologiya i terapiia. 2016; 25 (2): 32–42 (in Russian).]
9. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Младов В.В. Перспективы применения биомаркеров для диагностики внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности. Клин. фармакология и терапия. 2018; 27 (3): 16–25. [Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Mladov V.V. Perspektivy primeneniia biomarkerov dlia diagnostiki vnebol'nicnoi pnevmonii na fone khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Klin. farmakologiya i terapiia. 2018; 27 (3): 16–25 (in Russian).]
10. Tillet W, Francis T. Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus. J Exp Med 1930; 52: 561–71.
11. Ghose T. Oswald Avery: the professor, DNA, and the Nobel Prize that eluded him. Can Bull Med Hist 2004; 21 (1): 135–44.
12. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. Ann Rev Immunol 2010; 28: 157–83.
13. MacLeod CM, Avery OT. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: II. Isolation and properties of the reactive protein. J Exp Med 1941; 73 (2): 183–90.
14. Singh PP, Voleti B, Agrawal A. A novel RBP-J kappa-dependent switch from C/EBP beta to C/EBP zeta at the C/EBP binding site on the C-reactive protein promoter. J Immunol 2007; 178 (11): 7302–9.
15. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. Structure 1999; 7 (2): 169–77.
16. Рыдловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNF- α и патология. Цитокины и воспаление. 2005; 4 (3): 4–10. [Rydlovskaja A.V., Simbircev A.S. Funktsional'nyi polimorfizm gena TNF- α i patologiya. Tsitokiny i vospalenie. 2005; 4 (3): 4–10 (in Russian).]
17. Shaddock E.J. How and when to use common biomarkers in community-acquired pneumonia. Pneumonia (Nathan) 2016; 8: 17.
18. Young B, Greeson M, Gripps AW et al. C-reactive protein: a critical review. Pathology 1991; 23: 118–24.
19. Зайцев А.А., Кондратьева Т.В., Маджанова Е.Р. Диагностические и прогностические возможности количественного определения С-реактивного белка при внебольничной пневмонии. Воен.-мед. журн. 2013; 11: 35–40. [Zaitsev A.A., Kondrat'eva T.V., Madzhanova E.R. Diagnosticheskie i prognosticheskie vozmozhnosti kolichestvennogo opredelenia S-reaktivnogo belka pri vnebol'nicnoi pnevmonii. Voен.-med. zhurn. 2013; 11: 35–40 (in Russian).]
20. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003; 111: 1805–12.
21. Yuste J et al. Serum amyloid P aids complement-mediated immunity to Streptococcus pneumoniae. PLoS Pathog 2007; 3 (9): 1208–19.
22. Brown JS et al. The classical pathway is the dominant complement pathway required for innate immunity to Streptococcus pneumoniae infection in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99 (26): 16969–74.

23. Kerr AR et al. Innate immune defense against pneumococcal pneumonia requires pulmonary complement component C3. *Infect Immun* 2005; 73 (7): 4245–52.
24. Li YP, Mold C, Du Clos TW. Sublytic complement attack exposes C-reactive protein binding sites on cell membranes. *J Immunol* 1994; 152 (6): 2995–3005.
25. Bauer S, Lamy O. Role of C-reactive protein in the diagnosis, prognosis and follow-up of community-acquired pneumonia. *Rev Med Suisse* 2010; 6 (269): 2068–70.
26. Van der Meer V, Neven A, Van den Broek P, Assendelft W. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331 (7507): 26.
27. Flanders SA, Stein J, Shochat G et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004; 116: 529–35.
28. Kang YA, Kwon SY, Yoon HI et al. Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Korean J Intern Med* 2009; 24 (4): 337–42.
29. Steurer J, Held U, Spaar A et al. A decision aid to rule out pneumonia and reduce unnecessary prescriptions of antibiotics in primary care patients with cough and fever. *BMC Med* 2011; 9: 56.
30. Almirall J, Bolibar I, Vidal J et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1335–42.
31. Bafadhel M, Clark TW, Reid C et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest* 2011; 139 (6): 1410–8.
32. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубairoва П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Уральский мед. журн.* 2008; 13: 19–24.
- [Avdeev S.N., Baimakanova G.E., Zubairova P.A. Vozmozhnosti S-reaktivnogo belka v diagnostike bakterial'noi infektsii i pnevmonii u bol'nykh s obostreniem khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Ural'skii med. zhurn.* 2008; 13: 19–24 (in Russian).]
33. Garcia Vazquez E, Martines JA, Menza J et al. C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2003; 21: 702–5.
34. Hohenthal U, Hurme S, Helenius H et al. Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (11): 1026–32.
35. Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C et al. Risk Factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009; 64: 592–597.
36. Menendez R, Martinez R, Reyes S et al. Stability in community-acquired pneumonia: one step forward with markers? *Thorax* 2009; 64: 987–92.
37. Smith RP. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 107: 1028–31.
38. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32: 726–32.
39. Seligman R, Ramos-Lima LF, Oliveira VA et al. Biomarkers in community-acquired pneumonia: A state-of-the-art review. *Clinics* 2012; 67 (11): 1321–5.
40. Castro-Guardiola A, Armengou-Arxe A, Viedjo-Rodriguez A et al. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 334–9.
41. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф. и др. Значение определения С-реактивного белка для дифференциальной диагностики бронхита и пневмонии у детей. *Практ. медицина.* 2012; 7 (63): 23.
- [Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Vakhitova L.F. et al. Znachenie opredelenia S-reaktivnogo belka dlia differentsial'noi diagnostiki bronkhita i pnevmonii u detei. *Prakt. meditsina.* 2012; 7 (63): 23 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ершов Антон Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ст. науч. сотр. НИИ общей реаниматологии имени В.А.Неговского, ФГБНУ ФНКЦ РР. E-mail: salavatprof@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

Anton V. Ershov – D. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Senior Res. Officer, V.A.Negovsky Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation. E-mail: salavatprof@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019

Плевральный выпот

М.А.Карнаушкина^{✉1}, А.Д.Струтынская²¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

✉kar3745@yandex.ru

Аннотация

Вопросы дифференциальной диагностики синдром-сходных заболеваний в медицинской литературе до сих пор представлены недостаточно, а ведь это самый сложный этап врачебной практики. В нашей статье рассматриваются этапы диагностического поиска при плевральном выпоте – синдроме, порой ставящим в тупик самого опытного клинициста. Частота данного синдрома, по данным статистики, составляет 300–320 случаев на 100 тыс. населения. Это одна из наиболее распространенных патологий в терапии, встречающаяся у каждого 10-го пациента, обратившегося к врачу. При подозрении на наличие жидкости в плевральной полости врачу необходимо в первую очередь подтвердить наличие жидкости и определить ее количество, затем, используя данные клинической картины заболевания, результатов клинико-функциональных и лабораторных методов исследования, построить дифференциально-диагностический ряд и выявить причину данного синдрома. В статье последовательно представлены несколько простых и легко воспринимающихся алгоритмов диагностики, демонстрирующих оптимальную схему диагностических действий врача при постановке диагноза. Умение грамотно проанализировать данные анамнеза, клинико-функциональных методов обследования и правильно интерпретировать результаты исследования плевральной жидкости позволяет в 90% случаев правильно поставить диагноз и назначить эффективное лечение.

Ключевые слова: плевральный выпот, плевральная полость, компьютерная томография, пневмония, синдром затемнения в легочной ткани.**Для цитирования:** Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д. Плевральный выпот. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 21–26. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190214

Best Practice

Pleural effusion

Mariia A. Karnaushkina^{✉1}, Anastasiia D. Strutynskaya²¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;²National Medical Research Center of Children's, Moscow, Russia

✉kar3745@yandex.ru

Abstract

Questions of differential diagnosis of syndrome-similar diseases in the medical literature is still not enough, but it is the most difficult stage of medical practice. This article discusses the stages of diagnostic search in pleural effusion—a syndrome that sometimes confuses the most experienced Clinician. The frequency of this syndrome according to statistics is 300–320 cases per hundred thousand population. This is one of the most common pathologies in therapy, occurring in every tenth patient who turned to the doctor. If you suspect the presence of fluid in the pleural cavity, the doctor must first confirm the presence of fluid and determine its amount, then using the data of the clinical picture of the disease, the results of clinical, functional and laboratory research methods to build a differential diagnostic series and to identify the cause of this syndrome. The article consistently presents several simple and easily perceived diagnostic algorithms that demonstrate the optimal scheme of diagnostic actions of a doctor when diagnosing. The ability to correctly analyze the data of anamnesis, clinical and functional methods of examination and correctly interpret the results of the study of pleural fluid, allow in 90% of cases to correctly diagnose and prescribe effective treatment.

Key words: pleural effusion, pleural cavity, computed tomography, pneumonia, darkening syndrome in pulmonary tissue.**For citation:** Karnaushkina M.A., Strutynskaya A.D. Pleural effusion. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 21–26. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190214

Введение

Плевральный выпот – это синдром скопления жидкости в плевральной полости, обусловленный заболеваниями внутренних органов, различными по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям и методам лечения. Синдром скопления жидкости в плевральной полости редко бывает изолированным проявлением основного заболевания, чаще всего он сопровождается другими клиническими проявлениями. Следовательно, для постановки окончательного диагноза необходимо использовать данные клинической картины заболевания, результаты инструментальных, функциональных и лабораторных методов обследования.

Синдром скопления жидкости в плевральной полости – это один из наиболее распространенных клинических синдромов в терапии, часто ставящий в тупик даже опытного клинициста, его частота составляет 300–320 случаев на 100 тыс. населения [1]. В этой статье будут представлены несколько простых и легко воспринимающихся алгоритмов диагностики, помогающих выбрать оптимальный путь правильной постановки диагноза.

Как возникает плевральный выпот

Для понимания принципов построения диагностического алгоритма при обследовании пациента с плевральным выпотом необходимо вспомнить строение плевральной

полости и понять патофизиологические механизмы, участвующие в процессе образования плевральной жидкости.

Плевро состоит из двух листков: висцерального и париетального. Между этими листками находится замкнутое пространство – плевральная полость. Обычно в ней содержится 0,26 мл/кг плевральной жидкости, играющей роль «смазочного материала» и позволяющей листкам плевро свободно перемещаться на вдохе и выдохе друг относительно друга.

В норме количество жидкости, поступающей в плевральную полость и реабсорбирующейся из нее, находится в состоянии устойчивого равновесия. Подсчитано, что в норме за 24 ч через плевральную полость проходит около 10 л жидкости. Следовательно, при любом нарушении равновесия в этой системе появляется возможность для образования патологического выпота.

Основными механизмами, поддерживающими физиологический объем плевральной жидкости, являются: нормальное строение плевро, сбалансированное гидростатическое и онкотическое давление, отсутствие препятствий удалению жидкости через лимфатические протоки и отсутствие избыточного поступления жидкости в плевральную полость вследствие воспалительного процесса [1, 2].

Основные клинические варианты, патогенетические механизмы и причины формирования плевральных выпотов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клинические варианты, патогенетические механизмы и причины плевральных выпотов [1, 2] Table 1. Clinical forms, pathogenic mechanisms and causes of pleural effusion [1, 2]		
Клинические варианты	Основные патогенетические механизмы	Причины
Воспалительные плевральные выпоты (плевриты)	Гнойно-воспалительный процесс в плевре, прилежащих и отдаленных органах и тканях	Инфекция
	Аллергический воспалительный процесс	Лекарственная аллергия
	Аутоиммунный воспалительный процесс	Постинфарктный синдром Дресслера
		Диффузные заболевания соединительной ткани
	Воспалительная реакция листков плевры на травматическое повреждение, механические, химические и другие воздействия на плевру	Травма грудной клетки
		Термические ожоги
		Химическое воздействие
		Последствия лучевой терапии
		Ферментогенный (панкреатогенный) плеврит
		Уремический плеврит
Асбестоз		
Застойные плевральные выпоты	Нарушение крово- и лимфообращения	Сердечная недостаточность
		Тромбоэмболия ветвей легочной артерии
Диспротеинемические плевральные выпоты	Снижение коллоидно-осмотического давления плазмы крови	Нефротический синдром
		Цирроз печени
		Синдром мальабсорбции, белковое голодание
Опухолевые плевральные выпоты	Воспаление листков плевры, пораженных опухолью, нарушение дренажа лимфы	Опухоли Гемобластозы
Плевральные выпоты при нарушениях целостности листков плевры	Раздражение листков плевры	Пневмоторакс
		Хилоторакс
		Гемоторакс
Другие плевральные выпоты	Повышение проницаемости капилляров невоспалительного генеза	Гипотиреоз
	Гипоплазия лимфатических сосудов (нарушение резорбции плевральной жидкости)	Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии Синдром «желтых ногтей»

Этапы диагностического поиска у пациентов с синдромом скопления жидкости в плевральной полости

Этап I

На I этапе диагностического поиска на основании жалоб и данных физикального обследования Вы должны заподозрить у пациента наличие жидкости в плевральной полости.

Жалобы. Несмотря на то что жалобы пациентов с выпотом в плевральной полости различаются в зависимости от основной причины заболевания, которое привело к формированию плеврального выпота, ведущей является жалоба на одышку.

Данные физикального обследования. У пациента с синдромом скопления жидкости в плевральной полости на пораженной стороне определяется ослабление голосового дрожания, бронхофонии, притупление перкуторного звука, дыхание ослаблено или не проводится. Однако данные изменения могут быть выявлены только при объеме плеврального выпота более 300 мл. При меньшем объеме жидкости данные физикального обследования будут мало информативны.

Определять границу притупления перкуторного звука с целью выявления жидкости в плевральной полости лучше всего в заднебоковых отделах грудной клетки, где находится самая высокая точка расположения жидкости. Обратите внимание, что в последнюю очередь притупление, вызванное скоплением жидкости в плевральной полости, появляется по среднеключичной линии. Если Вы определили притупление в этой точке, то можете быть уверены, что в плевральной полости уже скопилось от 2 до 3 л жидкости. При этом же объеме жидкости происходит смещение органов средостения в здоровую сторону. Если при проведении рентгенологического исследования это не выявляется, то необходимо искать причину данной особенности. Ею

чаще всего являются наличие ателектаза легкого на стороне выпота, нарушения проходимости просвета бронха [2].

Этап II

После того как на основании клиничко-анамнестических данных Вы заподозрили наличие у пациента жидкости в плевральной полости, необходимо подтвердить ее наличие с помощью методов инструментального обследования.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК). Этот метод позволяет определить наличие жидкости в плевральной полости объемом не менее 200 мл. Незначительное количество неосумкованного выпота определяется на прямой проекции как сглаженность реберно-диафрагмального синуса. На боковой рентгенограмме оно может выглядеть как одностороннее повышение стояния уровня диафрагмы и отсутствие ее анатомической границы. Массивный плевральный выпот выглядит как однородное затемнение и сопровождается смещением средостения в здоровую сторону [3, 4].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральной полости. УЗИ плевральной полости с высокой достоверностью подтверждает наличие и определяет количество жидкости в плевральной полости, ее консистенцию и однородность. С его помощью можно отличить инфильтративные изменения в легочной ткани от осумкованной жидкости в плевральной полости. Под контролем УЗИ плевральной полости проводят плевральную пункцию, для того чтобы избежать осложнений и получить достаточное количество плевральной жидкости для проведения исследования [1].

Компьютерная томография (КТ) ОГК. Третьим, наиболее информативным методом не только визуализации жидкости в плевральной полости, но и оценки состояния плевры, легочной паренхимы и органов средостения является КТ ОГК.

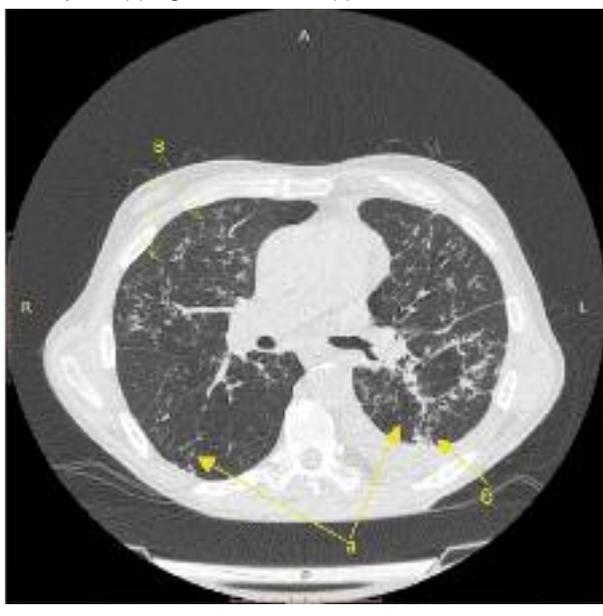
Таблица 2. Дифференциальная диагностика характера плеврального выпота

Table 2. Differential diagnosis of pleural effusion

Показатель	Транссудат	Экссудат
Относительная плотность	<1,015	>1,018
pH выпота	>7,2	<7,2
Глюкоза выпота, ммоль/л	>3,3	<3,3
Глюкоза выпота/глюкоза сыворотки	>0,5	<0,5
ЛДГ выпота, ммоль/лхч	<1,6	>1,6
ЛДГ выпота/ЛДГ сыворотки крови	<0,6	>0,6
Белок выпота, г/л	<27,0	>35,0
Белок выпота/белок сыворотки крови	<0,5	>0,5

Рис. 1. Туберкулезный плеврит. Определяется свободная жидкость в левой плевральной полости, сочетающаяся с диффузным утолщением плевры слева у пациента с диссеминированным туберкулезом легких. Обратите внимание на рассеянные полиморфные очаги с тенденцией к слиянию, преимущественно в левом легком (а), прилежащие к плевре (б), явления бронхоиолитиса (в).

Fig. 1. Tuberculous pleurisy. Free fluid is visible in left pleural cavity in combination with left-sided diffuse pleural thickening in a patient with disseminated lung tuberculosis. Take note of disseminated polymorphic lesions with a tendency to merge, predominantly in the left lung (a), adjacent to pleura (b), signs of bronchiolitis (c).



КТ ОГК лучше проводить после удаления хотя бы части жидкости из плевральной полости. Если это невозможно или жидкость удалена не полностью, рекомендовано позиционное проведение КТ ОГК (исследование в положении пациента на животе и спине). Оно позволяет оценить состояние тех участков легочной ткани, обзор которых был «закрыт» жидкостью при положении пациента на спине. При повороте пациента на живот жидкость «перетекает» по градиенту давления и становятся видны задние сегменты легких. Для выявления утолщения плевральных листков, наличия образований плевры и легких, исключения тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) врач лучевой диагностики может провести КТ ОГК с контрастированием [3, 5].

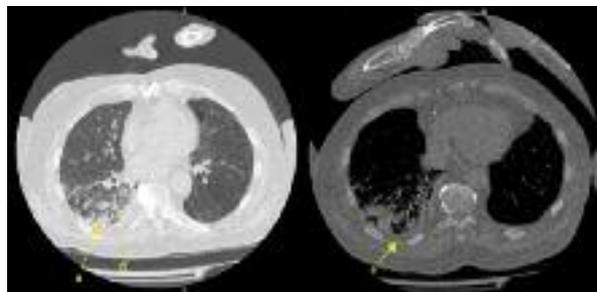
Магнитно-резонансная томография (МРТ). Несмотря на то что МРТ чувствительна, как и КТ ОГК, при определении патологии плевры ее обычно не применяют по причине продолжительности исследования, наличия противопоказаний (металлические имплантаты и инородные тела, водители ритма, клаустрофобия).

МРТ предпочтительнее использовать у пациентов [3]:

- для которых важна минимизация дозы облучения (например, у молодых женщин с чувствительной тканью молочной железы);

Рис. 2. Параневмонический плеврит у пациента с нозокомиальной пневмонией. Полисегментарная консолидация в нижней доле правого легкого (а) в сочетании с центрилобулярной эмфиземой, стенки бронхов утолщены (б). Определяется свободная жидкость в правой плевральной полости в небольшом объеме (в).

Fig. 2. Parapneumonic pleurisy in a patient with nosocomial pneumonia. Multisegmental consolidation in the lower lung lobe (a) combined with centrilobular emphysema, bronchial wall thickening (b). Small amount of free fluid is visible in right pleural cavity (c).



- для уточнения местного распространения опухоли (про-растание мягких тканей грудной клетки и диафрагмы).

Итак, с помощью неинвазивных инструментальных методов исследования Вы подтвердили наличие у пациента жидкости в плевральной полости. Теперь необходимо вновь проанализировать жалобы, данные анамнеза пациента, данные, полученные при проведении лучевых и лабораторных методов исследования. Если причина выпота остается непонятна, необходимо исключить наличие сердечной недостаточности (сделать эхокардиографию – ЭхоКГ), диспротеинемический генез скопления жидкости (исследовать уровень альбуминов крови) и наличие у пациента гипотиреоза.

В целом ряде случаев уже на этом этапе диагностического поиска можно поставить предварительный диагноз. Если причина плеврального выпота остается неясна, переходим к III этапу диагностического поиска.

Этап III

На III этапе диагностического поиска Вы должны решить вопрос о необходимости и цели проведения торакоцентеза. Существует два вида торакоцентеза: лечебный и диагностический.

Показаниями к проведению лечебного торакоцентеза являются [1, 6]:

- выраженная дыхательная недостаточность с количеством жидкости в плевральной полости более 1 л и/или с признаками смещения средостения. При этом рекомендовано проводить удаление не более 1,5 л жидкости за одну процедуру во избежание развития рефлексорного коллапса;
- необходимость введения лекарственных препаратов внутривнутриплеврально.

Большим с подтвержденным диагнозом «сердечная недостаточность» при положительной реакции на начатую терапию в течение 48–72 ч лечебный торакоцентез не проводят, даже если в плевральной полости количество жидкости превышает 1 л. Однако, если у больного с сердечной недостаточностью есть признаки бактериальной инфекции, боль в грудной клетке или количество выпота с одной стороны значительно превосходит количество выпота с другой, то вопрос о проведении торакоцентеза рассматривают до истечения 72 ч от начала терапии.

Показаниями для проведения диагностического торакоцентеза являются [1, 6]:

- все случаи, когда причина выпота неясна;
- подозрение на эмпиему плевры.

Исследование плеврального выпота. Следующий вопрос, на который должен ответить врач после получения плевральной жидкости: экссудат или транссудат?

При правильном ответе на этот вопрос постановка диагноза сразу упрощается. Транссудат – невоспалительный

Рис. 3. Опухолевый плеврит. Свободная жидкость (а) в правой и левой плевральных полостях у пациента с центральным раком легкого (б) и лимфогенным метастазированием. Определяется хаотичное распределение узелков, утолщение междольковых перегородок (в) и перибронховаскулярного интерстиция.

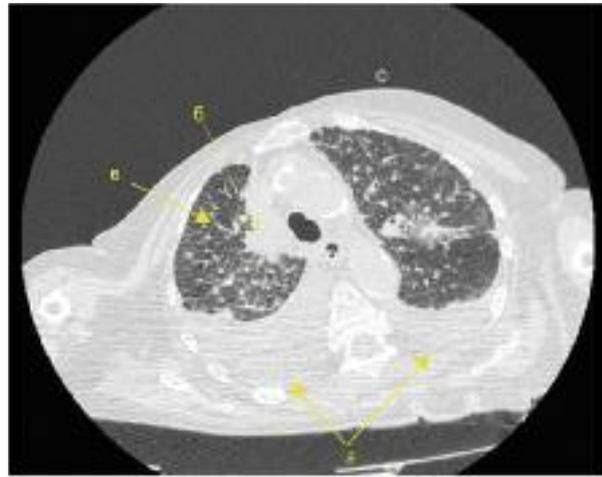
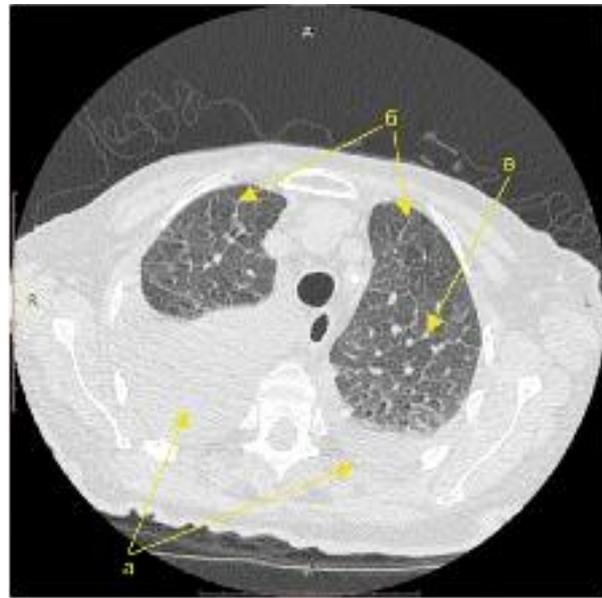


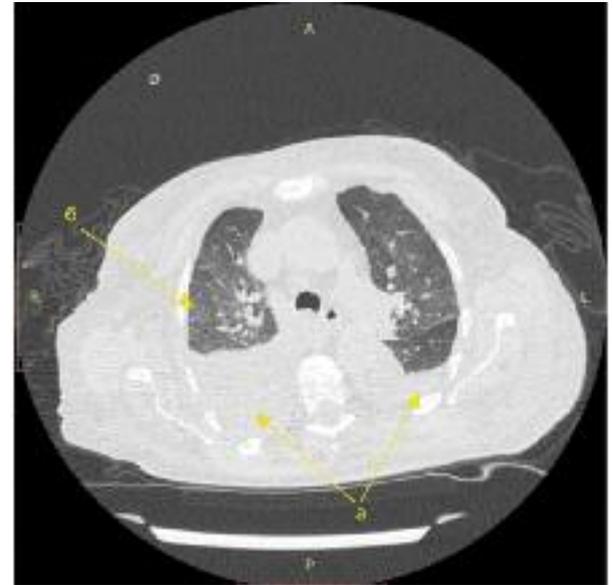
Рис. 4. Массивный двухсторонний плевральный выпот (а) у пациента с интерстициальным отеком легких. Междольковые перегородки равномерно утолщены (б), сочетающийся с утолщением перибронховаскулярного интерстиция (в). Повышение плотности легочной ткани вследствие затруднения лимфотока с невыраженным переднезадним градиентом.



плевральный выпот, образующийся в результате повышения гидростатического давления в сосудах или снижения осмотического давления плазмы крови. Чаще всего это «застойные» или диспротеинемические плевральные выпоты. Диагностический круг заболеваний, приводящих к формированию транссудата, невелик, и провести дифференциальный диагноз между этими заболеваниями не так сложно. Гораздо сложнее определить причину формирования экссудата. Экссудат – это плевральный выпот воспалительного происхождения: инфекционного или неинфекционного.

Существует несколько параметров исследования плевральной жидкости, которые помогут врачу в определении ее характера – это внешний вид полученной жидкости,

Рис. 5. Массивный двухсторонний плевральный выпот (а) у пациента с альвеолярным отеком легких. Отмечается неоднородное повышение плотности легочной ткани – симптом матового стекла (б), в меньшей степени в субплевральных отделах.



данные ее цитологического, бактериологического и биохимического исследований [1, 2].

Внешний вид плевральной жидкости. Первая оценка, которая производится врачом при получении плевральной жидкости, – визуальная:

- Серозная жидкость (соломенно-желтое окрашивание). Может являться как экссудатом, так и транссудатом. Она может быть проявлением практически любого заболевания, приводящего к скоплению жидкости в плевральной полости.
- Геморрагический характер жидкости. Возникает при новообразовании, травме, туберкулезе, ТЭЛА.
- Гнойный, гнилостный характер выпота характерен для эмпиемы плевры.
- Плевральная жидкость молочного цвета может быть проявлением хилоторакса или псевдохилоторакса. Хилезные экссудаты вызваны затруднением оттока лимфы через грудной лимфатический проток при его сдавлении опухолью или травме. Такой экссудат характеризуется высоким содержанием триглицеридов (более 1,24 ммоль/л). Псевдохилезные выпоты образуются при длительном воспалительном процессе и в отличие от хилезных содержат большое количество холестерина (более 5,18) и низкое – триглицеридов. Повышенное содержание холестерина при этих выпотах связано с распадом и жировым переобразованием большого количества клеток, имеющих место при хроническом воспалительном процессе.

Цитологическое исследование плевральной жидкости. Получив из лаборатории результат цитологического исследования плевральной жидкости, Вы должны прежде всего обратить внимание на:

- повышение количества лейкоцитов (преимущественно нейтрофилов) более 15 в поле зрения или более 10 тыс. в 1 мл в плевральной жидкости. Это может свидетельствовать о наличии острого воспалительного процесса в плевре и легком; остром воспалительном процессе в брюшной полости; аденокарциноме. Повышение количества лейкоцитов более 100 тыс. в 1 мл – признак эмпиемы плевры;
- лимфоцитарный характер жидкости (более 50% от клеточного состава) свидетельствует о хроническом процессе в плевре, который может встречаться при туберкулезе, опухоли, длительном инфекционном процессе, после травмы,

Таблица 3. Дифференциальный ряд наиболее частых причин плеврального выпота [1, 3, 8, 9] Table 3. Differential diagnosis of most frequent causes of pleural effusion [1, 3, 8, 9]				
Этапы диагностического поиска	Туберкулезный плеврит	Парапневмонический плеврит	Опухолевый плеврит	Сердечная недостаточность
Анамнез и жалобы	Острое или подострое начало. Молодой возраст, в анамнезе – контакт с больным туберкулезом, хорошая переносимость температуры, симптомы интоксикации, сухой кашель	Острое начало. Фебрильная температура, боли в грудной клетке, кашель со слизистогнойной мокротой. Аускультативно: часто влажные звонкие хрипы	Подострое или хроническое начало. Слабость, одышка, боли в грудной клетке	В анамнезе – заболевания сердечно-сосудистой системы. Одновременно выявляются признаки недостаточности кровообращения по большому кругу
Клинико-лабораторные методы обследования	Лейкоцитоз, ускорение СОЭ	Лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, ускорение СОЭ	Ускорение СОЭ	Анализ крови в пределах нормы. ЭхоКГ – снижение фракции выброса
КТ-признаки	Плевральный выпот + проявления специфического инфекционного процесса: полиморфные склонные к слиянию очаги, инфильтративные изменения в легочной ткани с очагами отсева, крупные одиночные очаги с элементами казеозного некроза; обширная казеозно-некротическая реакция; диссеминация; возможно – кальцинаты в лимфатических узлах и/или плевре. Характерно субплевральное расположение очагов, утолщение междольковых перегородок (интерлобулярный ретикулярный паттерн), иногда – лимфогенное диссеминирование – перилимфатический паттерн распределения узелков (рис. 1)	Плевральный выпот + КТ-признаки пневмонии: повышение плотности легочной ткани с выраженной бронхограммой, чаще всего соответствующая анатомическим границам доли или долей легкого (рис. 2). Признак «расслоения плевры» – возникает при эмпиеме плевры, когда фибрин откладывается на плевральных листках в связи с чем париетальная и висцеральная плевра становятся хорошо различимы на КТ на фоне экссудата	Плевральный выпот + опухолевый процесс в легком и/или плевре. Признаки наличия опухоли легкого: расширение и деформация корня легкого, сужение просвета бронха, очаг или инфильтрат в легочной ткани с неровными лучистыми контурами и отсутствием бронхограммы, лимфоаденопатия. Признаки опухолевого процесса в плевре: опухоль плевры – образование плевры мягкотканой плотности, образующие острые углы с прилежащей плеврой и смещающее окружающие ткани Плевральные метастазы: узловое диффузное утолщение плевры или диффузное утолщение париетальной плевры более 1 см, или диффузное утолщение плевры с вовлечением в патологический процесс медиастинальной плевры (рис. 3). NB! При первичном выявлении нескольких признаков в комбинации: злокачественное диффузное утолщение плевры (критерии см. выше) + плевральный выпот + кальцинаты в плевре – наиболее вероятным диагнозом является «мезотелиома плевры»	Интерстициальный отек: диффузное повышение плотности легочной паренхимы, утолщение междольковых перегородок вследствие отека (интерлобулярный ретикулярный паттерн), утолщение перибронховаскулярного интерстиция; возможно утолщение костальной и междольковой плевры, плевральный выпот (рис. 4). Альвеолярный отек: фокальное или диффузное повышение плотности легочной паренхимы, различной интенсивности, в том числе появление несегментарных очагов консолидации с нечеткими контурами, сохранением воздушной бронхограммы. Крайнее выражение альвеолярного отека – симптом «темных бронхов»: воздушная бронхограмма на фоне тотальной консолидации легочной паренхимы; симптом «крыльев бабочки» (при реконструкции в коронарной плоскости), плевральный выпот. Возможно нарастание кардиомегалии, расширение магистральных сосудов (рис. 5)
Состояние плевры (при КТ ОГК с контрастированием)	Уплотнение (неравномерное)	Не изменена	Бугристые, неровные контуры, узловое образование	Не проводится
Исследование плеврального выпота	Серозный или псевдохилезный экссудат. Клеточный состав жидкости лимфоцитарный	Клеточный состав выпота – преимущественно нейтрофильный, при микробиологическом исследовании возможно установление возбудителя	Характер выпота может быть геморрагический, однако не исключается лимфоцитарный	Не проводится

при ревматическом заболевании, часто наблюдается после проведения операции (аортокоронарное шунтирование);

- геморрагический выпот характеризуется присутствием эритроцитов более чем $10 \times 10^9/\text{л}$. К его формированию приводят разрушение стенок сосудов при опухолевом процессе, ТЭЛА, травма грудной клетки. Примесь крови при проведении плевральной пункции также может стать причиной геморрагического выпота. Обратите внимание, что эритроциты содержатся в любой плевральной жидкости, но в незначительном количестве;
- появление эозинофилов в плевральном выпоте (более 6–10% от клеточного состава) свидетельствует об аллергическом процессе, вызванном грибковой инфекцией, лекарственной аллергией, синдромом Churg–Strauss, злокачественным заболеванием, травмой;
- клетки мезотелия могут выявляться как при опухолевых заболеваниях плевры, так и при вялотекущих воспалительных процессах;
- опухолевые клетки характерны для раковых плевритов. Чаще всего источниками метастазов в плевру являются рак молочной железы (25%), яичников (5%) или желу-

дочно-кишечного тракта (2%). Несмотря на то что диагностическая информативность цитологического исследования при злокачественном плевральном выпоте составляет 80–85%, не все виды опухолевых клеток выявляются в нем с одинаковой вероятностью. При аденокарциноме опухолевые клетки определяются в 90–95% случаев. При лимфогранулематозе – только в 25%, а при подозрении на лимфому необходимо использование иммуноцитохимических методов диагностики.

Определение физико-химических свойств плеврального выпота. Данное исследование включает в себя определение pH плевральной жидкости, уровня белка, глюкозы и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

pH плевральной жидкости. Снижение pH ниже 7,3 плевральной жидкости характерно для экссудатов. Низкие значения pH при гнойно-воспалительных процессах и воспалительных процессах неинфекционной природы (в том числе опухолевых) обусловлены усилением анаэробного клеточного метаболизма в плевральной полости. Снижение уровня pH плевральной жидкости ниже 7,2 при инфекционном процессе в плевральной полости указыва-

ет на необходимость срочного дренирования плевральной полости в связи с вероятным развитием эмпиемы плевры.

Уровень глюкозы в плевральной жидкости. Низкую концентрацию глюкозы в плевральной жидкости отмечают при схожем с причинами снижения рН спектре заболеваний, так как глюкоза подобно уровню рН отражает степень метаболической активности клеток в плевральной полости. При этом исследовании обязательно определяется уровень глюкозы в сыворотке крови. Только если концентрация глюкозы в плевральном выпоте ниже 3,3 ммоль/л, а отношение глюкоза выпота/глюкоза сыворотки более 1,0, плевральный выпот может быть признан экссудатом.

Уровень белка в плевральной жидкости. Экссудатом считается плевральная жидкость, если уровень белка в ней превышает 35 г/л белка, трансудатом – если уровень белка менее 27 г/л. При оценке изменений уровня белка в плевральной жидкости обязательным является определение общего белка крови. Жидкость является экссудатом, если содержание белка в плевральной жидкости по отношению к сыворотке крови более 0,5.

Активность ЛДГ в плевральной жидкости. ЛДГ является ферментом, который участвует в анаэробном метаболизме глюкозы при воспалительных процессах в плевре. Поэтому его активность напрямую связана с активностью воспалительного процесса и имеет отрицательную связь с уровнем глюкозы и рН плеврального выпота.

Вспомогательными критериями для разграничения экссудата и трансудата являются критерии Лайта. Плевральная жидкость считается экссудатом, если присутствует один или более критериев:

1. Отношение белка плевральной жидкости к белку сыворотки крови более 0,5.
2. Отношение активности ЛДГ плевральной жидкости к ЛДГ сыворотки крови более 0,6.
3. ЛДГ плевральной жидкости превышает 2/3 от верхней границы нормы сывороточной ЛДГ.

ЛДГ используют как маркер степени активности плеврального воспаления. Если при серии торакоцентезов уровень активности плевральной ЛДГ постоянно возрастает, это является показателем нарастания степени воспалительного процесса в плевре и критерием неэффективности проводимой терапии.

Основные отличия трансудата и экссудата представлены в табл. 2.

Микробиологическое исследование. Обязательно проводится микробиологическое исследование плевральной жидкости на аэробные и анаэробные бактерии, микобактерию туберкулеза, грибки, определяют их чувствительность к антибактериальным препаратам.

Другие диагностические тесты плевральной жидкости. Уровень амилазы в плевральной жидкости повышается (>160 ед. Сомоджи в 100 мл) в случаях сочетания плеврального выпота с панкреатитом, разрывом пищевода и аденокарциномой. При остром панкреатите воспаление развивается вследствие воздействия панкреатических ферментов, проникающих в плевральную полость по лимфатическим сосудам. При злокачественных опухолях первичная опухоль нередко располагается вне поджелудочной железы. В этом случае повышается амилаза слюнных желез.

На этом этапе диагностического поиска в 90% случаев удается поставить правильный диагноз и назначить лечение. Однако остается 10% пациентов, у которых не установлена причина скопления жидкости в плевральной полости. В этом случае мы переходим к IV этапу диагностического поиска с применением высокотехнологичных инвазивных методов исследования.

Этап IV

К инвазивным методам исследования при синдроме скопления жидкости в плевральной полости относятся: трансторакальная биопсия плевры и бронхоскопия [1, 6, 7].

Трансторакальная биопсия плевры. Если по результатам анализа плевральной жидкости не представляется возможным поставить диагноз, то проводят трансторакальную биопсию плевры с гистологическим исследованием. В настоящее время она является самым чувствительным, специфичным и информативным методом диагностики.

Бронхоскопия. Бронхоскопия не играет значимой роли при исследовании труднодиагностируемого плеврального выпота. Проводится только при наличии у больного изменений в легочной ткани или кровохарканья.

Заключение

В заключение представляем дифференциальный ряд наиболее частых причин плеврального выпота (табл. 3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Пульмонология: национальное руководство. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: GEOTAR-Media, 2009. [Pul'monologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. A.G.Chuchalina. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian).]
2. Мэскел Н., Миллар Э. Руководство по респираторной медицине. Пер. с англ. Под ред. С.Н.Авдеева. М.: GEOTAR-Media, 2013. [Meskel N., Millar E. Rukovodstvo po respiratornoi meditsine. Per. s angl. Pod red. S.N.Avdееva. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian).]
3. Тюрина И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. [Tiurina I.E. Komp'yuternaia tomografiia organov grudnoi polosti. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2003 (in Russian).]
4. Verschakelen JA, Wever WD. Medical Radiology. Computed Tomography of the Lung. A Pattern Approach Encyclopedia of Medical Radiology. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; NY, 2007.
5. Reed JC. Chest Radiology: Patterns and Differential Diagnoses. USA: Saunders Elsevier, 2017.
6. Некрасов Е.В., Янова Г.В., Анастасов О.В. и др. Результаты игловой биопсии плевры в диагностике экссудативных плевритов. Пульмонология. 2012; 3: 93–5. [Nekrasov E.V., Ivanova G.V., Anastasov O.V. et al. Rezul'taty iglovoi biopsii plevry v diagnostike ekssudativnykh plevritov. Pul'monologiya. 2012; 3: 93–5 (in Russian).]
7. Лишенко В.В., Зайцев Д.А., Беликова М.Я., Чижова Е.В. Лечебная тактика при плевральном выпоте различного объема. Пульмонология. 2011; 1: 46–9. [Lishenko V.V., Zaitsev D.A., Belikova M.Ya., Chizhova E.V. Lechebnaya taktika pri plevral'nom vy-pote razlichnogo ob'ema. Pul'monologiya. 2011; 1: 46–9 (in Russian).]
8. Ланге С., Уолш Д. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Lange S., Uolsh D. Luchevaia diagnostika zabolevanii organov grudnoi kletki. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
9. The National Lung Screening Trial Research Team. N Engl J Med 2011; 365: 395–409.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Карнаушкина Мария Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

Струтынская Анастасия Дмитриевна – клин. ординатор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». E-mail: strutynskaya@yandex.ru

Mariia A. Karnaushkina – D. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

Anastasiia D. Strutynskaya – Clinical Resident, National Medical Research Center of Children's Health. E-mail: strutynskaya@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019

Пневмоцистная пневмония у пациентов без инфекции ВИЧ

В.Б.Белобородов[✉]

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
✉vb_beloborodov@mail.ru

Аннотация

Отмечается рост числа пациентов без инфекции ВИЧ, заболевших пневмоцистной пневмонией. Современные рекомендации по диагностике и лечению пневмоцистной пневмонии, в основном, разработаны для пациентов, инфицированных ВИЧ, и других пациентов с иммунными нарушениями: гематологических и реципиентов солидных органов. Однако имеется большое количество пациентов с различными иммунными нарушениями, для которых таких рекомендаций не существует. Основным препаратом для лечения всех пациентов с пневмоцистной пневмонией является триметоприм/сульфаметоксазол. Возможности микологической диагностики в рутинной клинической практике очень ограничены и требуют существенного расширения. Высокая вероятность возникновения вспышек пневмоцистной пневмонии у пациентов с иммунными нарушениями, например после трансплантации солидных органов или лечения аутоиммунных заболеваний, требует разработки современного алгоритма диагностики, рекомендаций по лечению и профилактике пневмоцистной пневмонии у пациентов без инфекции ВИЧ.

Ключевые слова: пневмоцистная пневмония, диагностика пневмоцистной пневмонии, лечение пневмоцистной пневмонии.

Для цитирования: Белобородов В.Б. Пневмоцистная пневмония у пациентов без инфекции ВИЧ. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 27–32. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190215

Review

Pneumocystis pneumonia in non-HIV patients

Vladimir B. Beloborodov[✉]

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
✉vb_beloborodov@mail.ru

Abstract

The rates of pneumocystis pneumonia (PcP) are increasing in the HIV-negative susceptible population. Guidance for the diagnostic and treatment of PcP in patients with HIV, hematologic, and solid-organ transplant recipients is available. Although for many other populations with immune disorders there remains an urgent need for recommendations. The main drug for treatment of PcP is trimethoprim/sulfamethoxazole. The possibilities of mycological diagnosis in routine clinical practice are very limited and require significant expansion. Outbreaks PcP in immunocompromised patients, likely caused by human-to-human spread, is highlighting the need for efficient infection control policies, sensitive diagnostic assays and Guidance for treatment in not-HIV patients.

Key words: pneumocystis pneumonia, PcP therapy, PcP diagnosis.

For citation: Beloborodov V.B. Pneumocystis pneumonia in non-HIV patients. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 27–32. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190215

Пневмоцистная пневмония (ПЦП) является тяжелым инфекционным заболеванием с высокой летальностью. Основной особенностью возникновения пневмонии данной этиологии является наличие иммунной патологии. Широко известна ПЦП в качестве тяжелой инфекции у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1]. Однако после внедрения комбинированной антиретровирусной терапии и химиопрофилактики количество случаев ПЦП значительно снизилось [2]. Большинство пациентов, инфицированных ВИЧ с ПЦП, – это пациенты с вновь диагностированной инфекцией или не получавшие антиретровирусной терапии, с очень низким количеством CD4, причем некоторые из них не имели информации о своем заболевании до госпитализации и обследования [3]. Часто ПЦП диагностируют у пациентов без ВИЧ, получающих иммуносупрессивную терапию, и эта популяция пациентов прогредиентно увеличивается [2].

Основные факторы риска ПЦП широко известны – это снижение количества лимфоцитов-хелперов (CD4) менее 200/мкл, реакция «трансплантат против хозяина», применение кортикостероидов. Однако количество этих факторов изменяется, что связано с развитием новых медицинских технологий [4–6]. Факторами риска летального исхода ПЦП являются: возраст пациентов, пол, поздняя диагностика, дыхательная недостаточность, солидные опухоли, высокий уровень лактадегидрогеназы (ЛДГ) и низкая концентрация альбумина в сыворотке, бактериальные, аспергиллезные и цитомегаловирусные коинфекции [7].

Актуальность проблемы

Впервые пневмоцистная инфекция была описана у новорожденных после Второй мировой войны [8] и у пациентов

с онкологическими заболеваниями (1960-е годы) [9], т.е. задолго до появления эпидемии, вызванной ВИЧ. Эпидемиологии ПЦП посвящено несколько ретроспективных исследований [2, 10]. Более 10 лет назад в США были опубликованы данные 116 пациентов без инфекции ВИЧ [11]. Было показано, что фоном ПЦП послужили онкогематологические заболевания (30%), трансплантация органов (25%), аутоиммунные заболевания (22%), солидные опухоли (13%) и другие причины. В отсутствие профилактики ПЦП наблюдалась у 22–45% детей с острым лимфобластным лейкозом, у 25% пациентов с ходжкинской лимфомой и у 1,3% пациентов с первичным или метастатическим поражением центральной нервной системы [2, 11]. Недавно во Франции была показана высокая летальность (17,4%) пациентов с ПЦП, причем у пациентов без ВИЧ (27%) – выше по сравнению с инфицированными ВИЧ (4%) [12]. Считается, что важнейшими факторами риска неблагоприятного исхода являются: возраст, предшествующее заболевание ПЦП, низкая концентрация CD4, высокий уровень активности ЛДГ, носительство пневмоцист [13–15]. В крупном исследовании в Германии было изучено 52 364 образцов отделяемого из дыхательных путей от 7504 пациентов, причем у 3653 из них высказано предположение о наличии ПЦП, однако лабораторное подтверждение было получено только у 240 [16]. Половина из них была инфицирована ВИЧ (52%), а у остальных – ПЦП развилась после трансплантации органов (16,3%), на фоне онкологических (15,8%) или аутоиммунных (11,7%) заболеваний. Необходимо указать, что 95% пациентов не получали химиопрофилактику против ПЦП. Средний показатель летальности составил 25,4%, однако у пациентов, потребовавших перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии –

ОРИТ (около 40% пациентов с ПЦП), летальность оказалась существенно выше (58%).

Летальность пациентов с ПЦП, инфицированных ВИЧ, широко варьирует – от 1 до 15% [12, 17, 18] – и существенно ниже, чем летальность пациентов без ВИЧ (30–40%) [19–21]. Более благоприятные исходы пациентов с ВИЧ-инфекцией связывают с более молодым возрастом заболевших, меньшим количеством сопутствующих заболеваний, обратимостью иммунных нарушений при проведении антиретровирусной терапии и, предположительно, большей настороженностью в отношении ПЦП у пациентов, инфицированных ВИЧ, так как именно эта инфекция возникает при СПИД.

В 2018 г. опубликовано крупное исследование, проведенное в США, которое было специально посвящено изучению различий в течении ПЦП у пациентов, инфицированных и не инфицированных ВИЧ [22]. Исследование «случай–контроль» выборки электронной базы госпитализированных пациентов (The Nationwide Inpatient Sample database) проводилось по дескрипторам: ПЦП, ВИЧ, возраст 18 лет и старше (Международная классификация болезней 10-го пересмотра). Пациенты без ВИЧ с ПЦП составили разнородную группу с лимфомами, общим иммунодефицитом, семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, X-связанной агаммаглобулинемией, панцитопенией, хроническим гранулематозом, синдромом Wiskott–Aldrich, нейтропенией, хроническим лимфолейкозом, дефицитом комплемента, множественной миеломой. Всего изучены 1250 пациентов с ПЦП. У пациентов, инфицированных ВИЧ, была в 8 раз выше вероятность госпитализации, связанной с неотложным состоянием (отношение шансов – ОШ 7,873, $p < 0,001$), в 8 раз – госпитализации более 8 сут (ОШ 8,687, $p < 0,001$), в 5 раз – развития тяжелого состояния или нарушения органных функций (ОШ 5,277, $p < 0,001$), в 22 раза – гибели в больнице (ОШ 21,845, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами без инфекции ВИЧ. Существенные различия в результатах исследования, по сравнению с данными опубликованных ранее, можно объяснить особенностями дизайна исследования. Фактически это статистическая выборка с математическим моделированием вероятностных показателей, клиническая реализация которых должна требовать дополнительных условий. Не была проведена оценка тяжести пациентов на момент развития ПЦП, объема лечения, степени органной дисфункции и других показателей, которые бы могли определить эффективность лечения и исход заболевания.

ПЦП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ

При ретроспективном анализе всех пациентов, госпитализированных с ПЦП, показано, что лечение в ОРИТ потребовалось 22–40%, при этом у 13–22% – возникла необходимость в искусственной вентиляции легких [12, 17, 23]. Оба этих события оцениваются как факторы, отрицательно влияющие на выживаемость пациентов. Недавно показана сравнительно высокая летальность пациентов, госпитализированных в ОРИТ с ПЦП без ВИЧ (53%), которая оказалась более чем в 3,5 раза выше, чем у ВИЧ-позитивных пациентов (15%) [17]; летальность пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, составила, соответственно, 60 и 28% [23]. В других исследованиях показана более частая госпитализация в ОРИТ пациентов, инфицированных ВИЧ (25%) [24, 25]. Авторы объясняют эти различия увеличением числа пациентов с более продвинутыми стадиями заболевания.

Многофакторный анализ показал, что вероятность благоприятного исхода ПЦП выше у молодых пациентов [12]. У инфицированных ВИЧ [13] или смешанной популяции инфицированных и не инфицированных ВИЧ показано, что уровень ЛДГ в сыворотке на момент госпитализации был не только важным диагностическим показателем, но и

независимым фактором прогноза выздоровления [16, 26]. Повышение уровня ЛДГ способно предсказывать смерть пациента в больнице с ОШ 1,17 (95% доверительный интервал 1,09–1,27; $p < 0,0001$) [17]. Статистически значимым предсказательным уровнем был показатель 495 Ед/л, который имел чувствительность и специфичность около 70%. Другим фактором неблагоприятного прогноза оказалась недостаточная дозировка триметоприма/сульфаметоксазола (ТМР/SMX) по сравнению с рекомендованной у 40% пациентов, при этом риск летального исхода возрастал в 1,8 раза (95% доверительный интервал 1,10–3,44, $p = 0,02$). Эти данные подтвердили, что применение ТМР/SMX в дозе менее 15 мг/кг (по триметоприму) может сопровождаться повышением летальности с 13,1 до 55,8% [19].

Диагностика

Сложность этиологической расшифровки ПЦП приводит к назначению этиотропной терапии по клиническим данным. Мониторинг исходов ПЦП в Великобритании в течение 10 лет показал, что число пациентов, погибших от ПЦП, постоянно превышало количество лабораторно подтвержденных случаев инфекции [27]. Внедрение современных лабораторных методов [полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени и определение (1-3)-D-глюкана (BDG)] способно существенно повысить эффективность лабораторной диагностики ПЦП [28].

ПЦП у пациентов без ВИЧ не имеет специфических признаков и протекает более стремительно. С учетом высокой вероятности неблагоприятного прогноза этиотропная терапия должна быть основана на клинических данных, обстоятельствах возникновения инфекции, характере сопутствующей патологии, вероятной неэффективности предшествующей терапии и проводиться у пациентов с наличием факторов риска в ожидании результатов микологического исследования [29–31]. Обычно у инфицированных ВИЧ ПЦП начинается подостро в течение нескольких недель, в то время как у пациентов без ВИЧ наблюдается острое начало в течение нескольких дней [32]. Уже более 20 лет ПЦП делят на нетяжелую, среднетяжелую и тяжелую по критериям, которые включают клинические данные, сатурацию кислорода, рентгенологическую картину легких (табл. 1) [33]. Внелегочные поражения обычно отсутствуют. Указанная классификация касается пациентов с наличием факторов риска. Клинические признаки инфекции неспецифичны, наблюдаются характерные для пневмонии симптомы: лихорадка, непродуктивный кашель, боль в грудной клетке, укорочение дыхания (на выдохе). Дыхательная недостаточность существенно ухудшает прогноз заболевания, низкое напряжение кислорода в артериальной крови может быть показанием к началу искусственной вентиляции легких.

Компьютерная томография (КТ) является чувствительным методом диагностики ПЦП и должна проводиться на ранних стадиях заболевания, когда на рентгенограммах еще не выявляются существенные изменения [34]. При КТ на ранних стадиях ПЦП уже выявляются диффузные изменения в легких в виде «матового стекла» (см. рисунок), на более поздних стадиях выявляется консолидация. Иногда могут выявляться отдельные очаги, пневмоторакс, иногда образуются полости [35]. Данные КТ не имеют каких-либо патогномоничных признаков, однако нормальная картина КТ позволяет исключить ПЦП [36].

Данные лабораторных исследований также способны внести свой вклад в улучшение диагностики. Повышенный уровень ЛДГ сыворотки (>500 мг/дл) указывает на повреждение легких и является дополнительным тестом у пациентов, инфицированных ВИЧ [37]. Нормальный уровень ЛДГ позволяет исключить ПЦП, однако его низкая специфичность требует подтверждения микологическими методами в каждом случае повышения показателя [38].

Таблица 1. Критерии тяжести ПЦП [19]
Table 1. Grading of severity of Pneumocystis pneumonia [19]

Показатель	Тяжесть течения		
	нетяжелое	среднетяжелое	тяжелое
Одышка	При физическом напряжении	При минимальном физическом напряжении или в покое	В покое
Напряжение кислорода в артериальной крови в покое, кПа	>11,0	8,1–11,0	<8,0
Сатурация кислорода, %	>96	91–96	<91
Лучевая диагностика	Норма/минимальные изменения на рентгенограмме	Диффузные интерстициальные изменения	Обширные интерстициальные изменения с вероятным диффузным распространением на альвеолы
Другие		Возможна лихорадка	Тахипноз в покое, лихорадка, кашель

Уровень прокальцитонина обычно повышается при бактериальной пневмонии. Концентрация прокальцитонина при ПЦП обычно такая же, как при пневмонии, вызванной атипичной флорой (микоплазмы), и существенно ниже, чем при бактериальной пневмонии или туберкулезе [39]. Концентрация С-реактивного белка может быть нормальной и не позволяет исключить наличия ПЦП [37]. Идет активная разработка высокочувствительных некультуральных методов лабораторной диагностики ПЦП. Культуральный метод выделения пневмоцист может применяться, однако его значение в лабораторной диагностике является минимальным [40]. Иммунофлюоресцентная микроскопия с применением помеченных флюоресцентной меткой моноклональных антител выявляет все формы возбудителя [41]. Точность метода повышается при оценке образцов мокроты, полученных из нижних отделов дыхательных путей с помощью бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), по сравнению с образцами мокроты, полученными при обычном или стимулированном кашле [42].

ПЦР-диагностика ПЦП является самым чувствительным методом (97%), и негативный результат исследования позволяет исключить диагноз с вероятностью 99% [43, 44]. Однако исследование методом с такой высокой чувствительностью нестерильных образцов предполагает высокую вероятность выявления колонизации, а не инфекции пневмоцистами. Поэтому важное значение должно уделяться методике забора материала из локуса, максимально приближенного к очагу инфекции. Негативный результат ПЦР из образца БАЛ позволяет исключить инфекцию. Положительные результаты исследования образцов, полученных из верхних дыхательных путей, обычно указывают на наличие колонизации и не исключают наличия пневмоцист в нижерасположенных отделах дыхательных путей. В настоящее время нет определенных требований к выбору метода ПЦР, однако для количественной оценки микробной нагрузки требуется проведение исследования в реальном времени – это позволит более обоснованно определять клиническую значимость исследования и дифференцировать колонизацию от инфекции. Достоверно низкий уровень пневмоцист необходимо интерпретировать с учетом клинических данных и качества забора образцов. В настоящее время отсутствует стандартный метод ПЦР в реальном времени для проведения исследований пневмоцист [45].

Негативный результат определения BDG в сыворотке/плазме позволяет исключить диагноз ПЦП с чувствительностью 90% и отрицательным предсказательным уровнем 97% [46–48]. BDG не является специфичным для ПЦП и может быть положительным при колонизации или инфекции, вызванной другими грибами. Обычно концентрация BDG у пациентов с ПЦП высокая (>500 пг/мл), но может наблюдаться и низкая [49]. BDG позволяет различать инфекцию и колонизацию, вызванную пневмоцистами: характерным уровнем для колонизации считается ме-

КТ грудной клетки: центрлобулярное расположение очага в виде «матового стекла» у инфицированного ВИЧ пациента с ПЦП.
Chest CT: centrolobular localization of ground-glass opacity lesion in HIV positive patient with pneumocystic pneumonia.



нее 90 пг/мл, а для инфекции – более 100 пг/мл. Имеется много данных о BDG в образцах, полученных при БАЛ, меньше данных – об исследовании сыворотки. Специфичность результатов снижается при наличии в дыхательных путях комменсалов – кандид и других грибов [50, 51]. Положительный результат BDG в отсутствие грибковых инфекций был обнаружен у гематологических пациентов и пациентов, которым проводится гемодиализ, что необходимо помнить при интерпретации этого теста [52].

Комбинация методов (флюоресцентная микроскопия, ПЦР и BDG) была предложена с целью оптимизации диагностики ПЦП у гематологических пациентов, этот подход выглядит привлекательно и для других пациентов [41]. Высокая чувствительность ПЦР при исследовании образцов, полученных с помощью БАЛ, и определение BDG в плазме/сыворотке может исключить необходимость флюоресцентной микроскопии, особенно при применении количественных методов ПЦР. Однако при отсутствии стандартизации забора образцов с помощью БАЛ и ПЦР рационально использовать высокую специфичность положительного результата флюоресцентной микроскопии. Особенно актуально применение высокочувствительных методов молекулярного и биомаркерного тестирования у пациентов с минимальной клинической симптоматикой. При наличии клинических проявлений, положительном результате BDG и ПЦР, отрицательном результате микроскопии предполагается наличие ПЦП. Флюоресцентная микроскопия остается «золотым стандартом» диагностики ПЦП. Однако со-

Таблица 2. Режимы лечения пациентов с ПЦП Table 2. Therapeutic regimens for pneumocystis pneumonia		
Пациенты, инфицированные ВИЧ	Гематологические пациенты	Пациенты после трансплантации солидных органов
<i>Основной препарат</i>		
TMP/SMX (15–20 мг/кг триметоприма; 75–100 мг/кг сульфаметоксазола в день)	TMP/SMX (15–20 мг/кг триметоприма; 75–100 мг/кг сульфаметоксазола в день)	TMP/SMX (15–20 мг/кг триметоприма; 75–100 мг/кг сульфаметоксазола в день) с введением триметоприма каждые 6–8 ч
<i>Тяжелое течение (гипоксемия)</i>		
Кортикостероиды		40–60 мг преднизолона (2 раза в день)
Вторая линия при тяжелом течении		
Примахин и клиндамицин (30 мг/600 мг в день)	Примахин и клиндамицин (30 мг/600 мг в день)	Пентамидин внутривенно (сначала 4 мг/кг в день в течение 1–2 ч)
Пентамидин внутривенно (4 мг/кг в день)	Пентамидин внутривенно (4 мг/кг в день)	Реципиенты поджелудочной железы/островков должны получать альтернативную терапию второй линии
	Атоваквон (750 мг 2–3 раза в день)	
<i>Вторая линия при среднетяжелом и нетяжелом течении</i>		
Дапсон (100 мг в день) + триметоприм (15 мг в день)	Примахин и клиндамицин (30 мг/600 мг в день)	
Атоваквон (750 мг 2–3 раза в день)	Пентамидин внутривенно (4 мг/кг в день)	
	Атоваквон (750 мг 2–3 раза в день)	

четание негативного результата ПЦП (БАЛ) и BDG в сыворотке позволяет исключить инфекцию [41, 53–55]. Вероятно, эта точка зрения может измениться после стандартизации количественной ПЦП и ее сравнения с положительными результатами флюоресцентной микроскопии.

Лечение

Основными препаратами для лечения ПЦП являются триметоприм и пентамидин. Вне зависимости от условий развития ПЦП препаратом выбора является TMP/SMX. В Российской Федерации отсутствует триметоприм в виде отдельного препарата, а пентамидин зарегистрирован только в виде субстанции, легально не закупался и не ввозился в страну. Спектр препаратов, включенных в различные международные и национальные рекомендации (табл. 2), в РФ ограничен TMP/SMX, дапсоном и клиндамицином.

Несмотря на то, что *Pneumocystis jirovecii* относят к грибам, по данным секвенирования ДНК и состава клеточной стенки последняя не содержит эргостерола. Поэтому полиены (амфотерицин В, липосомальный амфотерицин) или азолы (флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, исавуконазол) не могут применяться для профилактики и лечения ПЦП. Различные морфологические формы имеют разную чувствительность к эхинокандинам (каспофунгин), который *in vitro* подавляет цисты, но не трофобласты [56].

При выборе дозировки TMP/SMX необходимо учитывать вероятность предшествующего снижения функции почек [53]. При нетяжелой и среднетяжелой ПЦП предпочтение следует отдавать назначению препарата внутрь. Положительный эффект кортикостероидов при тяжелом течении инфекции доказан только у пациентов, инфицированных ВИЧ: показано снижение летальности, особенно на ранних стадиях заболевания [57]. При тяжелом течении кортикостероиды должны быть назначены в первые 72 ч после диагностики инфекции.

В целом эффективность и количество побочных эффектов всех альтернативных режимов лечения ПЦП ниже, чем лечения TMP/SMX [53]. Однако эти режимы разработаны для пациентов, которые не могут получать TMP/SMX из-за нарушения функции почек, во избежание межлекарственных взаимодействий с препаратами для лечения инфекции ВИЧ, другие препараты, необходимые для лечения гематологических заболеваний или проведения со-

проводительной терапии после трансплантации солидных органов.

Обычно лечение продолжается в течение 3 нед. Однако оно может быть более продолжительным в зависимости от тяжести ПЦП, степени иммуносупрессии, наличия предшествующих инфекций, своевременности начала адекватной терапии. Искусственная вентиляция легких в ОРИТ проводится в зависимости от функционального состояния легких. Обычно улучшение состояния достигается на 4–8-е сутки, однако без применения кортикостероидов можно наблюдать ухудшение состояния в первые 3–5 сут лечения, вероятно, это связано с усилением воспалительной реакции. При отсутствии в указанные сроки улучшения состояния необходимо повторно исследовать образцы БАЛ.

После трансплантации органов для лечения ПЦП обычно применяется стандартная доза TMP/SMX внутривенно, которая считается наиболее эффективной вне зависимости от тяжести пневмонии [55, 58]. Недавно показано, что низкая доза триметоприма (<15 мг/кг в день) по сравнению с обычной дозой (15–20 мг/кг в день) в комбинации с сульфаметоксазолом не приводила к повышению летальности ($p=0,76$), при этом достоверно снижалось количество побочных эффектов с 42 до 17% ($p=0,02$) [59]. Прием внутрь TMP/SMX, обладающего превосходной биодоступностью, может быть рекомендован пациентам с нетяжелым течением инфекции [55]. Преднизолон в дозе 40–60 мг в день применяется при среднетяжелом и тяжелом течении инфекции в течение 5–7 сут, если назначается в течение первых 72 ч после диагностики инфекции. В последующем доза постепенно снижается в течение последующих 7–14 сут во избежание пневмонита, связанного с иммунным восстановлением [58].

Побочные эффекты при применении TMP/SMX наблюдаются достаточно часто: сыпь, лихорадка, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, цитопения, подавление функции костного мозга, электролитные нарушения (гиперкалиемия), гепатотоксичность, интестициальный нефрит, асептический менингит, анафилаксия, почечная недостаточность, панкреатит. Эти побочные эффекты чаще наблюдаются при применении терапевтических доз TMP/SMX, поэтому и может возникать необходимость в замене его на препараты второй линии [60]. Анафилаксия на сульфаниламидные препараты является противопоказанием к их применению.

Наличие резистентности возбудителей ПЦП доказана более чем 10 лет назад. Изучен полиморфизм генов, определяющих функциональное состояние систем, которые подавляются антимикробными препаратами и являются причиной развития резистентности. Мутации в генах дегидрофолатрезуктазы (DHFR) и дегидроптероатсинтетазы (DHPS) определяют резистентность к TMP/SMX [61]. Однако оценка клинической важности проблемы ограничена возможностями микробиологического исследования клинического материала.

Заключение

Количество случаев ПЦП продолжает возрастать, что определяется ростом популяций пациентов с высокой чувствительностью к оппортунистическим инфекциям. Современные рекомендации, как правило, касаются хорошо исследованных групп пациентов. Однако реальная клиническая практика не исключают вероятность возникновения ПЦП у пациентов без инфекции ВИЧ, гепатологических заболеваний или после трансплантации солидных органов, так как эти пациенты являются только верхушкой айсберга этой проблемы. Описаны вспышки пневмоцистной инфекции у пациентов, находящихся в одном лечебном учреждении, отделении, палате – без указанных иммуносупрессивных состояний. Диагностика ПЦП именно у этой категории представляет сложную проблему в отсутствие определенных клинических ориентиров и широкого внедрения в доступную клиническую практику современных методов лабораторного подтверждения. Проблема лечения ПЦП определяется очень узким спектром активных препаратов, имеющихся на рынке, кроме того, данные по росту резистентности клинически значимых пневмоцист практически отсутствуют. Применение определения BDG и ПЦП-диагностики позволяет существенно повысить уровень этиологической расшифровки ПЦП. Кроме того, молекулярная диагностика имеет чрезвычайную роль в выявлении резистентных штаммов. Проблема переносимости режимов лечения TMP/SMX в отсутствие препаратов второго ряда для определенных пациентов может иметь жизненно важное значение и ограничить возможности лечения. Эта проблема требует рационального организационного решения, поддержки научных и клинических исследований, направленных на совершенствование лечения и снижение летальности пациентов с ПЦП.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Johnson NM. Pneumonia in the acquired immune deficiency syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1299–301.
- Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1098–107.
- Fei MW, Sant CA, Kim EJ et al. Severity and outcomes of Pneumocystis pneumonia in patients newly diagnosed with HIV infection: an observational cohort study. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 672–8.
- Iriat X, Challan Belval T, Fillaux J et al. Risk factors of Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ recipients in the era of the common use of post transplantation prophylaxis. *Am J Transplant* 2015; 15: 190–9.
- White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of Pneumocystis jirovecii infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 435–47.
- Iriat X, Bouar ML, Kamar A, Berry A. Pneumocystis Pneumonia in Solid-Organ Transplant Recipients. *J Fungi* 2015; 1: 293–331.
- Liu Y, Su L, Jiang SJ, Qu H. Risk factors for mortality from Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) in non-HIV patients: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 59729–39.
- Vanek J, Jirovec O. Parasitic pneumonia. Interstitial plasma cell pneumonia of premature, caused by Pneumocystis carinii. *Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg* 1952; 158: 120–7.
- Walzer PD, Perl DP, Krogstad DJ et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the United States. Epidemiologic, diagnostic, and clinical features. *Ann Intern Med* 1974; 80: 83–93.
- Jarboui MA, Mseddi F, Sellami H et al. Pneumocystis: epidemiology and molecular approaches. *Pathol Biol* 2013; 61: 239–44.
- Waks AG, Tolaney SM, Galar A et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) in patients receiving neoadjuvant and adjuvant anthracycline-based chemotherapy for breast cancer: incidence and risk factors. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154: 359–67.
- Roux A, Canet E, Valade S et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerging Infect Dis* 2014; 20: 1490–7.
- Sun J, Su J, Xie Y et al. Plasma IL-6/IL-10 ratio and IL-8, LDH, and HBDH level predict the severity and the risk of death in AIDS patients with Pneumocystis pneumonia. *J Immunol Res* 2016; 2016: 1583951–10.
- Antinori A, Maiuro G, Pallavicini F et al. Prognostic factors of early fatal outcome and long-term survival in patients with Pneumocystis carinii pneumonia and acquired immunodeficiency syndrome. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 183–9.
- Fernandez P, Torres A, Miro JM et al. Prognostic factors influencing the outcome in pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. *Thorax* 1995; 50: 668–71.
- Dworkin MS, Hanson DL, Navin TR. Survival of patients with AIDS, after diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia, in the United States. *J Infect Dis* 2001; 183: 1409–12.
- Schmidt J, Lueck C, Ziesing S et al. Clinical course, treatment and outcome of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised adults: a retrospective analysis over 17 years. *Critical Care* 2018; 22: 307.
- Fillatre P, Decaux O, Jouneau S et al. Incidence of Pneumocystis jirovecii pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med* 2014; 127: 1242.e11–7.
- Bienvendu A-L, Traore K, Plekhanova I et al. Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. *Int J Infect Dis* 2016; 46: 11–7.
- Yu Q, Jia P, Su L et al. Outcomes and prognostic factors of non-HIV patients with pneumocystis jirovecii pneumonia and pulmonary CMV co-infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 392.
- Kofteridis DP, Valachis A, Velegriki M et al. Predisposing factors, clinical characteristics and outcome of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-negative patients. *J Infect Chemother* 2014; 20: 412–6.
- Roblot F, Godet C, Le Moal G et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 523–31.
- Datta S, Mahal S, Ravat V et al. Hospitalization Outcomes in Pneumocystis Pneumonia Inpatient Population: A Comparison between HIV and Non-HIV Patients. *Cureus* 2018; 10 (8): e3082.
- Guo F, Chen Y, Yang S-L et al. Pneumocystis pneumonia in HIV-infected and immunocompromised non-HIV infected patients: a retrospective study of two centers in China. *PLoS One* 2014; 9: e101943.
- Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001–2010. *Emerging Infect Dis* 2014; 20: 1149–55.
- Rosen MJ, Clayton K, Schneider RF et al. Intensive care of patients with HIV infection: utilization, critical illnesses, and outcomes. *Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 67–71.
- Boldt MJ, Bai TR. Utility of lactate dehydrogenase vs radiographic severity in the differential diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia. *Chest* 1997; 111: 1187–92.
- White PL, Price JS, Backx M. Therapy and Management of Pneumocystis jirovecii Infection. *J Fungi* 2018; 4 (127): 266–86.
- Maini R, Henderson KL, Sheridan EA et al. Increasing Pneumocystis pneumonia, England, UK, 2000–2010. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 386–92.
- Pegorie M, Denning DW, Welfare W. Estimating the burden of Invasive and Serious Fungal Disease in the United Kingdom. *J Infect* 2017; 74: 60–71.
- Buchacz K, Lau B, Jing Y et al. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000–2010. *J Infect Dis* 2016; 214: 862–72.
- Williams KM, Ahn KW, Chen M et al. The incidence, mortality and timing of Pneumocystis jirovecii pneumonia after hematopoietic cell transplantation: A CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 573–80.
- Iriat X, Challan Belval T, Fillaux J et al. Risk factors of Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ recipients in the era of the common use of post transplantation prophylaxis. *Am J Transplant* 2015; 15: 190–9.
- Miller RF, Le Noury J, Corbett E et al. Pneumocystis carinii infection: Current treatment and prevention. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 33–53.
- Mu X-D, Jia P, Gao Li et al. Relationship between radiological stages and prognoses of Pneumocystis pneumonia in Non-AIDS immunocompromised patients. *J Chin Med* 2016; 129: 2020–5.
- White PL, Backx M, Barnes RA. Diagnosis and management of Pneumocystis jirovecii infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 435–47.
- Vogel MN, Brodoefel H, Hierl T et al. Differences and similarities of cytomegalovirus and Pneumocystis pneumonia in HIV-negative immunocompromised patients thin section CT morphology in the early phase of the disease. *Br J Radiol* 2007; 80: 516–23.

38. Salzer HJF, Schäfer G, Hoenigl M et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Respiration* 2018; 96: 52–65.
39. Vogel MN, Weissgerber P, Goeppert B et al. Accuracy of serum LDH elevation for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13184.
40. Nyamande K, Lalloo UG. Serum procalcitonin distinguishes CAP due to bacteria, *Mycobacterium tuberculosis* and PJP. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 510–5.
41. Schildgen V, Mai S, Khalfaoui S et al. *Pneumocystis jirovecii* can be productively cultured in differentiated CuFi-8 airway cells. *Mbio* 2014; 5: E01186–14.
42. Alanio A, Hauser PM, Lagrou K et al. 5th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-5), a joint venture of The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (IHS) and The European LeukemiaNet (ELN). ECIL guidelines for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2386–96.
43. Cruciani M, Marcati P, Malena M et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *Eur Respir J* 2002; 20: 982–9.
44. Summah H, Zhu Y-G, Falagas ME et al. Use of real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients: A meta-analysis. *J Chin Med* 2013; 126: 1965–73.
45. Fan L-C, Lu H-W, Cheng K-B et al. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A bivariate meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE* 2013; 8: E73099.
46. Sasso M, Chastang-Dumas E, Bastide S et al. Performances of four real-time PCR assays for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *J Clin Microbiol* 2016; 54: 625–30.
47. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP et al. Accuracy of D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 39–49.
48. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y et al. Diagnostic Accuracy of Serum 1,3-D-Glucan for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia, Invasive Candidiasis, and Invasive Aspergillosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 7–15.
49. Li WJ, Guo YL, Liu TJ et al. Diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* using serum (1-3)-D-Glucan: a bivariate meta-analysis and systematic review. *Thorac Dis* 2015; 7: 2214–25.
50. Damiani C, Le Gal S, Da Costa C et al. Combined quantification of pulmonary *Pneumocystis jirovecii* DNA and serum (1-3)-D-glucan for differential diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* and *Pneumocystis colonisation*. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 3380–8.
51. Rose SR, Vallabhajosyula S, Velez MG et al. The utility of bronchoalveolar lavage -D-glucan testing for the diagnosis of invasive fungal infections. *J Infect* 2014; 69: 278–83.
52. Salerno D, Mushatt D, Myers L et al. Serum and BAL-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV positive patients. *Respir Med* 2014; 108: 1688–95.
53. White PL, Wingard JR, Bretagne S et al. *Aspergillus* Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison with Antigen Testing. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1293–303.
54. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
55. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/child_oi.pdf
56. Martin SI, Fishman JA, The AST Infectious Diseases Community of Practice. *Pneumocystis pneumonia* in Solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 272–9.
57. Cushion MT, Collins MS. Susceptibility of *Pneumocystis* to echinocandins in suspension and bio-film cultures. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 4513–8.
58. Wang LI, Liang H, Ye LI et al. Adjunctive corticosteroids for the treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with HIV: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2016; 11: 683–7.
59. Iriart X, Bouar ML, Kamar N, Berry A. *Pneumocystis Pneumonia* in Solid-Organ Transplant Recipients. *J Fungi* 2015; 1: 293–331.
60. Kosaka M, Ushiki A, Ikuyama Y et al. A Four-Center Retrospective Study of the Efficacy and Toxicity of Low-Dose Trimethoprim-Sulfamethoxazole for the Treatment of *Pneumocystis Pneumonia* in Patients without HIV Infection. *Antimicrob. Agents Chemother* 2017; 61.
61. Suárez I, Roderus L, van Gumpel E et al. Low prevalence of DHFR and DHPS mutations in *Pneumocystis jirovecii* strains obtained from a German cohort. *Infection* 2017; 45: 341–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

Vladimir B. Beloborodov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vb_beloborodov@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019

Анализ летальных исходов у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, находившихся на стационарном лечении в пенитенциарных учреждениях

М.Е.Вострокнутов✉

Филиал (г. Ижевск) ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний», Ижевск, Россия
✉89128762926@yandex.ru

Аннотация

Цель. Изучение особенностей клинической картины у пациентов с коинфекцией туберкулез (ТБ)/ВИЧ среди лиц, отбывающих наказание.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены лица, страдающие ТБ на фоне ВИЧ-инфекции (51 человек, 1-я группа), и лица, больные изолированным ТБ (45 человек, 2-я группа) с неблагоприятным исходом, содержащиеся в лечебно-исправительном учреждении Удмуртской Республики. Оценка значимости различий проводилась при помощи критерия Стьюдента с использованием двусторонних тестов.

Результаты. Для пациентов с ВИЧ-ассоциированным ТБ характерны остро прогрессирующие формы ($p < 0,001$) и высокая частота рецидивов ТБ ($p = 0,043$). Следствием быстрого прогрессирования туберкулезного процесса является меньшая частота встречаемости деструктивных форм ($p = 0,034$), бактериовыделения ($p < 0,001$) и лекарственной резистентности ($p < 0,001$). В клинико-лабораторных показателях отмечены более выраженные анемия ($p < 0,001$), лейкопения ($p < 0,001$), тромбоцитопения ($p = 0,024$). Характерны показатели, отражающие высокую функциональную нагрузку и повреждение печени ($p < 0,001$), а также спленомегалия ($p < 0,001$) и нарушения сердечного ритма ($p < 0,001$).

Заключение. Для пациентов с ВИЧ-ассоциированным ТБ характерно более злокачественное течение заболевания, требующее новых подходов к лечению. При этом высокий уровень контролируемости лечения обеспечивает более высокую выживаемость среди пациентов пенитенциарных учреждений.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, уголовно-исполнительная система.

Для цитирования: Вострокнутов М.Е. Анализ летальных исходов у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, находившихся на стационарном лечении в пенитенциарных учреждениях. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 33–36. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190208

Original Article

Analysis of lethal outcomes in patients with HIV/tuberculosis co-infection undergoing inpatient treatment in penitentiaries

Mikhail E. Vostroknutov✉

Branch (Izhevsk) of Research Institute of the Federal Penitentiary Service, Izhevsk, Russia
✉89128762926@yandex.ru

Abstract

Aim. Of the study – to study the characteristics of the clinical picture in patients with tuberculosis/HIV co-infection, among those serving a sentence.

Materials and methods. The retrospective analysis included persons suffering from tuberculosis on the background of HIV infection (51 people – group 1) and persons suffering from isolated tuberculosis (45 people – group 2) with an unfavorable outcome, held in the medical and correctional institution of the Udmurt Republic. The assessment of the significance of differences was carried out using Student's test using two-sided tests.

Results. Patients with HIV-associated tuberculosis are characterized by acutely progressive forms ($p < 0,001$) and a high frequency of recurrences of tuberculosis ($p = 0,043$). The consequence of the rapid progression of the tuberculous process is the lower incidence of destructive forms ($p = 0,034$), bacterial excretion ($p < 0,001$) and drug resistance ($p < 0,001$). In clinical and laboratory indices, more pronounced anemia ($p < 0,001$), leukopenia ($p < 0,001$), thrombocytopenia ($p = 0,024$) were noted. Characteristic indicators reflecting high functional load and liver damage ($p < 0,001$), as well as splenomegaly ($p < 0,001$) and cardiac arrhythmias ($p < 0,001$).

Conclusion. Patients with HIV-associated tuberculosis are characterized by a more malignant course of the disease, requiring new treatment approaches. At the same time, a high level of controllability of treatment provides a higher survival rate among patients in penitentiary institutions.

Key words: HIV infection, tuberculosis, penitentiary system.

For citation: Vostroknutov M.E. Analysis of lethal outcomes in patients with HIV/tuberculosis co-infection undergoing inpatient treatment in penitentiaries. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 33–36. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190208

Введение

ВИЧ-ассоциированный туберкулез – ТБ (коинфекция ТБ/ВИЧ) становится одной из главных проблем современной фтизиатрии. За последнее десятилетие отмечаются многократный рост числа случаев заболевания и высокие показатели летальности среди пациентов как медицинских учреждений государственной системы здравоохранения, так и пенитенциарных учреждений [1]. В Российской Федерации более чем каждый пятый (в учреждениях уголовно-исполнительной системы – УИС – более чем каждый третий) впервые выявленный больной ТБ является ВИЧ-инфицированным [2].

Часто клиническая картина больных коинфекцией ТБ/ВИЧ имеет стертое хроническое течение без специфических признаков [3]. Однако в литературных данных есть сведения о зависимости клинико-рентгенологических проявлений ВИЧ-ассоциированного ТБ от своевременности

выявления [4]. Кроме того, в зависимости от степени выраженности иммунодефицита туберкулезный процесс приобретает склонность к агрессивному и остро прогрессирующему течению. По литературным данным у ВИЧ-позитивных лиц в структуре легочных форм преобладают диссеминированный и инфильтративный ТБ, занимая долю около 30% каждый. У ВИЧ-позитивных лиц до 2 раз чаще встречаются экстрапульмональные формы ТБ, а также пульмональные формы осложняются сочетанием с ТБ внелегочной локализации, приводя к генерализации процесса [5]. Распространенность среди ВИЧ-инфицированных ТБ мозговых оболочек и центральной нервной системы имеет особую значимость, поскольку при этом наблюдается наибольшая частота летальных исходов [6]. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции ТБ характеризуется преобладанием генерализованных форм, выраженным интоксикационным

Клиническая форма	ТБ/ВИЧ, число случаев (доля)	ТБ, число случаев (доля)	Достоверность различий (p)
Инfiltrативный	14 (27,5%)	5 (11,1%)	0,034
Диссеминированный, милиарный	16 (31,4%)	6 (13,3%)	0,036
Фиброзно-кавернозный, цирротический	2 (4%)	23 (51,1%)	≤0,0001
Казеозная пневмония	2 (4%)	8 (17,8%)	0,027
Внелегочный ТБ	10 (19,6%)	2 (4,5%)	0,024
ТБ центральной нервной системы	7 (13,5%)	1 (2,2%)	0,042

синдромом. При этом он может сопровождаться снижением частоты деструкции ткани и бактериовыделения [5].

В местах лишения свободы течение заболевания осложняется специфичностью условий отбывания наказания, а также наличием преморбидных состояний и ролью пенитенциарного стресса [7]. Лица, содержащиеся в учреждениях УИС, не являющиеся абсолютно изолированными от общества и после освобождения, несомненно, оказывают влияние на эпидемическую обстановку в гражданском секторе [8]. Поэтому деятельность объектов пенитенциарного здравоохранения не может рассматриваться как отдельная от других учреждений в обществе и требует изучения.

Цель – изучить особенности клинической картины и значений клинико-лабораторных показателей у пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ среди лиц, отбывающих наказание в учреждениях УИС.

Материалы и методы

Материалом для анализа послужили истории болезни пациентов, содержащихся в лечебно-исправительном учреждении УИС Удмуртской Республики. Включены клинические случаи пациентов (мужчин), осматриваемых при поступлении на стационарное лечение с 2012 по 2016 г., с неблагоприятным исходом заболевания. Неблагоприятным исходом считалось наступление летального исхода по причине заболевания ТБ или ВИЧ-инфекцией, а также их осложнений.

Были сформированы 2 группы пациентов: в исследуемую группу (1-я группа) был включен 51 случай с неблагоприятным исходом у больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ, контрольную группу (2-я группа) составили 45 случаев летальных исходов у больных ТБ без ВИЧ-инфекции. В ходе исследования составлены формализованные истории болезни, отражающие 22 показателя: возраст, антропометрические показатели (наличие дефицита массы тела), критерии, характеризующие течение ТБ (клиническая форма туберкулезного процесса, наличие рецидива, деструкции ткани – полостей распада, длительность течения заболевания), показатели соматического статуса (тахикардия, гепатомегалия, спленомегалия, лихорадка), результаты полного и биохимического анализов крови (уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, СОЭ, трансаминаз – аланин-, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, креатинина), нарушения сердечного ритма (по результатам электро- и эхокардиографии; при оценке показателя не включалось наличие синусовой тахикардии), результаты бактериологических методов исследования (наличие бактериовыделения и лекарственной резистентности – ЛР), наличие парентеральных вирусных гепатитов и сопутствующих заболеваний.

Проведена оценка лабораторных показателей для 1-й группы, оценивающих иммунный статус (уровень CD4-лимфоцитов, концентрация ВИЧ в крови). Результаты исследования представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического) в абсолютном и относительном числе случаев. Оценка значимости различий проводилась при помощи критерия Стью-

дента с использованием двусторонних тестов. Статистически значимыми считались различия при уровне $p \leq 0,05$. Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи программ MS Excel 2016 и StatSoft Statistica v.10.0.

Результаты

Средний возраст больных ТБ составил $41,4 \pm 1,4$ года, больных ТБ/ВИЧ – $36 \pm 0,88$ года. Больные с коинфекцией ТБ/ВИЧ достоверно моложе больных изолированным ТБ ($p=0,0015$). Среди пациентов 1-й группы значимо чаще ($p<0,001$) встречается внутривенное употребление наркотических и психотропных веществ (49 человек, 96,1%), чем во 2-й группе (5 человек, 11,1%). При этом дефицит массы тела достоверно чаще ($p<0,001$) отмечался в группе изолированного ТБ – у 40 (88,9%) человек, чем в группе пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ – 27 (52,9%) человек.

Средняя длительность болезни ТБ во 2-й группе была достоверно больше ($10,7 \pm 1,27$ года), чем в группе больных с коинфекцией ТБ/ВИЧ ($3,2 \pm 0,48$ года до наступления неблагоприятного исхода; $p<0,001$). Следует отметить, что у 21 пациента с ТБ/ВИЧ (41,1%) летальный исход наступил в течение 1 года с момента заболевания ТБ. При этом средняя длительность заболевания ВИЧ-инфекцией с момента ее выявления составила $8,6 \pm 0,73$ года.

Деструкция ткани у больных изолированным ТБ встречалась достоверно чаще – 41 (91,1%) человек, в группе ТБ/ВИЧ – 38 (74,5%) человек ($p=0,034$). Частота рецидивов туберкулезного процесса выше в группе ТБ/ВИЧ – 43 (84,3%) пациента, в группе ТБ – 30 (66,7%); $p=0,043$.

У пациентов с ТБ/ВИЧ значимо преобладают остро прогрессирующие клинические формы, тенденции к рецидивирующему течению и генерализации процесса, вследствие чего наблюдаются значительно более быстрое прогрессирование заболевания и наступление неблагоприятного исхода. У пациентов с изолированным ТБ чаще наблюдается хроническое течение патологии с деструкцией ткани (табл. 1).

Спленомегалия была отмечена у 31 (62,7%) пациента 1-й группы и лишь у 5 (11,1%) пациентов 2-й группы ($p<0,0001$). Нарушения сердечного ритма значимо чаще ($p<0,001$) встречались в группе ТБ/ВИЧ – у 31 (60,7%) пациента, в группе ТБ – у 10 (22,2%) пациентов. В группе пациентов с ТБ/ВИЧ выявлена достоверно более высокая частота встречаемости парентеральных вирусных гепатитов. В 1-й группе парентеральным гепатитом HCV-этиологии страдали 47 (92,1%) человек, при этом у 17 (33,3%) пациентов отмечены микст-формы (HCV+HBV-этиология). Во 2-й группе – у 10 пациентов гепатит HCV-этиологии, у 1 – микст-форма.

На момент госпитализации средний уровень CD4 в группе ТБ/ВИЧ равен $201,3 \pm 29,1$ кл/мкл, РНК ВИЧ – $415 644,7 \pm 80 085,1$ копий/мл. Принимали антиретровирусную терапию (АРВТ) на момент стационарного этапа 23 (45,1%) человека из 1-й группы.

Результаты исследования показателей полного анализа крови могут быть обусловлены литическим действием ВИЧ и побочными действиями АРВТ (табл. 2).

Таблица 2. Различия в значениях показателей общего анализа крови
Table 2. Differences in complete blood cell count results

Показатель	Среднее значение (M±m) ТБ/ВИЧ	Тенденция, число случаев (%), достоверность различий ТБ/ВИЧ	Среднее значение ТБ (M±m)	Тенденция, число случаев (%), достоверность различий ТБ
Гемоглобин, ×10 ¹² /л	110±3,6	↓↓↓, 31 (60,7%), p≤0,001	117±2,47	↓, 15 (33,3%)
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,82±0,48	↓, 11 (21,6%), p≤0,001	15,5±0,9	↑, 39 (86,6%), p≤0,001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	197,6± 7,58	↓, 10 (19,6%), p=0,024	345,2±22,37	↑, 16 (35,6%), p≤0,001
Лимфоциты, %	20,6±1,53	↓, 16 (31,4%)	13,6±1,21	↓↓↓, 28 (62,2%), p=0,0022

Таблица 3. Различия в значениях показателей биохимического анализа крови
Table 3. Differences in biochemical blood test results

Показатель	Среднее значение (M±m) ТБ/ВИЧ	Тенденция, число случаев (%), достоверность различий ТБ/ВИЧ	Среднее значение ТБ (M±m)	Тенденция, число случаев (%)
Аланинаминотрансфераза, МЕ/мл	180,4±19,47	↑↑↑, 21 (41,2%), p≤0,001	42,2±8,57	↑, 3 (6,7%)
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/мл	190,8±16,21	↑↑↑, 29 (56,9%), p≤0,001	42,6±4,58	↑, 8 (17,8%)
Общий билирубин, ммоль/л	18,1±1,78	↑↑↑, 26 (51%), p≤0,001	11,5±0,69	↑, 7 (16,7%)
Креатинин, мкмоль/л	105,4±5,47	↑↑↑, 39 (76,5%), p≤0,001	88,9±3,61	↑, 19 (42,2%)

Различия, выявленные в ходе анализа биохимических показателей, отражают более выраженное поражение печени у пациентов с ТБ/ВИЧ (табл. 3).

При анализе бактериологических методов исследования были получены следующие результаты. Бактериовыделение (наличие *Mycobacterium tuberculosis* – МБТ+) в группе больных ТБ/ВИЧ было отмечено у 27 (52,9%) пациентов. Среди них ЛР наблюдалась у 9 (33,3%) пациентов, из них у 8 (29,6%) – множественная лекарственная устойчивость, 1 (3,7%) – широкая лекарственная устойчивость. В контрольной группе больных изолированным ТБ МБТ+ ($p<0,001$) и ЛР ($p<0,001$) встречались значимо чаще. Так, МБТ+ наблюдалось у 42 (93,3%) человек. Среди них ЛР наблюдалась у 39 (92,9%) пациентов, из них у 30 (71,2%) – множественная лекарственная устойчивость, у 9 (21,4%) – широкая лекарственная устойчивость. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о формировании ЛР у пациентов с изолированным ТБ как следствия хронизации процесса.

При статистическом исследовании следующих факторов значимых различий не было выявлено ($p>0,05$):

- тахикардия – у 45 (88,2%) пациентов с ТБ/ВИЧ, у 45 (100%) пациентов с ТБ;
- лихорадка – у 42 (82,3%) и 39 (86,6%) пациентов соответственно;
- гепатомегалия – у 50 (98%) и у 42 (93,3%) пациентов соответственно;
- повышение СОЭ – у 45 (88,2%) и 43 (95,6%) пациентов соответственно.

Обсуждение

В ходе анализа летальных случаев госпитализированных пациентов с ТБ/ВИЧ из числа лиц, содержащихся в местах лишения свободы, были верифицированы значимые различия в медико-социальном портрете, клинических проявлениях и значениях клинико-лабораторных и бактериологических методов диагностики. Медико-социальные особенности заключаются в более молодом возрасте и широкой распространенности наркомании. Для пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ характерны генерализация, злокачественное течение и высокая частота рецидивов ТБ. Кроме того, следствием быстрого прогрессирования туберкулезного процесса является меньшая частота встречаемости деструктивных форм, бактериовыделения и ЛР.

Полученные результаты находят отражение в научной литературе, в том числе оценивающей эффективность лечения ВИЧ-ассоциированного ТБ. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции с выраженным иммунодефицитом описа-

на значимо более низкая эффективность лечения ТБ, выражающаяся в низких показателях достижения клинического излечения закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения [3, 9–11]. Особенно сложный лечебный процесс представляет сочетание ВИЧ-инфекции и лекарственно-резистентных форм. Несмотря на меньшую встречаемость ТБ с множественной/широкой лекарственной устойчивостью среди ВИЧ-позитивных лиц, полученную в исследовании, описана высокая частота неблагоприятных исходов в случаях лечения резистентных форм ВИЧ-ассоциированного ТБ [12].

В клинико-лабораторных показателях отмечены более выраженные анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения. Характерны показатели, отражающие высокую функциональную нагрузку и повреждение печени. Из особенностей данных объективного обследования для пациентов с ТБ/ВИЧ характерна спленомегалия. Выявленные особенности течения подтверждаются литературными источниками [9–14]. Высокая частота встречаемости нарушений сердечного ритма может быть обусловлена разной этиологией: врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы, наркотизация, побочные действия комплексной химиотерапии, воздействие пеницициарного стресса [15]. Кроме того, ВИЧ может быть самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Для выявления особенностей течения ТБ/ВИЧ среди лиц, отбывающих наказание, был проведен сравнительный анализ с литературными источниками, отражающими результаты подобных исследований в медицинских учреждениях государственной системы здравоохранения.

Установлено, что среди пациентов, отбывающих наказание, частота встречаемости остро прогрессирующих форм ТБ выше (в случае настоящего исследования, включая обширные внелегочные формы ТБ – 62,7%), чем среди пациентов, находящихся на стационарном лечении в медицинских учреждениях государственной системы здравоохранения (около 40%) [9, 12]. Это можно объяснить низкими показателями иммунного статуса на момент госпитализации (средний уровень CD4 в группе ТБ/ВИЧ равен 201,3±29,1 кл/мкл, РНК ВИЧ – 415 644,7±80 085,1 копий/мл), которые, в свою очередь, обусловлены низкой приверженностью АРВТ (45,1% пациентов принимали АРВТ на момент госпитализации). Кроме того, многие авторы отмечают роль неблагоприятного воздействия пеницициарного стресса, социальной депривации [7, 8, 15].

При этом средняя продолжительность болезни до момента летального исхода выше среди пациентов пеницен-

циарных учреждений (3,2±0,48 года), чем в анализируемых данных из литературных источников [9, 12]. Этому способствует наличие жесткого контроля за приемом лекарственных средств со стороны медицинского персонала в исправительных учреждениях. Стоит отметить, что для филиалов «Туберкулезная больница» медико-санитарных частей Федеральной службы исполнения наказаний проблема коинфекции ТБ/ВИЧ наиболее актуальна. В специализированных противотуберкулезных лечебно-исправительных учреждениях в структуре летальности вплоть до прекращения снижается доля случаев соматической патологии: сердечно-сосудистой, травм, аутоагрессий, заболеваний желудочно-кишечного тракта. Причиной летальности является инфекционная патология, доля случаев в которой коинфекции ТБ/ВИЧ является подавляющим большинством. При этом снижается доля остро прогрессирующих и запущенных хронических форм туберкулеза при изолированном течении без ВИЧ-инфекции [17].

Заключение

В результате исследования, проведенного в пенитенциарном учреждении, оказывающем специализированную помощь больным ТБ, расположенном на территории Удмуртской Республики, установлено:

1. У лиц, страдающих ТБ/ВИЧ, имеются значимые различия в клинической картине и течении заболевания, лабораторных и инструментальных показателях, отражающие более быстрое и злокачественное течение заболевания.
2. Среди пациентов, отбывающих наказание, отмечается более высокая частота встречаемости остро прогрессирующих форм заболевания.
3. За счет контролируемости лечения в пенитенциарных учреждениях сроки выживаемости пациентов с ТБ/ВИЧ выше, чем в медицинских учреждениях государственной системы здравоохранения.

Литература/References

1. Галкин В.Б., Еленкина Ж.В., Епифанцева Н.А. и др. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения. Под ред. С.А.Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. [Galkin V.B., Elenkina Zh.V., Epifantseva N.A. et al. TB/VICh v Rossiiskoi Federatsii. Epidemiologiya, osobennosti klinicheskikh proiavlenii i rezul'taty lecheniia. Pod red. S.A.Sterlikova. Moscow: RIO TsNIOIZ, 2017 (in Russian).]
2. Вострокутов М.Е., Сысов П.Г. Динамика эпидемиологических показателей сочетанной патологии «туберкулез и ВИЧ-инфекция» среди лиц, отбывающих наказание. Здоровье и образование в XXI в. 2016; 19 (11): 181–6. [Vostrokutov M.E., Sysoev P.G. Dinamika epidemiologicheskikh pokazatelei sochetannoi patologii "tuberkulez i VICh-infektsiia" sredi lits, otbывающих наказание. Zdorov'e i obrazovanie v XXI v. 2016; 19 (11): 181–6 (in Russian).]
3. Михайловский А.М. Особенности клинико-морфологических проявлений туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в Оренбургской области. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Mikhailovskii A.M. Osobennosti kliniko-morfologicheskikh proiavlenii tuberkuleza, sochetannogo s VICh-infektsiei v Orenburgskoi oblasti. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2011 (in Russian).]
4. Боровицкий В.С. Рентгенологическая картина туберкулеза легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией у больных в лечебном учреждении ФСИН. Фтизиатрия и пульмонология. 2018; 1: 66–7. [Borovitskii V.S. Rentgenologicheskaiia kartina tuberkuleza legkikh, sochetannogo s VICh-infektsiei u bol'nykh v lechebnom uchrezhdenii FSIN. Ftiziatriia i pul'monologiya. 2018; 1: 66–7 (in Russian).]
5. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Собкин А.Л., Осадчая О.А. Диссеминированный и генерализованный туберкулез легких и оппортунистические заболевания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (12): 68–70. [Mishina A.V., Mishin V.Iu., Sobkin A.L., Osadchaia O.A. Disseminirovannyi i generalizovannyi tuberkulez legkikh i opporunisticheskie zabolevaniia u bol'nykh na pozdnykh stadiakh VICh-infektsii s immunosupressiei. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018; 96 (12): 68–70 (in Russian).]
6. Новицкая О.Н., Филиппова Т.П., Кая О.В. Факторы, влияющие на летальность больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом центральной нервной системы. Acta Biomedica Scientifica 2011; 2: 209–11. [Novitskaia O.N., Filippova T.P., Kania O.V. Faktory, vliiaushchie na letal'nost' bol'nykh s VICh-assotsirovannym tuberkulezom tsentral'noi nervnoi sistemy. Acta Biomedica Scientifica 2011; 2: 209–11 (in Russian).]
7. Пономарев С.Б., Аверьянова Е.Л. ВИЧ и туберкулез в уголовно-исполнительной системе. Ведомости уголовно-исполнительной системы. 2015; 8 (159): 24–6. [Ponomarev S.B., Aver'ianova E.L. VICh i tuberkulez v ugovolno-ispolnitel'noi sisteme. Vedomosti ugovolno-ispolnitel'noi sistemy. 2015; 8 (159): 24–6 (in Russian).]
8. Стерликов С.А., Пономарев С.Б., Аверьянова Е.Л. Эпидемическая ситуация по коинфекции ВИЧ-туберкулез в уголовно-исполнительной системе Российской Федерации. Урал. мед. журн. 2018; 8: 95–7. [Sterlikov S.A., Ponomarev S.B., Aver'ianova E.L. Epidemicheskaiia situatsiia po koinfektsii VICh-tuberkulez v ugovolno-ispolnitel'noi sisteme Rossiiskoi Federatsii. Ural. med. zhurn. 2018; 8: 95–7 (in Russian).]
9. Бондаренко В.Н., Демидова Е.В. Анализ стационарной летальности у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Проблемы здоровья и экологии. 2008; 4 (18): 91–4. [Bondarenko V.N., Demidova E.V. Analiz statsionarnoi letal'nosti u bol'nykh VICh-assotsirovannym tuberkulezom. Problemy zdorov'ia i ekologii. 2008; 4 (18): 91–4 (in Russian).]
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М., 2014; с. 28. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu tuberkuleza u bol'nykh VICh-infektsiei. Moscow, 2014; p. 28 (in Russian).]
11. Сенина А.М., Медвинский И.Д. Особенности рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2018; 10: 41–7. [Senina A.M., Medvinskii I.D. Osobennosti retsidivov tuberkuleza u patsientov s VICh-infektsiei. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018; 10: 41–7 (in Russian).]
12. Фролова О.П., Шукина И.В., Фролов Е.Г. и др. Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2014; 7: 32–6. [Frolova O.P., Shchukina I.V., Frolov E.G. et al. Analiz smertnosti ot tuberkuleza, sochetannogo s VICh-infektsiei. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014; 7: 32–6 (in Russian).]
13. Isaakidis P, Casas EC, Das M et al. Treatment outcomes for HIV and MDR-TB co-infected adults and children: systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2015; 19 (8): 969–78.
14. Хайретдинов Р.К., Давыдкин И.Л., Куртов И.В. и др. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции. Вестн. РУДН. Медицина. 2010; 3: 129–32. [Khairtdinov R.K., Davydkin I.L., Kurtov I.V. et al. Trombotsitopeniia pri VICh-infektsii. Vestn. RUDN. Meditsina. 2010; 3: 129–32 (in Russian).]
15. Дюжева Е.В., Кузнецова А.В., Сенько О.В. Определение факторов риска сердечно-сосудистой летальности в учреждениях уголовно-исполнительной системы с использованием методов машинного обучения. Врач и информационные технологии. 2017; 2: 25–49. [Duzheva E.V., Kuznetsova A.V., Sen'ko O.V. Opredelenie faktorov riska serdechno-sosudistoi letal'nosti v uchrezhdeniiakh ugovolno-ispolnitel'noi sistemy s ispol'zovaniem metodov mashinnogo obucheniia. Vrach i informatsionnye tekhnologii. 2017; 2: 25–49 (in Russian).]
16. Ватулин Н.Т., Калинина Н.В., Лагуенкова О.И., Шевелек А.Н. Поражение сердечнососудистой системы при ВИЧ-инфекции. Сердце и сосуды. 2013; 4: 116–22. [Vatulin N.T., Kalinina N.V., Lagunenкова O.I., Shevelek A.N. Porazhenie serdechnososudistoi sistemy pri VICh-infektsii. Serdtse i sosudy. 2013; 4: 116–22 (in Russian).]
17. Пшеничникова-Пеленева И.М., Цгоева Е.А. Динамика летальности от туберкулеза среди осужденных в специализированной больнице ФСИН. Урал. мед. журн. 2018; 8: 101–6. [Pshenichnikova-Peleneva I.M., Czgoeva E.A. Dinamika letal'nosti ot tuberkulyoza sredi osuzhdyonnykh v specializirovannoi bol'nice FSIN. Ural. med. zhurn. 2018; 8: 101–6 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Вострокутов Михаил Евгеньевич – ст. науч. сотр. филиала (г. Ижевск) ФКУ НИИ ФСИН России. E-mail: 89128762926@yandex.ru

Mikhail E. Vostrokutov – Senior Res. Officer, Branch (Izhevsk) of Research Institute of the Federal Penitentiary Service. E-mail: 89128762926@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019

Диагностика туберкулеза органов дыхания в XXI в.: что изменилось?

И.Э.Степанян✉

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия
✉drstepanyan@mail.ru**Аннотация**

В статье обсуждаются подходы к диагностике туберкулеза, изменившиеся в XXI в. с учетом новых знаний и возможностей. В работе фтизиатров и врачей общей практики нужно отказаться от ранее сложившихся упрощенных стереотипов установления диагноза туберкулеза. Знание тенденций эпидемиологии туберкулеза, в частности высокого риска его развития у ВИЧ-инфицированных и социально-дезадаптированных лиц, необходимо врачам всех специальностей для более эффективного выявления больных туберкулезом. Широкое распространение нетуберкулезных микобактериозов в условиях снижающейся распространенности туберкулеза и схожесть проявлений этих заболеваний требуют от врачей учитывать возможность альтернативного диагноза.

Ключевые слова: туберкулез, нетуберкулезные микобактериозы, ВИЧ-инфекция, легкие, диагностика.

Для цитирования: Степанян И.Э. Диагностика туберкулеза органов дыхания в XXI в.: что изменилось? Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 37–40. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190213

Review

Diagnosis of pulmonary tuberculosis in XXI century: what has changed?

Igor E. Stepanyan✉

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia
✉drstepanyan@mail.ru**Abstract**

This article discusses approaches to diagnosis of TB, have changed in the twenty-first century in the light of new knowledge and capacity. In the work of phthisiologists and general practitioners need to abandon previously prevailing simplified stereotypes of diagnosis of TB. Knowledge of trends in TB epidemiology, in particular, a high risk of developing it in HIV-infected and socio-maladjusted persons will help doctors of all specialties to better identify patients with TB. Widespread nontuberculous mycobacteriosis in the declining incidence and prevalence of TB and similar manifestations of these diseases require physicians to consider the possibility of an alternative diagnosis.

Key words: tuberculosis, nontuberculous mycobacteriosis, HIV infection, lungs, diagnosis.

For citation: Stepanyan I.E. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in XXI century: what has changed? Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 37–40. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190213

Открытие туберкулезной палочки Робертом Кохом в 1882 г. и «X-лучей» Вильгельмом Конрадом Рентгеном в 1895 г. легли в основу диагностики туберкулеза (ТБ). Практически до конца XX в. для установления диагноза ТБ наиболее частой локализации – органов дыхания – было достаточно выявления изменений на флюорограмме грудной клетки и обнаружения кислотоустойчивых бактерий (КУБ) при микроскопии мокроты, окрашенной по методу Ziehl–Neelsen, или люминесцентной микроскопии. Подобное положение, ставшее аксиомой для многих поколений врачей, перестало быть истиной в наши дни. Предпосылками для подобной перемены, которые копилась постепенно, начиная с середины XX в., стали открытие нетуберкулезных микобактерий (НТМ), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), появление и повсеместное распространение множественной/широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ) возбудителя ТБ.

Новые знания открывают новые проблемы, и в настоящее время на основании обнаружения КУБ в мокроте пациента с изменениями в легких мы уже не можем уверенно установить ему диагноз ТБ, не проведя видовой идентификации микроорганизма, и назначить эффективное лечение без определения лекарственной чувствительности возбудителя.

Активное изучение НТМ началось после публикации в 1954 г. статьи A.Timpe и E.Runyon, в которой впервые были обобщены сведения о роли этих возбудителей в развитии заболеваний у человека и животных [1]. К концу XX в. были известны 45 видов и комплексов НТМ [2]. К 2010 г. число описанных видов НТМ превысило 140 [3], а к 2015 г. – уже 150 [4].

НТМ являются условно-патогенными, и только 1/3 из них могут вызывать заболевания – микобактериозы – у человека и животных, в том числе с поражением легких [5, 6]. За редким исключением (*Mycobacterium abscessus*) [7] НТМ неконтагиозны. Развитию микобактериозов подвержены лица с нарушениями иммунитета, в первую очередь инфицированные ВИЧ [5, 6].

Симптомы микобактериоза легких неспецифичны и неотличимы от таковых при ТБ и нетуберкулезных воспалительных заболеваний легких. Изменения в легких, выявляемые с помощью рентгенографического исследования и компьютерной томографии (КТ), часто трудно отличить от вызванных ТБ. Выделяют 3 основных типа изменений в легких на КТ при микобактериозах: бронхоэктазы, очаги и полости, которые могут сочетаться [8]. С точки зрения отечественной клинико-рентгенологической классификации ТБ органов дыхания картина изменений в легких при микобактериозе может быть аналогична очаговому, диссеминированному, кавернозному, фиброзно-кавернозному ТБ и туберкулезу [9].

С точки зрения патоморфологической диагностики изменения в легких при микобактериозе, как и при ТБ, характеризуются картиной гранулематозного воспаления с некрозом, что создает трудности для дифференциальной диагностики двух заболеваний. Выявление КУБ в ткани легкого также не помогает установлению диагноза. Вероятность той или иной природы процесса в значительной мере зависит от уровня распространности туберкулеза в регионе происхождения или проживания пациента. Точный диагноз ТБ или микобактериоза может быть установ-

лен только на основании результатов культуральной и молекулярно-генетической идентификации возбудителя [10].

Этиологическую диагностику НТМ легких проводят на основании культуральной и/или молекулярно-генетического исследования мокроты, смыва из бронхов, полученного при бронхоскопии, и операционного материала у пациентов, которым показано хирургическое вмешательство [11].

При проведении дифференциальной диагностики ТБ и микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией следует учитывать следующие закономерности:

- микобактериоз развивается преимущественно у социально сохранных лиц на поздних стадиях ВИЧ-инфекции;
- при микобактериозе преимущественно поражаются органы брюшной полости, тогда как при ТБ имеет место преимущественно легочный процесс;
- важным дифференциально-диагностическим симптомом является негативный результат молекулярно-генетического исследования мокроты на ДНК микобактерий ТБ при наличии в мокроте КУБ [12].

Лабораторная идентификация НТМ является основополагающей для определения тактики лечения пациентов с микобактериозами, так как у медленно- и быстрорастущих микобактерий имеются выраженные различия в природной и приобретенной устойчивости к антимикробным препаратам. Для идентификации НТМ широко используют метод ДНК-гибридизации. Внедрение новых методов, таких как MALDI-ToF спектрометрия, расширяет диагностические возможности и позволяет идентифицировать большее количество видов НТМ, а также другие виды медленно растущих микроорганизмов, имеющих сходства с микобактериями по культуральным и морфологическим свойствам [13].

В условиях снижения распространенности ТБ отмечается рост распространенности НТМ. По данным корейских исследователей, за период с 2009 по 2016 г. показатель распространенности туберкулеза снизился со 106,5 до 74,4 на 100 тыс. населения, одновременно распространенность НТМ увеличилась с 9,4 до 36,1 на 100 тыс. [14].

В США за период с 1999 по 2014 г. был отмечен существенный рост смертности от НТМ среди ВИЧ-инфицированных пациентов и одновременное уменьшение смертности от ТБ [15].

Таким образом, как перед организаторами здравоохранения, так и перед практикующими врачами в XXI в. возникла новая проблема – дифференциальной диагностики ТБ и НТМ, длительного лечения и ведения пациентов с микобактериозами, которая в России требует своего решения.

Результатом последовательных противотуберкулезных мероприятий, проводимых в России и во всем мире, стало значительное планомерное снижение заболеваемости, распространенности и смертности от ТБ, что позволило Всемирной организации здравоохранения планировать полную победу над ТБ в XXI в. Достижение этой цели требует решения двух основных проблем: ТБ у ВИЧ-инфицированных и ТБ с МЛУ/ШЛУ возбудителя [16].

В России наступила стабилизация эпидемической ситуации по ТБ с наклоном к ее улучшению, о чем свидетельствует динамика основных показателей по ТБ. За 10 лет с 2008 по 2017 г. заболеваемость ТБ снизилась на 43,2% – с 85,1 до 48,3 на 100 тыс. населения; распространенность ТБ на 42,4% – с 190,7 до 109,8 на 100 тыс. населения; бактериовыделение у пациентов с ТБ на 42,7% – с 80,3 до 46,0 на 100 тыс. населения; смертность от туберкулеза на 63,7% – с 17,9 до 6,5 на 100 тыс. населения. В то же время можно ожидать отрицательного влияния на эпидемический процесс развивающейся эпидемии ВИЧ-инфекции, которая не позволит существенно снизить показатель заболеваемости ТБ и приведет к росту смертности пациентов с ТБ/ВИЧ [17].

В подобной ситуации использование скрининга для выявления больных ТБ потребует многократного увеличения

затрат на обнаружение одного случая заболевания [18], поэтому более рациональным будет не увеличение числа осматриваемых, но повышение качества периодических осмотров групп повышенного риска по заболеванию ТБ, к которым в первую очередь относятся ВИЧ-инфицированные пациенты [17].

По прогнозам эпидемиологов, к 2020 г. ВИЧ-инфекцию будут иметь более 25% впервые выявленных больных ТБ, в структуре смертности от ВИЧ-инфекции ТБ будет причиной смерти в 60% случаев [19]. Учитывая неблагоприятную ситуацию, необходимо прежде всего улучшить профилактику ТБ среди наблюдаемых в центрах СПИД, обеспечить им квалифицированную диагностику и контролируемое лечение на всех этапах диспансерного наблюдения [19].

Морфологические особенности проявления ТБ у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции – преобладание экссудативно-альтеративных изменений, отсутствие классических признаков гранулематозного воспаления, ограничения и организации гнойно-некротических фокусов, не имеющих признаков специфичности в легких и других внутренних органах – создают сложности морфологической диагностики ТБ [20, 21].

Опасные в эпидемическом отношении больные ТБ чаще выявляются при обращении к врачу. К социальной группе риска относятся 66,4% всех впервые выявленных больных ТБ (злоупотребляющие алкоголем, неработающие), из них 83,7% составляют лица трудоспособного возраста. Пациенты, относящиеся к категории неорганизованного населения, зачастую нигде не наблюдаются, не проходят обследование в течение нескольких лет, и в большинстве случаев ТБ выявляют у них при обращении за медицинской помощью. У 58,5% впервые выявленных пациентов с момента последнего флюорографического обследования прошло более 2 лет. Важная роль в выявлении ТБ у представителей неорганизованного, социально-дезадаптированного населения и лиц, длительно не проходивших обследование на ТБ, отводится врачам первичного звена здравоохранения [22].

Особенностью выявления ТБ у лиц пожилого и старческого возраста является его малосимптомное течение. Анализ 106 случаев ТБ у пациентов в возрасте старше 60 лет показал, что у 43% из них ТБ был выявлен при обследовании по поводу других заболеваний, при этом у 26,4% пациентов имелись остаточные изменения первичного ТБ [23].

Выявление случаев, подозрительных на ТБ в общесоматических стационарах, требует быстрого подтверждения диагноза. Результаты специально проведенного исследования показали, что у 70 больных с подтвержденным ТБ целенаправленный опрос, сбор анамнеза были информативными в 4%, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – в 27,1%, посев мокроты на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС MGIT для быстрого выявления микобактерий ТБ – в 97,1%, а молекулярно-генетическое исследование диагностического материала для выявления ДНК микобактерий методом GeneXpert MTB/RIF – в 100%. Внедрение ускоренных методов диагностики ТБ в пульмонологическом отделении сокращало средний койко-день от поступления до установления диагноза ТБ и перевода в противотуберкулезный стационар до $9,80 \pm 4,72$ дня. Авторы предложили применять молекулярно-генетический метод в рамках диагностического минимума при обследовании пациентов с высоким риском ТБ в общей лечебной сети [24]. В настоящее время подобная практика не принята, но может быть целесообразной с учетом данных другого исследования, в котором анализ 990 случаев госпитализации в дифференциально-диагностическое отделение противотуберкулезного диспансера с подозрением на активный ТБ показал, что более чем у 1/2 (51,1%) пациентов диагноз ТБ был исключен. В 29,4% случаев была диагностирована пневмония, в 18,9% – посттуберкулезные изменения, в 12,7% – рак легких, в 6,5% – саркоидоз органов дыхания [25].

В условиях продолжающегося распространения МЛУ/ШЛУ микобактерий ТБ к противотуберкулезным препаратам важнейшим условием предотвращения распространения ТБ в обществе и назначения эффективного лечения являются быстрая идентификация возбудителя и определение его лекарственной чувствительности. Для первичной диагностики всех предполагаемых случаев ТБ предпочтение отдается молекулярно-генетическим тестам и посеву на жидкие питательные среды. Это позволяет обеспечить быструю, точную диагностику и раннее выявление ТБ с лекарственной устойчивостью возбудителя, что в итоге повышает эффективность лечения и снижает передачу ТБ [26, 27].

Для быстрой идентификации микобактерий и определения их лекарственной чувствительности создано много тест-систем, в том числе новая отечественная, которая позволяет в одной пробирке методом полимеразной цепной реакции определить возбудитель ТБ и НТМ со 100% специфичностью и чувствительностью при работе с культурами микобактерий, 100% специфичностью и 69,7% чувствительностью при прямом анализе диагностического материала [28].

Таким образом, в XXI в. диагностика ТБ остается насущной задачей как для фтизиатров, так и для врачей общей практики. Новые знания и технологии, ставшие доступными за последние десятилетия, не только помогают более быстрой и точной диагностике ТБ, но требуют отказа от ранее сложившихся упрощенных стереотипов установления диагноза. Развитие знаний о НТМ делает недостаточным обнаружение КУБ в диагностическом материале для установления диагноза ТБ. Эмпирический выбор комбинации противотуберкулезных препаратов без учета лекарственной чувствительности возбудителя неприемлем, так как создает высокий риск неэффективности лечения, и первым шагом диагностики при подозрении на ТБ стало молекулярно-генетическое исследование диагностического материала. Понимание изменяющейся эпидемиологии ТБ нужно не только фтизиатрам, но и врачам любых специальностей, чтобы вовремя выявить инфекционного больного и прекратить распространение инфекции в обществе.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Timppe A, Runyon EH. The relationship of "atypical" acid-fast bacteria to human disease. *J Lab Clin Med* 1954; 44: 202–9.
2. Определитель бактерий Берджи. 9-е изд. Пер. с англ. Под ред. Дж. Хоулта, Н.Крига, П.Снита и др. М.: Мир, 1997.
[Opredelitel' bakterii Berdzhii. 9-e izd. Per. s angl. Pod red. Dzh. Khoulta, N.Kriga, P.Snita et al. Moscow: Mir, 1997 (in Russian).]
3. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14 (6): 665–71.
4. Falkinham JO 3rd. Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2015; 36: 35–41.
5. 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.
6. Литвинов В.И., Макарова Н.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. М., 2008.
[Litvinov V.I., Makarova N.V., Krasnova M.A. Netuberkuleznye mikobakterii. Moscow, 2008 (in Russian).]
7. Phyllis JV, Griffith DE. Medical Management of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease. *Thorac Surg Clin* 2019; 29 (1): 65–76. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.001
8. Cowman S, Jacob J, Obaidee S et al. Latent class analysis to define radiological subgroups in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *BMC Pulm Med* 2018; 18 (1): 145–52. DOI: 10.1186/s12890-018-0675-8
9. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н. и др. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94 (9): 39–43. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-39-43
- [Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaia M.N. et al. Mikobakteriozy v praktike vrachei pul'monologov i ftiziatrov. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016; 94 (9): 39–43. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-39-43 (in Russian).]
10. Jain D, Ghosh S, Teixeira L, Mukhopadhyay S. Pathology of pulmonary tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial lung disease: Facts, misconceptions, and practical tips for pathologists. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34 (6): 518–29. DOI: 10.1053/j.semdp.2017.06.003
11. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Древал' И.А. и др. Микобактериозы легких: хирургические аспекты диагностики и лечения. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94 (5): 18–26. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-8-26
[Guntupova L.D., Borisov S.E., Dreval' I.A. et al. Mikobakteriozy legkikh: khirurgicheskie aspekty diagnostiki i lecheniia. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016; 94 (5): 18–26. DOI 10.21292/2075-1230-2016-94-5-8-26 (in Russian).]
12. Пантелеев А.М., Никулина О.В., Христуев А.С. и др. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (10): 47–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-47-52
[Panteleev A.M., Nikulina O.V., Khristusev A.S. et al. Differentsial'naiia diagnostika tuberkuleza i mikobakterioza u bol'nykh VICH-infektsiei. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (10): 47–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-47-52 (in Russian).]
13. Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Жестков А.В. и др. Сравнительный анализ методов идентификации нетуберкулезных микобактерий, выделенных из клинического материала. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7 (3): 285–91. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-285-291
[Liamin A.V., Ismatullin D.D., Zhestkov A.V. et al. Sravnitel'nyi analiz metodov identifikatsii netuberkuleznykh mikobakterii, vydelennykh iz klinicheskogo materiala. *Infektsiia i immunitet*. 2017; 7 (3): 285–91. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-285-291 (in Russian).]
14. Yoon HJ, Cho HJ, Ki M. Nontuberculosis mycobacterial infections at a specialized tuberculosis treatment centre in the Republic of Korea. *BMC Infect Dis* 2017; 17 (1): 432–8. DOI: 10.1186/s12879-017-2532-4
15. Vinnard C, Longworth S, Mezocho A et al. U.S. Deaths Related to Nontuberculous Mycobacterial Infections. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 1951–5. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201606-474BC
16. Эргешов А.Э. Туберкулез в Российской Федерации: ситуация, проблемы и перспективы. *Вестн. ПАМН*. 2018; 73 (5): 330–7. DOI:10.15690/vramn1023
[Ergeshov A.E. Tuberkulez v Rossiiskoi Federatsii: situatsiia, problemy i perspektivy. *Vestn. RAMN*. 2018; 73 (5): 330–7. DOI:10.15690/vramn1023 (in Russian).]
17. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (8): 15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
[Nechaeva O.B. Epidemicheskaiia situatsiia po tuberkulezu v Rossii. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2018; 96 (8): 15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24 (in Russian).]
18. Цыбикова Я.Б., Зубова И.Л. Оценка эффективности массовых периодических осмотров, направленных на выявление туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 94 (4): 13–9. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-13-19
[Tsybikova Ia.B., Zubova I.L. Otsenka effektivnosti massovykh periodicheskikh osmotrov, napravlennykh na vyivlenie tuberkuleza. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016; 94 (4): 13–9. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-4-13-19 (in Russian).]
19. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (3): 13–9. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19
[Nechaeva O.B. Epidemicheskaiia situatsiia po tuberkulezu sredi lits s VICH-infektsiei v Rossiiskoi Federatsii. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (3): 13–9. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19 (in Russian).]
20. Цинзерлинг В.А., Агапов М.М. Современные подходы к морфологической диагностике туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2016; 95 (2): 7–12. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-7-12
[Tsincerling V.A., Agapov M.M. Sovremennnye podkhody k morfologicheskoi diagnostike tuberkuleza. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2016; 95 (2): 7–12. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-7-12 (in Russian).]
21. Михайловский А.М., Комисарова О.Г., Лепеха Л.Н. Клинико-морфологические проявления туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией в Оренбургской области. *Вестн. ЦНИИТ*. 2019; 1: 32–40. DOI: 10.7868/S2587667819010035
[Mikhailovskii A.M., Komisarova O.G., Lepkha L.N. Kliniko-morfologicheskie proiavleniia tuberkuleza u bol'nykh s VICH-infektsiei v Orenburgskoi oblasti. *Vestn. TsNIIT*. 2019; 1: 32–40. DOI: 10.7868/S2587667819010035 (in Russian).]
22. Бородулина Э.В. Вопросы организации выявления туберкулеза в практике участкового терапевта. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (5): 49–50.
[Borodulina E.V. Voprosy organizatsii vyivleniia tuberkuleza v praktike uchastkovogo terapevta. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2018; 96 (5): 49–50 (in Russian).]
23. Дейкина О.Н., Перфильев А.В., Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г. Клинико-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; 11: 22–7.
[Deikina O.N., Perfil'ev A.V., Mishin V.Iu., Grigor'ev Iu.G. Kliniko-rentgenologicheskaiia kharakteristika tuberkuleza organov dykhaniiia u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; 11: 22–7 (in Russian).]

24. Бородулина Е.А., Инькова А.Т., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Пути оптимизации выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (5): 22–6. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26
[Borodulina E.A., In'kova A.T., Borodulin B.E., Povaliaeva L.V. Puti optimizatsii vyivleniia tuberkuleza v pul'monologicheskom otdelenii. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018; 96 (5): 22–6. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-5-22-26 (in Russian).]
25. Валиев Р.Ш., Валиев А.Р., Закирова Н.Р. Состав больных, направляемых в дифференциально-диагностическое отделение противотуберкулезного диспансера. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94 (7): 43–6. DOI 10.21292/2075-1230-2016-94-7-43-46
[Valiev R.Sh., Valiev A.R., Zakirova N.R. Sostav bol'nykh, napravliaemykh v differentsial'no-diagnosticheskoe otdelenie protivotuberkuleznogo dispansera. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2016; 94 (7): 43–6. DOI 10.21292/2075-1230-2016-94-7-43-46 (in Russian).]
26. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания. Утверждены приказом Минздрава РФ от 29 декабря 2014 г. №951. М., 2015.
[Metodicheskie rekomendatsii po sovershenstvovaniuu diagnostiki i lecheniia tuberkuleza organov dykhanii. Uтверzhdeny prikazom Minzdrava RF ot 29 dekabria 2014 g. №951. Moscow, 2015 (in Russian).]
27. Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н. Современные алгоритмы микробиологической диагностики туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2018; 96 (7): 11–7. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-11-17
[Sevast'ianova E.V., Chernousova L.N. Sovremennye algoritmy mikrobiologicheskoi diagnostiki tuberkuleza. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2018; 96 (7): 11–7. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-11-17 (in Russian).]
28. Устинова В.В., Смирнова Т.Г., Варламов Д.А. и др. Выявление и дифференциация нетуберкулезных микобактерий и микобактерий туберкулезного комплекса методом ПЦР в режиме реального времени. Туберкулез и болезни легких. 2016; 94 (9): 80–7. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-80-87
[Ustinova V.V., Smirnova T.G., Varlamov D.A. et al. Vyivlenie i differentsiatsiia netuberkuleznykh mikobakterii i mikobakterii tuberkuleznogo kompleksa metodom PTsR v rezhime real'nogo vremeni. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2016; 94 (9): 80–7. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-80-87 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Игорь Эмильевич Степанян – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., советник дир. по лечебной работе и издательской деятельности ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: drstepanyan@mail.ru

Igor E. Stepanyan – D. Sci. (Med.), Leading Res. Officer, Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: drstepanyan@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019

Современные тенденции в лечении бронхиальной астмы

О.М.Курбачева✉, И.И.Исакова

ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия

✉kurbacheva@gmail.com

Аннотация

Бронхиальная астма (БА) является широко распространенным заболеванием дыхательной системы, оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов. Основными целями лечения БА являются достижения контроля над симптомами, предупреждение обострений и профилактика развития осложнений. В статье рассмотрены подходы к ведению больных тяжелой БА, использование моноклональных антител в лечении БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, воспаление, моноклональные антитела.

Для цитирования: Курбачева О.М., Исакова И.И. Современные тенденции в лечении бронхиальной астмы. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 41–44.

DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190182

Standards of Specialized Medical Care

Current trends in the treatment of bronchial asthma

Oksana M. Kurbacheva✉, Irina I. Isakova

National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia

✉kurbacheva@gmail.com

Abstract

Bronchial asthma is a widespread disease of the respiratory system, has a significant impact on the quality of life of patients. The main objectives of the treatment of asthma is to achieve symptom control, prevent exacerbations and prevent the development of complications. The article describes approaches to the management of patients with severe asthma, the use of monoclonal antibodies in the treatment of asthma.

Key words: bronchial asthma, inflammation, monoclonal antibodies.

For citation: Kurbacheva O.M., Isakova I.I. Current trends in the treatment of bronchial asthma. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 41–44.

DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190182

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание органов дыхания, обусловленное измененной реактивностью бронхов, важнейшим клиническим проявлением которого является приступ экспираторного удушья вследствие бронхоспазма, гиперсекреции, отека слизистой оболочки бронхов [1]. Заболеваемость БА в разных странах составляет от 1 до 8% населения (в России – 6,2%) [2]. БА остается актуальной проблемой современной медицины с социальным аспектом, поскольку заболеваемость и распространенность этого заболевания продолжает расти среди всех групп населения [3].

В классификации БА по степени тяжести выделяют: интермиттирующую БА (симптомы болезни возникают реже одного раза в неделю, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ > 80%, от должных значений), легкую персистирующую БА (симптомы от одного раза в неделю до одного раза в сутки, ОФВ₁ 80%, от должных значений), персистирующую БА средней тяжести (ежедневные симптомы, необходимо ежедневно применять короткодействующие β₂-агонисты – КДБА, ОФВ₁ 60–80%, от должных значений), тяжелую персистирующую БА (ежедневные симптомы, ночные приступы, частые обострения ОФВ₁ 60%, от должных значений) [4]. Согласно рекомендациям Российского респираторного общества (2016 г.) и Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы, GINA (2014–2017 гг.) выделяют 3 степени по контролю над БА. Контролируемая БА предусматривает состояние, при котором на фоне терапии симптоматика практически полностью отсутствует, частично контролируемая БА предусматривает частичное присутствие симптоматики после проведения лечения. Неконтролируемая БА – это отсутствие критериев контроля над заболеванием у пациентов, получающих базисную терапию. При лечении БА в настоящее время применяют «ступенчатый» подход, при котором интенсивность терапии возрастает по мере увеличения степени тяжести заболевания. Целью данного подхода является достижение контроля астмы с применением наименьшего количества

препаратов, с помощью которых достигается и поддерживается контроль БА.

Согласно международным – GINA (пересмотр 2018 г.) и Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА основными группами лекарственных средств для лечения БА являются: КДБА, длительно действующие агонисты β₂-адренорецепторов (ДДБА), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и их комбинации с ДДБА, М-холинолитики длительного действия, антилейкотриеновые препараты (см. рисунок).

Фармакотерапия БА

КДБА назначаются в качестве препаратов, купирующих симптомы БА любой тяжести. Однако только при легкой интермиттирующей БА (на 1-й степени терапии) рассматривается возможность назначения этих препаратов в качестве монотерапии в режиме приема «по потребности». КДБА быстро и эффективно устраняют симптомы БА, однако действие этих препаратов ограничено по времени, и они не могут воздействовать на воспаление дыхательных путей и не предупреждают развитие у больного обострений [5]. ИГКС способны обеспечивать контроль над симптомами и снижение потенциальных рисков (включая риск летальных исходов) у больных с любой степенью тяжести БА. Применение у пациентов ИГКС имеет обширную доказательную базу. Как лечебные, так и нежелательные эффекты ИГКС являются дозозависимыми, при этом 90% терапевтического эффекта ИГКС достигается при назначении этих препаратов в низких и средних дозировках [6]. Метаанализ проведенных исследований позволяет рекомендовать для начальной терапии БА беклометазона дипропионат в суточной дозе до 500 мкг или другие ИГКС в эквивалентной дозе [7]. Если у больных, которым ранее были назначены КДБА, симптомы отмечаются реже 2 раз в месяц, нет ночных пробуждений, связанных с астмой, и обострений заболевания, терапия КДБА в режиме «по потребности» может быть продолжена. Если у больных, получавших КДБА, нет обострений и ночных пробуждений, но симптомы БА возникали чаще 2 раз в месяц, рекомендуется перейти на прием фиксированной

Ступенчатый подход к лечению астмы GINA, 2017.
Stepwise approach to asthma treatment GINA, 2017.

	Шаг 1		Шаг 2		Шаг 3	Шаг 4		ЖИЛ 4
Предпочтительный препарат для контроля заболевания			Низкие дозы ИГКС		Низкие дозы ИГКС/ДДБА**	Средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА		•ХФШЮежЭИБР; ЦХ МХЦХеФР, ЭНежФХС ЭНЧИЦРР
Другие препараты для контроля заболевания	Рассмотреть низкие дозы ИГКС		АЛТР Низкие дозы теофиллина*		Средние/высокие ИГКС Низкие дозы ИГКС+АЛТР (или теофиллин*)	Дополнительно теотропий* [#] Высокие дозы ИГКС+АЛТР (или теофиллин*)		АРЧНХЭЧХЦРС) tФЭР,ЕWA tФЭР,->,4
Препарат неотложной помощи			КДБА		По требованию КДБА или низкие дозы ИГКС/формотерол***			

*Не рекомендуется для детей младше 12 лет.
 **Для детей в возрасте 6–11 лет предпочтительной терапией на 3-й ступени является ИГКС в средней дозе.
 ***ИГКС/формотерол в низкой дозе представляет собой препарат неотложной помощи для пациентов, которым назначена терапия для контроля заболевания и неотложной помощи в форме будесонида/формотерола или беклометазона/формотерола в низких дозах.
 *Раствор тиотропия в ингаляторе – это дополнительная терапия для пациентов с обострениями в анамнезе.
 Подробная информация о рекомендациях по лечению, доказательности и указания по клинической практике внедрения рекомендаций в разных популяциях представлены в полном докладе GINA 2016 г. (www.ginasthma.org)
 For the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Электронный ресурс: <http://www.ginasthma.org/> Not recommended for children under 12 years old.
 ** For children aged 6–11 years the choice therapy at step 3 are mean doses of iGCS
 *** iGCS/ formoterol in low doses is an emergency management medication for patients on controller treatment and exacerbations treatment in forms of low doses budesonide/formoterol or beclometasone/ formoterol.

комбинации малых доз ИГКС/КДБА или ИГКС/ДДБА в режиме «по потребности». Больных с историей обострений и тяжелой симптоматикой (симптомы практически каждый день, частая потребность в ингаляциях для их купирования, ночные симптомы) необходимо перевести на регулярный прием низких дозировок ИГКС или комбинации ИГКС/КДБА. Если у больного, который получал постоянно ИГКС либо комбинацию ИГКС/КДБА спустя 2–3 мес сохраняется хороший контроль над заболеванием, его можно перевести на прием фиксированной комбинации ИГКС/КДБА только при возникновении симптомов. Если atopическая БА ассоциирована с аллергическим риноконъюнктивитом и контролируется на фоне поддерживающей терапии, может быть рассмотрена возможность проведения аллерген-специфической иммунотерапии.

Если у больного, который в течение 2–3 мес принимал ИГКС или фиксированную комбинацию ИГКС/КДБА, отмечается неконтролируемое течение астмы, то объем терапии должен быть увеличен: пациенту следует назначить фиксированную комбинацию низких или средних доз ИГКС и ДДБА. Назначение ИГКС/формотерола для базисной терапии, а также для купирования симптомов (MART) обеспечивает лучшую защиту от обострений и контроль над симптомами. Комбинированные ингаляционные препараты, содержащие ИГКС и ДДБА, имеют определенные преимущества, поскольку ИГКС потенцируют действие ДДБА и препятствуют снижению чувствительности β_2 -рецепторов. Только при хорошем контроле астмы в течение 3 мес возможен переход с одной ступени на другую.

Антилейкотриеновые препараты разделяют на антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) и ингибиторы синтеза лейкотриенов. АЛТР быстро и эффективно подавляют патологические воспалительные процессы в стенке бронхов. Механизм действия препаратов данной группы заключается в быстром устранении базального тонуса дыхательных путей, который поддерживается лейкотриенами вследствие хронической активации 5-липосигеназной ферментной системы. Действие АЛТР не дублирует противовоспалительные эффекты ИГКС, а реализуется через подавление совсем других механизмов развития воспаления [8].

Моноклональные антитела, применяемые в лечении БА

В последнее время лечение больных БА все чаще осуществляется с применением иммунобиологических препа-

ратов, представляющих моноклональные антитела, взаимодействующие с ключевыми патогенетическими факторами, отвечающими за развитие воспалительного ответа, – антитела против иммуноглобулина (Ig)E и интерлейкина (ИЛ)-5. Разрабатываются препараты против других значимых ИЛ и их рецепторов [9]. Аллергическая БА развивается с участием аллергического воспаления 1-го типа, одним из основных участников которого является IgE. Он связывается с высокоаффинными рецепторами, расположенными на поверхности тучных клеток, базофилов, антигенпрезентирующих дендритных клеток, формируя сенсibilизацию к причинно-значимому для данного пациента аллергену. При поступлении в сенсibilизированный организм аллергена происходит его связывание с IgE, фиксированными на рецепторах эффекторных клеток, что, в свою очередь, стимулирует выброс из них провоспалительных цитокинов и развитие симптомов.

Анти-IgE-терапия

Омализумаб – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами тучных клеток, базофилов и других участников аллергического воспаления 1-го типа [10]. Препарат дозируется индивидуально, в зависимости от массы тела пациента и исходного уровня общего IgE, назначается в виде подкожных инъекций один раз в 2–4 нед. Лечение омализумабом приводит к уменьшению симптомов астмы, увеличению спирометрических показателей, снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни пациентов, снижает риск развития обострений и госпитализаций [11, 12].

Наиболее частыми побочными реакциями, описанными при использовании омализумаба, являются местные реакции, встречающиеся до 45% случаев. Как правило, эти реакции проходят самостоятельно и не требуют дополнительной терапии [11]. Описан также минимальный риск развития анафилаксии, оцениваемый разными авторами до 0,2%. Большинство системных реакций на омализумаб развивается в течение первых 60–90 мин от момента введения препарата, что диктует необходимость пребывания пациента под наблюдением медицинского персонала в учреждении, оборудованном для оказания помощи при анафилаксии, в течение этого времени [10].

Анти-ИЛ-5-антитела

ИЛ-5 – это ключевой цитокин при эозинофильной БА, высвобождаемый Th2-клетками под действием аллергических стимулов и из ILC-2 под действием неспецифических раздражителей, включая патогены, поллютанты, табачный дым, механические и термические повреждающие факторы. ИЛ-5 привлекает эозинофилы в зону воспаления, активирует и увеличивает их выживаемость. Все эти факторы стали обоснованием необходимости разработки антител против ИЛ-5 как перспективных противоастматических препаратов.

В настоящее время разработаны три молекулы моноклональных антител против ИЛ-5. Две из них – меполизумаб и реслизумаб – взаимодействуют со свободным ИЛ-5, одна – бенрализумаб – с α -цепью высокоаффинного рецептора для ИЛ-5.

Реслизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело (IgG₄k), высокоаффинное к ИЛ-5, разработанное для лечения пациентов с неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа [13]. В данный момент реслизумаб зарегистрирован в США, ряде европейских стран и России. В Российской Федерации препарат зарегистрирован под торговым наименованием Синкейро в качестве поддерживающей терапии для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких у взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше, страдающих БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля [1].

Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг, применяется один раз каждые 4 нед в качестве дополнения к стандартной терапии БА, которая должна включать минимум среднюю дозу ингаляционного глюкокортикостероида (минимум 440 мкг ингаляционного флутиказона пропionato или эквивалентная суточная доза других ингаляционных кортикостероидов). Препарат применяется в виде внутривенной инфузии в течение 20–50 мин с режимом дозирования 3 мг/кг каждые 4 нед [14].

В клинических исследованиях у 0,3% пациентов зарегистрирована анафилактическая реакция в связи с приемом препарата реслизумаб. Проявления включали кожные реакции или реакции со стороны слизистой оболочки, диспноэ, хрипы, желудочно-кишечные симптомы и озноб. Данные нежелательные явления наблюдались во время или сразу по завершении инфузии реслизумаба и были полностью устранены без последствий при помощи соответствующего стандартного лечения. Ни у одного из пациентов не наблюдалось развитие иммунной реакции в виде образования антител на реслизумаб [10].

Меполизумаб/ mepolizumab (лекарственный препарат Нукала/Nucala) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG₁, каппа), направленное против ИЛ-5 человека с высокой степенью аффинности и специфичности. Препарат Нукала ингибирует биологическую активность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ-5 с α -цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Меполизумаб зарегистрирован в ряде стран мира и РФ. Препарат Нукала показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой эозинофильной астмы у пациентов старше 18 лет [15].

В соответствии с последними рекомендациями GINA меполизумаб находится на 5-й ступени терапии пациентов с БА (GINA, 2018) и является новым вариантом таргетной терапии. Препарат демонстрирует высокую эффективность у пациентов с числом эозинофилов в крови 150 клеток/мкл и более на момент начала терапии или у больных с числом эозинофилов в крови 300 клеток/мкл и более в течение предшествующих 12 мес и историей обострений на фоне

применения высоких доз ИГКС совместно с дополнительным поддерживающим лечением и/или зависимостью от системных кортикостероидов. Препарат Нукала выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения. Рекомендуемая доза составляет 100 мг меполизумаба в виде подкожной инъекции один раз каждые 4 нед независимо от массы тела пациентов. У пациентов с БА абсолютная биодоступность меполизумаба при подкожном введении в область плеча составляла 74–80%.

Препарат позволяет значимо уменьшить поддерживающую дозу системных глюкокортикостероидов при сохранении уровня контроля БА [16]. Результаты анализа полученных данных демонстрируют более выраженное уменьшение частоты обострений и других клинически значимых исходов при более высоком исходном количестве эозинофилов в крови.

Меполизумаб имеет благоприятный профиль безопасности, продемонстрированный в клинических исследованиях длительностью до 1,5 года. В клинических исследованиях с участием пациентов с тяжелой рефрактерной эозинофильной БА наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями во время терапии являлись головная боль, реакции в месте инъекции и боль в спине. Пациентам пожилого возраста, а также больным с нарушением функции почек или функции печени коррекция дозы не требуется. Вероятность лекарственных взаимодействий с меполизумабом оценивается как низкая [14].

В ближайшие годы ожидается значительное расширение возможностей терапии тяжелой плохо контролируемой астмы, основанное на внедрении в практику новых иммунобиологических препаратов, предназначенных для таргетной терапии. Антитела к IgE (омализумаб), ИЛ-5 (реслизумаб, меполизумаб) и ИЛ-5R α (бенрализумаб), ИЛ-4R α (дупилумаб), ИЛ-13 (лебрикизумаб, тралокинумаб), ИЛ-17A (секукинумаб) и ИЛ-17R α (бродалумаб), TSLP (тезепелумаб) – все эти препараты позволяют сделать подход к лечению тяжелой терапевтически резистентной астмы более целенаправленным и эффективным для достижения лучших результатов [17]. Большинство недавних успешных исследований, посвященных терапии БА моноклональными антителами, проведены у больных с T2-типом воспаления. Одновременно некоторые исследования моноклональных антител не продемонстрировали улучшения течения БА или снижения числа обострений [16].

Предложенный научным сообществом специалистов Российского респираторного общества и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов алгоритм ведения больного БА, плохо контролируемой применением и высоких доз ИГКС в комбинации с ДДБА и/или другими препаратами 4-й ступени (согласно GINA, 2014–2017), включает в себя несколько шагов и рекомендаций. Он предполагает выбор либо анти-IgE-терапии (омализумаба), либо анти-ИЛ-5-терапии (реслизумаба или меполизумаба), поскольку именно эти препараты в настоящее время разрешены к применению в качестве лечебных средств для больных БА в РФ и некоторых других странах.

Кандидатами на назначение иммунобиологических препаратов по поводу тяжелой БА являются следующие больные: пациенты с анамнезом 6 мес и более лечения тяжелой БА, получающие терапию БА в объеме, который соответствует 4-й ступени по GINA (2017 г.): средние/высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА/АЛТГ/продолжительным теофиллином \pm тиотропия бромид на регулярной основе или системные кортикостероиды; больные, имеющие на фоне проводимой терапии неконтролируемое течение заболевания (ACQ>1,5, ACT<20), или утрачивающие контроль над астмой при попытке снижения доз противовоспалительных и бронхолитических средств [17].

В зависимости от анамнестических указаний, клинических особенностей течения болезни, наличия гиперчув-

ствительности к одному из круглогодичных аллергенов и значения лабораторных маркеров врач-специалист определяет точный диагноз с указанием фенотипа БА (аллергическая или неаллергическая), а в дальнейшем выбирает соответствующий препарат для пациента с данным заболеванием. Контроль эффективности назначенного лечения предполагается не ранее чем через 16 нед от начала биологической терапии. Критериями эффективности проводимого лечения являются клинические характеристики течения БА, спирометрические показатели, кратность и тяжесть обострений БА. Уровень общего IgE в сыворотке крови в случае лечения омализумабом не определяют, так как он изменяется существенно под действием назначенного препарата и не является в дальнейшем значимым маркером для оценки эффективности проводимой терапии. В настоящее время отсутствуют данные о возможной комбинации анти-IgE- и анти-ИЛ-5-терапии у пациентов, частично ответивших на введение биологических препаратов.

БА гетерогенно проявляется в отношении возраста дебюта, триггеров, тяжести клинических проявлений, причины возникновения заболевания, разнообразия клинических проявлений и ответа на скорпомощную и базисную терапию, поэтому персонализированный подход к терапии больного БА с учетом фенотипа заболевания остается основной задачей на пути достижения контроля над заболеванием, поддержание которого и является основной целью терапии. При лечении БА очень важно достичь взаимопонимания и доверительных отношений между врачом и пациентом. Первый обязан предоставить больному всю необходимую информацию, касающуюся заболевания, методов его профилактики и лечения. Выбор препаратов для базисной терапии БА осуществляется на основании доказательных данных об эффективности и безопасности препаратов, а также экономической целесообразности их применения. При недостаточном контроле БА необходимо выявить причины, из-за которых он отсутствует, и при необходимости изменить базисную терапию с учетом индивидуальных потребностей пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Курбачева Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием «Бронхиальная астма» ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии». E-mail: kurbacheva@gmail.com

Исакова Ирина Игоревна – канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии». E-mail: i.isakova@list.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2018. www.ginasthma.com
2. 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.
3. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926–38.
4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2013. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniu bronkhial'noi astmy. 2013 (in Russian).]
5. Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG. β_2 -Agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 690–6.
6. Powell H, Cibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003; 178: 223–5.
7. Powell H, Cibson P. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: 223–5.
8. Paggiaro P, Bacci E. Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* 2010; 2: 47–58. DOI: 10.1177/2040622310383343
9. Stephenson L. Monoclonal Antibody Therapy for Asthma. *Clin Pulm Med* 2017; 24: 250–7.
10. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксолар (ЛСР-000082 от 29.05.2007). [Instruktsiia po primeneniiu lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Ksolar (LSR-000082 ot 29.05.2007) (in Russian).]
11. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K et al. "Real-life" Effectiveness Studies of Omalizumab in Adult Patients with Severe Allergic Asthma: Meta-analysis. *Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1362–70.
12. Corren J, Kavati A, Ortiz B et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc* 2017; 38: 250–63.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Синкейро (реслизумаб). [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Sinkeiro (reslizumab) (in Russian).]
14. Ortega HG, Yansley SW, Mayer B et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 549–56.
15. Инструкция по применению препарата Нукала. Рег. №ЛП-004794. [Instruktsiia po primeneniiu preparata Nukala. Reg. №LP-004794 (in Russian).]
16. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. *NEJM* 2014; 371 (13): 1189–97.
17. Domingo C. Overlapping Effects of Monoclonal Antibodies for Severe Asthma. *Drugs* 2017. DOI 10.1007/s40265-017-0810-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019

Эффективность и безопасность применения бронходилататоров в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

В.В.Евдокимов[✉], А.Г.Евдокимова, Е.В.Коваленко, Г.В.Воронина

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]vevdokimov@rambler.ru

Аннотация

В статье представлен краткий литературный обзор по проблеме кардиопульмональной коморбидности, а именно хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Рассмотрены вопросы эпидемиологии, взаимосвязь патогенетических механизмов в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности и ХОБЛ. Обсуждаются вопросы оптимизации лечения ХСН и ХОБЛ в свете современных рекомендаций, спорные вопросы безопасности и эффективности коррекции бронхообструктивного синдрома. Приводятся результаты собственного исследования, в котором приняли участие 110 больных ХСН II–III функционального класса (ФК) с постинфарктным кардиосклерозом (фракция выброса левого желудочка – 45% и менее) и ХОБЛ 2–3-й степени тяжести. Было показано, что включение тiotропия и индакатерола как в монотерапии, так и при их сочетании в составе комплексной терапии ХСН II–III ФК ишемического генеза с ХОБЛ через 6 мес наблюдения является безопасным и эффективным: улучшилось клиническое состояние больных, качество жизни, достоверно уменьшился ФК ХСН, степень выраженности одышки, уменьшились частота и длительность эпизодов ишемии. Отмечены улучшение параметров внутрисердечной гемодинамики, снижение легочной гипертензии, положительное влияние на состояние бронхолегочной системы.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, небиволол, лозартан, тiotропиум бромид, индакатерол.

Для цитирования: Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Воронина Г.В. Эффективность и безопасность применения бронходилататоров в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 45–51. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.180089

Original Article

Effectiveness and safety of bronchodilator use in chronic cardiac insufficiency of ischemic genesis comorbid with chronic obstructive pulmonary disease

Vladimir V. Evdokimov[✉], Anna G. Evdokimova, Elena V. Kovalenko, Galina V. Voronina

A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

[✉]vevdokimov@rambler.ru

Abstract

The article presents a brief literature review on the problem of cardiopulmonary comorbidity, namely, chronic heart failure (CHF) against ischemic heart disease (CHD) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The issues of epidemiology, the relationship of pathogenetic mechanisms in the development and progression of heart failure and COPD are considered. The questions of optimization of CHF and COPD treatment in the light of modern recommendations, controversial issues of safety and effectiveness of correction of bronchial obstructive syndrome are discussed. The results of our own study are presented in which 110 patients with chronic heart failure II–III FC with postinfarction cardiosclerosis (LVEF≤45%) and COPD 2–3 st. severity. It was shown that the inclusion of tiotropium and indacaterol both in mono and in combination in the complex therapy of CHF II–III FC ischemic genesis with COPD after 6 months of observation is safe and effective: the clinical state of patients improved, the quality of life improved significantly CHF, the degree of dyspnea, the frequency and duration of episodes of ischemia decreased. Improvement of parameters of intracardiac hemodynamics, a decrease in pulmonary hypertension, a positive effect on the bronchopulmonary system were noted.

Key words: chronic heart failure ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, nebivolol, losartan, tiotropium bromide, indacaterol.

For citation: Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Voronina G.V. Effectiveness and safety of bronchodilator use in chronic cardiac insufficiency of ischemic genesis comorbid with chronic obstructive pulmonary disease. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 45–51. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.180089

Многочисленные клинические наблюдения показывают, что сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), особенно у злостных курильщиков, – явление распространенное, в старших возрастных группах превосходит частоту развития любой другой нозологической констелляции [1, 2]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. смертность населения по причине ХОБЛ переместится с 4-й позиции на 3-ю [3, 4].

В настоящее время ХОБЛ рассматривается как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), маркер повышенного риска госпитализаций и смерти от них [5–7]. Согласно популяционным ис-

следованиям между величиной (объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁) и смертностью от ССЗ имеется четкая связь [7–9].

Установлено, что ХОБЛ негативно влияет на выживаемость больных с ИБС, подвергнутых коронарным вмешательствам или перенесшим инфаркт миокарда (ИМ). Наблюдение в одном из исследований за 5887 курильщиками в возрасте 35–60 лет с умеренной степенью бронхиальной обструкции констатировало развитие смертности 2,5% больных в первые 5 лет, из них 25% умерли от ССЗ. В этом исследовании было зафиксировано, что уменьшение ОФВ₁ на 10% сопровождалось увеличением показателей общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности – на 28% и риска развития ИБС – на 20% [10].

Конечным этапом развития кардиопульмональной патологии является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), приводящая к смертности в 50% случаев [11]. Больные со стабильной ХОБЛ и ХСН имеют более старший возраст, больший процент лиц мужского пола, больше сопутствующих заболеваний, страдают более выраженными симптомами по сравнению с больными с ХОБЛ без ХСН [12].

В плане прогноза судьбу таких пациентов определяет скорость прогрессирования ХСН в условиях развития эндотелиальной дисфункции, прогрессирующей гипоксемии и легочной гипертензии. При этом механизмы легочного-сердечного взаимодействия достаточно сложны, и порой трудно установить причину респираторных нарушений, которые могут быть результатом как сердечных, так и легочных заболеваний [13, 14]. Кроме того, ХСН может не выявляться у больных с обострением ХОБЛ, что приводит к респираторной поддержке, ухудшающей общий прогноз. Поэтому дифференциальный диагноз сердечной недостаточности и ХОБЛ – достаточно трудная задача, особенно у лиц старших возрастных групп, курильщиков, когда выраженная одышка является основным симптомом. Больным с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ требуется более тщательное обследование, и создаются определенные сложности выбора адекватной терапии. Трудность диагностики ХСН у больных ХОБЛ заключается в том, что клинические проявления схожи и порой маскируются одышкой, интенсивность которой растет при физической нагрузке и способствует неблагоприятному прогнозу [4, 15, 16]. Поэтому наряду с лабораторными и инструментальными методами исследования, согласно стандартам ведения больных с ИБС и ХСН, необходимо использовать рентгенографию органов грудной клетки и исследовать функцию внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирометрии с определением ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) в стабильной фазе заболевания. Однако надо помнить, что у больных с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) может отмечаться уменьшение ОФВ₁ и ФЖЕЛ на 20% по сравнению со здоровыми лицами, но при этом отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ не изменяется и остается на высоком уровне (более 70%), что исключает ХОБЛ. С другой стороны, эхокардиография (ЭхоКГ), являющаяся важным методом диагностики ХСН, при ХОБЛ из-за существенного уменьшения размеров акустического окна вследствие гиперинфляции может отражать неудовлетворительное качество получаемых изображений у 10–50% больных [16, 17]. В то же время ХОБЛ способна влиять на сердечную функцию и результаты диагностических тестов, приводя к повышению уровня натрийуретических пептидов (мозговой натрийуретический пептид – BNP > 35 пг/мл и/или N-терминальный прогормон мозговой натрийуретический пептид – NT-proBNP > 125 пг/мл). Таким образом, помимо анамнеза, клинической картины для установки диагноза ХСН ишемического генеза и ХОБЛ рекомендуется дополнительно использовать следующие критерии:

- повышение уровня натрийуретических пептидов;
- объективное подтверждение при ЭхоКГ-исследовании структурно-функциональных нарушений сердца (снижение фракции выброса);
- спирометрическая оценка ОФВ₁ и индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ [18–20].

Согласно заключению международной программы «Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких» (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2017) спирометрия является «золотым стандартом» диагностики и мониторинга ХОБЛ. Во всем мире 14 октября с 2010 г. объявлен Днем спирометрии, что подчеркивает важность этого метода в оценке обструкции дыхательных путей.

Современная терапия ХСН и ХОБЛ определяется отечественными и международными рекомендациями (ОССН 2016, GOLD 2017). Однако следует констатировать, что в этих документах мало внимания уделяется таким коморбидным состояниям, как ХСН и ХОБЛ, с которыми довольно часто сталкиваются врачи в реальной клинической практике. Поэтому ведение больных с кардиопульмональной патологией и ХСН является до настоящего времени предметом дискуссий [11, 14, 20, 21], в основном касающихся эффективности и безопасности бронходилататоров как основы терапии стабильной ХОБЛ. Вопрос о том, могут ли бронходилататоры повышать риск прогрессирования сердечной недостаточности, развития побочных эффектов и ухудшать прогноз больных на фоне ХОБЛ, остается открытым.

Бронходилататоры в течение многих лет считались препаратами, обладающими потенциальным аритмогенным эффектом. В основном это касалось короткодействующих β₂-агонистов и теофиллинов, которые могут быть причиной развития тахикардии, мерцательной аритмии и экстрасистолии [14, 16, 19]. Большинство клинических исследований указывают, что длительно действующие β₂-агонисты (ДДБА) у больных ХОБЛ имеют удовлетворительный профиль сердечно-сосудистой безопасности [22]. Но это положение нельзя перенести полностью на больных с сердечно-сосудистой патологией, в частности с ХСН, при которой происходит изменение β-рецепторной системы, а именно на фоне сохранения неизменного уровня β₂-рецепторов, развивается даунрегуляция β₁-рецепторов, приводящая к повышению чувствительности к инотропным эффектам [23]. Поэтому больные, принимающие ДДБА, требуют особого наблюдения, возможной госпитализации и экстренного оказания помощи по поводу ХСН в первые 2–3 нед, особенно у лиц со сниженной ФВЛЖ < 30% [12]. Однако в других исследованиях не было получено повышение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертельных исходов у пациентов с ХСН при применении ДДБА [22].

Короткодействующие антихолинэргические препараты, такие как ипратропий бромид, также могут повышать риск развития сердечной недостаточности [23]. Что касается применения длительно действующих антихолинэргических препаратов (ДДАХ), таких как тиотропий, гликопироний, аклидий и даже их комбинации с ДДБА, в многочисленных клинических исследованиях не было получено данных о повышении риска развития ХСН и других ССО [24–26].

Кроме того, на сегодняшний день нет прямых доказательств того, что больные ХОБЛ должны лечиться иначе при сопутствующей ХСН (GOLD, 2017).

Особый интерес в длительной коррекции бронхообструктивного синдрома у пациентов с ХСН в сочетании с ХОБЛ представляют длительно действующие ДДАХ – тиотропий бромид и ДДБА – индакатерол и их комбинация. К настоящему времени оба препарата имеют высокую доказательную базу по улучшению показателей функции легких, безопасности, клинической эффективности и включены в рекомендации GOLD.

Целью нашего исследования является оценка клинического состояния, качества жизни, параметров внутрисердечной гемодинамики и бронхиальной проводимости у больных с ХСН с кардиопульмональной патологией и возможности их эффективной и безопасной коррекции при применении тиотропия бромида и индакатерола в составе терапии.

Материалы и методы

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 50–75 лет, страдающих ХСН II–III ФК (по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, New York Heart Association – NYHA) ишемического генеза (постинфарктный кардиосклероз) и ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ИБС и ХОБЛ с развитием ХСН II–III ФК (M±sd)
Table 1. Clinical characteristics of patients with IHD and COPD with CHF II–III functional class (M±sd)

Признаки	1-я группа (40 больных)	2-я группа (36 больных)	3-я группа (34 больных)
Мужчины/женщины	30/10	26/10	25/9
Средний возраст, лет	63,7±4,2	67,6±2,3	65,8±3,1
Курильщики, n (%)	31 (78)	29 (81)	29 (79)
Индекс курящего человека, пачка/лет	18,3±4,9	17,5±3,7	16,8±4,1
II ФК ХСН, n (%)	24 (60)	23 (64)	22 (64)
III ФК ХСН, n (%)	16 (40)	13 (36)	12 (36)
Средняя величина, ФК ХСН	2,6±0,4	2,5±0,3	2,7±0,2
Одышка 1-й степени, n (%)	14 (35)	13 (36)	12 (35)
Одышка 2-й степени, n (%)	26 (65)	23 (64)	22 (65)
Средняя величина одышки (MRC)	1,8±0,4	1,9±0,6	2,0±0,4
Стенокардия II ФК, n (%)	9 (22,5)	9 (25)	8 (24)
Стенокардия III ФК, n (%)	4 (10)	6 (17)	6 (18)
Мерцательная аритмия, n (%)	14 (35)	10 (28)	7 (21)
Прием ИГКС, n (%)	10 (25)	8 (22)	7 (21)
Проба с 6-минутной ходьбой, м	322±38	321±34,3	295±35,4
Шкала оценки клинического состояния, баллы	6,8±1,2	6,6±1,1	6,4±1,3
Средний балл качества жизни MLHFQ	58,3±5,1	52,7±7,6	54,2±6,6
Средний балл качества жизни по SGRQ, %	70,2±6,4	67,3±5,2	71,4±5,3
• «Симптомы»	74,2±4,3	79,4±5,7	74,4±5,2
• «Активность»	76,4±3,6	76,8±4,4	75,6±3,9
• «Влияние»	60,3±4,2	64,1±6,2	62,3±5,4
ХОБЛ 2-й степени (50%<ОФВ ₁ <80%), n (%)	24 (60)	20 (55)	17 (50)
ХОБЛ 3-й степени (30%<ОФВ ₁ <50%), n (%)	16 (40)	16 (45)	17 (50)
Частота сердечных сокращений, уд/мин	83,2±9,3	85,4±7,6	84,9±8,2
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	135,2±12,3	132,4±14,2	134,1±13,5
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт. ст.	85,1±9,2	82,3±8,8	80,4±8,3

(GOLD, 2013) с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени. Легочный процесс был вне обострения. ФВЛЖ по данным ЭхоКГ у всех больных была менее 45%.

Для оценки тяжести ХСН использовали классификацию NYHA. Диагноз ХОБЛ ставили на основании рекомендаций GOLD, 2013. С целью количественной оценки выраженности дыхательной недостаточности использовали шкалу диспноэ Medical Research Council Dyspnea Scale (MRC) – модификация шкалы Флетчера.

В исследование не включали пациентов, имеющих ХСН IV ФК (по NYHA), острый ИМ в течение 3 мес, предшествовавших включению в исследование, врожденные или приобретенные пороки сердца, дилатационную и гипертрофическую кардиомиопатию, стойкую артериальную гипотензию (с артериальным давлением – АД<90/60 мм рт. ст.) или злокачественную артериальную гипертензию, обострение ХОБЛ, бронхиальную астму без формирования ХОБЛ, стеноз почечных артерий, выраженные нарушения функции печени и почек.

Всего обследовали 110 больных, средний возраст 67,1±6,9 года. Из них 80 (73%) мужчин и 30 (27%) женщин. Средний балл одышки по шкале MRC составил 1,8±0,5. Средний ФК ХСН (по NYHA) – 2,5±0,7. Курильщиками были 71 (71%) пациент. Стенокардию II–III ФК определяли у 42 (38%) больных.

Все больные получали стандартную терапию ХСН, включающую β-адреноблокатор небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, Фарма ГмбХ», Италия, Германия), блокатор рецепторов ангиотензина II – лозартан (Козаар фирмы «Мерк Шарп & Доум», Нидерланды), диуретики при синдроме задержки жидкости, сердеч-

ные гликозиды по поводу тахисистолической формы мерцательной аритмии получал 21 (19%) пациент, нитраты по показаниям и ХОБЛ – пролонгированные бронходилататоры. Системные кортикостероиды в стабильно малых дозах получал 21 (19%) пациент по меньшей мере в течение 3 мес, предшествовавших исследованию, которое проводили в несколько этапов.

На I этапе, проходившем в стационарных условиях, осуществляли терапию, направленную на прекращение приступов сердечной астмы, уменьшение одышки и отеков, достижение положительного диуреза и появления возможности эффективной пероральной и ингаляционной терапии.

Затем пациентов после подписания информированного согласия рандомизировали случайным образом на 3 группы: в 1-ю вошли 40 больных (30 мужчин и 10 женщин). Пациенты этой группы в дополнение к терапии получали тиотропиум бромид (Спирива, «Берингер Ингельхайм, Фарма ГмбХ & Ко», Германия) в дозировке 18 мкг ингаляционно через ХандиХалер однократно в сутки.

Вторую группу составили 36 больных (26 мужчин и 10 женщин), которые получали индакатерол (Онбрез Бризхалер, «Новартис») ингаляционно в дозе 150 мкг/сут.

В 3-ю группу вошли 34 пациента (25 мужчин и 9 женщин), которые дополнительно получали тиотропиум и индакатерол в ингаляциях в дозировке 18/150 мкг однократно в сутки.

Подбор дозировки лозартана и небиволола осуществляли в стационарных условиях методом титрования. Начальная доза лозартана 12,5 мг (в случае исходной артериальной гипотонии она была снижена до 6,25 мг), небиво-

Таблица 2. Динамика клинических показателей у пациентов с ХСН II–III ФК на фоне различных схем комплексной терапии (Δ, %) Table 2. Clinical characteristics of patients with IHD and COPD with CHF II–III functional class (M±sd) Dynamics of clinical characteristics in patients with CHF II–III functional class at the background of different regimen of combined therapy use, Δ, %					
Показатели	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=34)	p ₁₋₂	p ₂₋₃
Средняя величина ФК	-16,0*	-18,1*	-21,2*	>0,05	>0,05
Средняя величина одышки	-22,1**	-25,2*	-28,5*	>0,05	<0,05
Проба с 6-минутной ходьбой, м	+18,7*	+22,3**	+29,4**	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по MLHFQ	-28**	-24*	-32,9*	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по SGRQ	-17,4*	-19,6*	-24,4*	>0,05	<0,05
• «Симптомы»	-12,8	-10,6	-14,1		
• «Активность»	-22,5*	-23,4*	-26,4*		
• «Влияние»	-9,2	-8,3	-13,7		
Шкала оценки клинического состояния, баллы	-38,3**	-37,1**	-43,5**	>0,05	<0,05
*p<0,05; **p<0,01.					

лола – 1,25–2,5 мг/сут. При этом оценивали динамику клинического состояния пациентов с учетом цифр АД и точного диуреза. Больных наблюдали в стационаре не менее одной недели от начала этапа титрования дозы. В дальнейшем при стабильном состоянии пациентов выписывали и наблюдали амбулаторно. В ходе титрования дозировки лозартана и небиволола удваивали каждые 2 нед после клинического осмотра больных. При этом учитывали динамику самочувствия пациентов за истекший период, выраженность одышки, слабость, утомляемость, суточный диурез, кратность приема диуретиков, появление или нарастание отеков, динамику АД и пр.

Во время подбора дозы лозартана и небиволола контрольные явки больных назначали каждые 2 нед, в дальнейшем – 1 раз в месяц. В процессе титрования достигали наибольшую переносимую дозу, при этом средняя дозировка лозартана составила 44,5±3,5 мг/сут, небиволола – 4,5–1,2 мг/сут. Больные наблюдались в течение 6 мес.

Всем больным проводили комплексное клиничко-инструментальное обследование. Оценку клинической эффективности терапии проводили по динамике симптомов ХСН и ХОБЛ с определением наличия и степени выраженности застойных явлений по малому и большому кругу кровообращения, явлений бронхообструкции. Ключевыми моментами в оценке клинического состояния было определение ФК ХСН по NYHA, степени выраженности одышки по MRC, степени выраженности ХОБЛ. Толерантность к физической нагрузке изучали с помощью пробы с 6-минутной ходьбой. Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием опросника Миннесотского университета (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) для больных с ХСН и Респираторного опросника Госпиталя Святого Георгия (ST-George Respiratory Questionnaire – SGRQ).

Исследование параметров внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния миокарда с оценкой ФВЛЖ, степени легочной гипертензии (среднего давления в легочной артерии – СрДЛА) оценивали с помощью ЭхоКГ на аппарате Voluson 730 Expert (GE, США) с использованием двухфазной (В-режим), одномерной (М-режим) ЭхоКГ и доплерографии.

Оценка ФВД проводилась на спирометре открытого типа SpiroUSB, работающего с компьютерной программой Spida 5 по стандартной методике. Бронходилатационный тест считался обратимым при приросте ОФВ₁ >15% или более 200 мл.

Для контроля АД, сердечного ритма и выявления эпизодов ишемии миокарда применяли суточное мониторирование АД с одновременной регистрацией электрокардиографии осциллометрическим методом с использованием портативного регистратора CardioTens (Meditech, Венгрия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

В исследовании участвовали 110 больных с ХСН II–III ФК с постинфарктым кардиосклерозом, имевших сниженную (45% и ниже) ФВЛЖ в сочетании с ХОБЛ 2–3-й степени. (по GOLD, 2013). Клиническая характеристика представлена в табл. 1.

Проводимая терапия с применением тиотропия и индакатерола хорошо переносилась больными, не вызывая значимых побочных реакций, отказов от приема препаратов за время наблюдения не было.

Единственным побочным действием тиотропиума, наблюдаемым у 12% больных, была небольшая сухость во рту, что соответствует результатам других исследований [25]. Хорошая переносимость была отмечена у индакатерола. У 14% больных были зафиксированы легкий тремор и повышение активности, которые не потребовали отмены препарата и в процессе лечения исчезли, у 5% на начальных этапах лечения развивалась умеренная тахикардия, которая контролировалась приемом небиволола. Важным моментом исследования явилась безопасность 6-месячного назначения ДДАХ и ДДБА со стороны сердечно-сосудистой системы; не было выявлено значимых нарушений ритма, прогрессирования ИБС и ХСН.

У больных всех 3 групп на фоне комплексной терапии отмечалось улучшение клинического течения заболевания, качества жизни, что выражалось в уменьшении ФК ХСН, степени выраженности одышки, увеличении толерантности к физической нагрузке и улучшении качества жизни, что объясняется улучшением бронхиальной проходимости за счет снижения холинергического тонуса и прямой стимуляции β₂-адренорецепторов, приводящей к расслаблению гладкой мускулатуры дыхательных путей и уменьшению вследствие этого гипоксии, что благоприятно сказывается и на состоянии сердечно-сосудистой системы. Динамика клинических показателей на фоне различных схем терапии представлена в табл. 2.

Через 6 мес наблюдения отмечено достоверное снижение количества приступов стенокардии и потребности в сублингвальном нитроглицерине. Так, в 1-й группе эти показатели снизились на 18 и 17%, во 2-й – на 42 и 36%, 3-й – на 40 и 38% соответственно.

Проводимая терапия исследуемых групп больных осуществлялась под контролем суточного мониторирования АД с одновременной регистрацией электрокардиографии. Это позволило избежать развития гипотонии на этапах титрования препаратов и оценить безболевыми эпизоды ишемии миокарда (ББИМ). Известно, что у пациентов с кардиопульмональной патологией на фоне прогрессирующей



шей гипоксемии болевая ишемия регистрируется в меньшей степени, чем ББИМ, которая также опасна в плане развития прогноза ССО. Исходно ББИМ была зарегистрирована в 1-й группе у 22 (55%) больных, количество эпизодов составило $15,8 \pm 6,2$, длительность – $36,7 \pm 15,2$ мин. Во 2-й группе эпизоды ишемии были у 19 (53%) больных, количество – $16,7 \pm 5,8$, длительность – $38,3 \pm 13,5$ мин. У 20 (59%) больных 3-й группы имела ББИМ, количество эпизодов составило $15,3 \pm 4,4$, длительность – $37,4 \pm 14,1$ мин. Проводимая терапия привела к достоверному уменьшению количества эпизодов ишемии на 58, 48,6 и 53,8% (все $p < 0,05$) и длительности ишемии на 47,1, 38,4 и 45,9% соответственно в 1, 2 и 3-й группах (см. рисунок). Уменьшение частоты и длительности эпизодов ишемии во всех группах наблюдения можно расценить как проявление антиишемического действия небиволола и лозартана. Включение бронходилататоров и их сочетания в состав терапии достоверно усилило данный эффект, приводящий к улучшению вентиляционной функции легких и уменьшению выраженности гипоксии.

Известно, что гиперинфляция легких при ХОБЛ связана со снижением конечно-диастолического наполнения ЛЖ и тем самым приводит к сокращению толерантности к физической нагрузке, повышению частоты ССО и смертности [27].

Одно из первых пилотных исследований по сравнительной эффективности тиотропия и будесонида/формотерола на показатели спирометрии и выраженность гиперинфляции легких у больных ХОБЛ показало, что оба средства существенно улучшают скоростные и объемные показатели легких. Однако влияние тиотропия на гиперинфляцию было более значительным, что доказывает значимый вклад холинергических воздействий в ограничение экспираторного потока при ХОБЛ [24].

Кроме того, согласно результатам исследования CLAIM, двойная бронходилатация с применением гликопирония бромидом и индакатерола явилась более эффективным средством снижения гиперинфляции легких по сравнению с комбинацией глюкокортикостероидов и ДДБА. Проведенная работа подтвердила целесообразность и безопасность совместного применения ДДБА и ДДАХ (J.Hohlfeld). В нашем исследовании применялась терапия тиотропием и индакатеролом, которая также подтвердила безопасность и эффективность их назначения у больных с ХСН ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ.

При анализе динамики показателей качества жизни хотелось бы обратить внимание на характер изменений на основании опросника SGRQ, который достоверно улуч-

шился во всех группах наблюдения, более значимо в 3-й, только в разделе «активность» ($p < 0,05$), относящейся к физической активности, которая вызывает одышку или ограничивается таковой. Что касается оценки разделов «симптомы» и «влияние», то они имели лишь тенденцию к уменьшению.

Интегральным показателем сократительной способности миокарда ЛЖ является ФВ, которая увеличилась на фоне лечения с $37,2 \pm 1,9$ на $20,9\%$ ($p < 0,05$) в 1-й группе, с $36,1 \pm 3,1$ на $18,3\%$ ($p < 0,05$) – во 2-й и с $35,3 \pm 3,2\%$ на $22,5\%$ ($p < 0,01$) – в 3-й. Межгрупповые различия достигли статистической значимости ($p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$).

Исходные показатели СрДЛА были повышены и составили $24,8 \pm 0,7$, $24,2 \pm 1,5$ и $25,8 \pm 2,1$ мм рт. ст. в 1, 2 и 3-й группах. На фоне проводимой терапии было отмечено снижение СрДЛА соответственно на 25,2, 22,8 и 26,7%, что указывает на уменьшение степени легочной гипертензии, более выраженной при сочетанной терапии небивололом, лозартаном, обладающими вазодилатирующим, вазопротективным действием и комбинацией тиотропия с индакатеролом.

Включение небиволола и лозартана в комплексную терапию способствовало улучшению структурно-функциональных показателей правых и левых отделов сердца. Добавление в схему лечения тиотропия бромидом и индакатеролом улучшало бронхиальную проходимость, уровень вентиляции легких и как следствие – уменьшало гипоксию. Данная комбинация приводит к большим положительным структурно-функциональным изменениям сердца, увеличению ФВ, к чему мы стремимся в ведении больных с ХСН и ХОБЛ. При этом наиболее выраженная положительная динамика касается СрДЛА и общего периферического сосудистого сопротивления, что напрямую связано с улучшением альвеолярно-капиллярных взаимоотношений и уменьшением гипоксии [21].

Изменение параметров ФВД у больных с ИБС, осложненной ХСН II–III ФК и ХОБЛ, на фоне терапии

Известно, что ХОБЛ характеризуется нарушением бронхиальной проходимости, изменением дыхательных объемов, поэтому нами исследовалась динамика скоростных и объемных показателей ФВД на фоне проводимой терапии.

Исходно в изучаемых группах больных были резко снижены следующие показатели ФВД: ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекс Генслера, максимальные объемные скорости (МОС) выдоха в большей степени на уровне мелких бронхов, что в целом свидетельствует об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Уменьшение жизненной емкости легких, по-видимому, обусловлено рестриктивными изменениями в них на фоне пневмосклероза и застойных явлений в малом круге кровообращения.

У пациентов всех групп наблюдения исходно были снижены и мгновенные объемные скорости выдоха, что свидетельствует об обструкции как периферических, так и центральных дыхательных путей.

Так, показатели МОС₂₅, характеризующие состояние крупных бронхов, составляли в процентах от должного в 1-й группе – $62,2 \pm 2,9\%$, 2-й – $63,2 \pm 3,2\%$, 3-й – $63,2 \pm 3,0\%$; значения МОС₅₀ в 1-й группе – $53,3 \pm 3,1\%$, 2-й – $51,2 \pm 2,8\%$, 3-й – $52,9 \pm 2,9\%$; значения МОС₇₅, характеризующие проходимость мелких дыхательных путей, были снижены в 1-й группе до $41,1 \pm 2,3\%$, 2-й – $41,9 \pm 2,1\%$, 3-й – до $40,5 \pm 2,6\%$. Максимальное уменьшение МОС в точке выдоха 75% жизненной емкости легких свидетельствует о преимущественном поражении мелких дыхательных путей, что наиболее характерно для ХОБЛ.

Бронхолитическая терапия является краеугольным камнем лечения ХОБЛ. В настоящее время нет доказательств преимущества назначения антихолинергических препаратов над β_2 -агонистами и наоборот. Каждый конкретный

Таблица 3. Динамика параметров ФВД (Δ , %) при терапии ХСН II–III ФК на фоне ИБС в сочетании с ХОБЛ					
Table 3. Dynamics of respiratory function parameters (Δ , %) in treated patients with CHF II–III functional class comorbid with IHD and COPD					
Показатели	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=34)	p_{1-2}	p_{2-3}
ФЖЕЛ	+9,2*	+13,8*	+18,2*	<0,05	>0,05
ОФВ1	+10,4*	+7,8*	+11,9*	>0,05	<0,05
МОС25	+12,4*	+12,9*	+14,6*	<0,05	<0,05
МОС50	+13,4*	+14,4*	+17,8*	>0,05	>0,05
МОС75	+30,4**	+29,7**	+34,5**	>0,05	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	+13,2*	+8,9*	+14,2*	>0,05	<0,05

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверность различий относительно исходных показателей.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – significance of differences in comparison with baseline.

случай решает в пользу того препарата, который в большей степени приводит к улучшению симптомов. Однако уже в 2005 г. была показана выраженная клиническая эффективность при комбинированной терапии ДДАХ и ДДБА [28, 29]. Ряд дальнейших исследований подтвердил, что комбинация указанных препаратов повышает эффективность лечения, оказывает большее влияние на ОФВ₁, улучшает переносимость и риск развития побочных реакций, чем каждый препарат в отдельности.

Преимущества такой комбинации основываются на разных механизмах действия и точках приложения. Так, холинолитики препятствуют действию ацетилхолина на М₁- и М₃-рецепторы бронхов, снимают вагусный спазм гладкой мускулатуры бронхов, уменьшают образование бронхиального секрета, предотвращают коллапс дыхательных путей, подавляют стимуляцию мускариновых рецепторов и снижают экспрессию эндотелина-1 в фибробластах, оказывая антифибротический эффект [11, 13, 23, 25]. Применение этой группы препаратов у больных ХОБЛ приводит к значительному уменьшению респираторной смертности и частоты тяжелых обострений. Особенно важно подчеркнуть, что длительное использование ДДАХ не редуцирует чувствительность М-холинорецепторов, что позволяет их эффективно применять и в пожилом возрасте. Имеется мнение, что ДДАХ видятся даже несколько предпочтительнее по сравнению с ДДБА для лечения ХОБЛ и ХСН со сниженной ФВ [19]. Кроме того, пилотное исследование, проведенное P.Santus и соавт. (2006 г.), показало, что титропий более значительно оказывал влияние на гиперинфляцию легких по сравнению с комбинацией будесонида/формотерола. Этот вывод доказывает важный вклад холинергических механизмов в ограничение экспираторного потока при ХОБЛ [24].

ДДБА стимулируют β_2 -адренорецепторы, оказывают расслабляющее действие на мускулатуру бронхов и увеличивают уровень циклического аденозинмонофосфата, стимулирующего цилиарную функцию эпителия, улучшают мукоцилиарный клиренс.

Кроме того, оба препарата работают в течение 24 ч независимо от циркадной активности симпатической и парасимпатической системы, и совместное назначение холинолитика позволяет предотвратить адренергическую стимуляцию β_2 -агонистами выработки ацетилхолина [28].

Как видно из табл. 3, однонаправленные положительные изменения ФВД отмечались во всех группах наблюдения. Применение небиволола и лозартана вносит вклад в положительные изменения параметров ФВД, что может быть обусловлено снижением давления в легочной артерии, уменьшением застойных явлений в малом круге кровообращения и приводит к улучшению капиллярно-альвеолярных взаимоотношений, повышению эластичности бронхолегочной ткани. Однако значимую роль в коррекции бронхообструктивного синдрома определяют включение в комплексную терапию титропиума бромид, индакатерола и их сочетанное применение, прирост параметров ФВД

становится более выраженным, особенно это касается ОФВ₁ и МОС₇₅, отражающих наличие хронической обструкции дыхательных путей и, в частности, состояние мелких бронхов, что считается проявлением бронхолитического эффекта указанной группы препаратов.

Однако ни в одной из групп наблюдения величины ФЖЕЛ и ОФВ₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимых изменениях бронхиальной стенки и паренхимы легкого у пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, применение М-холинолитика титропиума бромид и ультрадлительного действия агониста β_2 -рецепторов индакатерола как в отдельности, так и в их комбинации, в сочетании с β_1 -адреноблокатором небивололом и блокатором рецепторов ангиотензина 1-го типа лозартаном в терапии ХСН II–III ФК ишемического генеза с ХОБЛ 2–3-й степени тяжести существенно улучшает клиническое состояние, уменьшает ФК ХСН, снижает степень выраженности одышки, повышает переносимость физической нагрузки, качество жизни больных, ФВЛЖ, уменьшает легочную гипертензию, улучшает параметры ФВД и прогноз. Пролонгированные бронходилататоры титропиум бромид и индакатерол являются эффективными и безопасными средствами лечения бронхообструктивного синдрома у больных с ХСН и ХОБЛ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце-легкие. Томск, 2004. [Karpov R.S., Dudko V.A., Klyashev S.M. Serdtse-legkie. Tomsk, 2004 (in Russian).]
- Чучалин А.Г. Руководство по респираторной медицине. М., 2007. Т. 2. [Chuchalin A.G. Rukovodstvo po respiratornoi meditsine. Moscow, 2007. T. 2 (in Russian).]
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011).
- Campo G, Pavaresi R, Malagu M et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther* 2015; 29 (2): 147–57.
- O'Kelly N, Robertson W, Smith J et al. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community. *World J Cardiol* 2012; 4 (3): 66–71.
- Selvaraj GL, Gurm HS, Gupta R et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005; 96: 756–9.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ХОБЛ: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 4: 9–16. [Karoli N.A., Rebrov A.P. Komorbidnost' u bol'nykh KhOBL: mesto kardiovaskularnoi patologii. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2009; 4: 9–16 (in Russian).]
- Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121: 127–30.
- Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). *Системные гипертензии*. 2013; 10 (1): 5–34.

- [Chazova I.E., Chuchalin A.G., Zykov K.A., Ratova L.G. The diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive inflammatory pulmonary diseases (Guidelines of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the Russian Respiratory Society). *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (1): 5–34 (in Russian).]
10. Anthonisen NR, Connet JE, Enright PL et al. Lung Heart Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
 11. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардиопульмональные взаимоотношения. *Сердце*. 2007; 6: 308–9. [Avdeev S.N., Baimakanova G.E. Strategiya vedeniia kardiologicheskogo patsienta, stradaushchego KhOBL. *Kardio-pul'monal'nye vzaimootnosheniia. Serdtse*. 2007; 6: 308–9 (in Russian).]
 12. Чучалин А.Г., Айсанов А.З. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. Избранные лекции по терапии. Сборник лекций. Под ред. Г.П.Арутюнова. М., 2017. [Chuchalin A.G., Aisanov A.Z. Khronicheskaiia obstruktivnaia bolezni' legkikh i serdechno-sosudistaia komorbidnost'. *Izbrannye leksii po terapii. Cbornik leksii. Pod red. G.P.Arutiunova. Moscow, 2017 (in Russian).*]
 13. Евдокимов А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В., Клевцова Е.Ю. Применение небиволола в комплексной терапии ХСН у больных кардиопульмональной патологией. *Consilium Medicum*. 2009; 13 (1): 1–7. [Evdokimov A.G., Kovalenko E.V., Evdokimov V.V., Klevtsova E.Iu. Primenenie nebiivolola v kompleksnoi terapii KhSN u bol'nykh kardiopul'monal'noi patologiei. *Consilium Medicum*. 2009; 13 (1): 1–7 (in Russian).]
 14. Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 54–61. [Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid cardiovascular disease: in the context of guidelines. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (1): 54–61 (in Russian).]
 15. Федотов П.А., Ситникова М.Ю., Сафьянова Н.В., Шапорова Н.Л. Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза и хроническая обструктивная болезнь легких: возможности комбинированной терапии, включающей небиволол. *Клиницист*. 2013; 3–4: 40–7. [Fedotov P.A., Sitnikova M.Iu., Saf'ianova N.V., Shaporova N.L. Khronicheskaiia serdechnaia nedostatochnost' ishemicheskogo geneza i khronicheskaiia obstruktivnaia bolezni' legkikh: vozmozhnosti kombinirovannoi terapii, vkluchaiushchei nebiivolol. *Klinitsist*. 2013; 3–4: 40–7 (in Russian).]
 16. Hawkins NM, Petri MC, Macdonald MR. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists. *J Am Coll Cardiol* 2011; 2457 (21): 2127–38.
 17. Айсанов З.П., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. [Aisanov Z.P., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: algoritm priniatiia reshenii. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20 (in Russian).]
 18. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017.
 19. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журн. Сердечная недостаточность*. 2017; 18 (1): 3–40. [Mareev V.Iu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaiia serdechnaia nedostatochnost' (KhSN). *Zhurn. Serdechnaia nedostatochnost'*. 2017; 18 (1): 3–40 (in Russian).]
 20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. ESC Scientific Dokument Group. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2016. *Рос. кардиол. журн*. 2017; 1 (141): 7–81. [Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. ESC Scientific Dokument Group. Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniiu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti, 2016. *Ros. kardiolog. zhurn*. 2017; 1 (141): 7–81 (in Russian).]
 21. Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Евдокимова А.Г. и др. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с ХСН в сочетании с кардиопульмональной патологией. *Кардиосоматика*. 2018; 9 (1): 32–9. [Evdokimov V.V., Kovalenko E.V., Evdokimova A.G. et al. Osobennosti strukturno-funktsional'nykh izmenenii serdechno-sosudistoi sistemy i ikh korrektsiia u patsientov s KhSN v sochetanii s kardiopul'monal'noi patologiei. *Kardiosomatika*. 2018; 9 (1): 32–9 (in Russian).]
 22. Князевская Н.П. Терапия хронической обструктивной болезни легких: возможности индакатерола. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (11): 13–7. [Kniazheskaia N.P. Terapiia khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: vozmozhnosti indakaterola. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (11): 13–7 (in Russian).]
 23. Куценко М.А. Комбинированные бронхолитики длительного действия вилантерол/умеклидия бромид для лечения ХОБЛ. *РМЖ*. 2015; 18: 1109–15. [Kutsenko M.A. Kombinirovannye bronkholitiki dlitel'nogo deistviia vilanterol/umeklidia bromid dlia lecheniia KhOBL. *RMZh*. 2015; 18: 1109–15 (in Russian).]
 24. Santus P, Centanni S, Verga M et al. Comparison of the acute effect of tiotropium versus a combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol on the degree of resting pulmonary hyperinflation. *Res Med* 2006; 100: 1277–81.
 25. Айсанов З.В., Новиков Ю.К. Антихолинергические препараты в лечении ХОБЛ. Трудный пациент. 2012; 10 (5): 9–13. [Aisanov Z.V., Novikov Iu.K. Antikholinergicheskie preparaty v lechenii KhOBL. *Trudnyi patsient*. 2012; 10 (5): 9–13 (in Russian).]
 26. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Федорова Т.В., Теблов К.И. Особенности лечения больных с кардиопульмональной патологией. *Мед. алфавит*. 2016; 2 (16): 46–50. [Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Fedorova T.V., Tebloev K.I. Osobennosti lecheniia bol'nykh s kardiopul'monal'noi patologiei. *Med. alfavit*. 2016; 2 (16): 46–50 (in Russian).]
 27. Watz H, Waschki B, Meyer T et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138 (1): 32–8.
 28. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting b2-agonists and muscarinic in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 257–67.
 29. Salpenter SR, Bucley NS, Salpenter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not b2-agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 1011–9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: vvevdokimov@rambler.ru

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», засл. врач РФ

Коваленко Елена Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Воронина Галина Васильевна – сотр. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Vladimir V. Evdokimov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: vvevdokimov@rambler.ru

Anna G. Evdokimova – D. Sci. (Med.), Prof., A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Elena V. Kovalenko – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Galina V. Voronina – Research Officer, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.10.2018

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019

Изменение органа зрения, слизистых оболочек и кожи при заболеваниях органов дыхания

Д.И.Трухан[✉], Н.В.Багишева, О.И.Лебедев, А.Ф.Сулимов, Л.Ю.Трухан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

В лекции рассмотрены возможные изменения со стороны органа зрения, слизистых оболочек полости рта и кожи при заболеваниях органов дыхания. Эти изменения могут быть непосредственным проявлением заболевания и в ряде клинических ситуаций даже являются дополнительным дифференциально-диагностическим критерием, а также могут возникать на фоне лекарственной терапии этих заболеваний в качестве проявления лекарственной болезни.

Ключевые слова: болезни органов дыхания, орган зрения, кожа, слизистая оболочка полости рта.

Для цитирования: Трухан Д.И., Багишева Н.В., Лебедев О.И. и др. Изменение органа зрения, слизистых оболочек и кожи при заболеваниях органов дыхания. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 52–55. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190209

Lecture

Changes in the organ of view, mucous sheets and skin in respiratory diseases

Dmitrii I. Trukhan[✉], Natalia V. Bagisheva, Oleg I. Lebedev, Anatolii F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

In the lecture, possible changes from the side of the visual organ, the mucous membranes of the oral cavity and the skin with respiratory diseases are considered. These changes can be a direct manifestation of the disease, and in a number of clinical situations they are even an additional differential diagnostic criterion, and can also arise against the background of drug therapy of these diseases as a manifestation of drug disease.

Key words: respiratory diseases, organ of vision, skin, oral mucosa.

For citation: Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Lebedev O.I. et al. Changes in the organ of view, mucous sheets and skin in respiratory diseases. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 52–55. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190209

В настоящее время благодаря совершенствованию диагностических возможностей уже сложно говорить о наличии у пациента одного заболевания, и в большинстве клинических случаев у больного присутствует сопутствующая патология. В отечественных работах сосуществование болезней часто описывают как сочетанные, сопутствующие, ассоциированные заболевания и состояния. В зарубежной научной литературе чаще применяют термины «коморбидные состояния или заболевания» (comorbid conditions, comorbid diseases), «коморбидность» (comorbidity) [1–3].

Коморбидность (от лат. со – вместе + morbus – болезнь) подразумевает у пациента наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него. Эта проблема в последнее десятилетие широко изучается в различных аспектах у разных категорий пациентов. Выделяется целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности: генетические, ятрогенные, социальные, экологические, сосудистые (атеросклероз), инфекционные (хроническая инфекция), инволютивные изменения.

К основным причинам коморбидности относятся:

- анатомическая близость пораженных болезнью органов;
- единый патогенетический механизм нескольких болезней;
- временная причинно-следственная связь между болезнями;
- одна болезнь как осложнение другой [4, 5].

Лекарственная терапия соматических заболеваний всегда сопряжена с риском причинения вреда здоровью пациента самим лекарством, призванным противостать заболеваниям. В этой связи к четырем основным причинам коморбидности целесообразно отнести еще одну: болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни [6].

Зрительный анализатор связан со всем организмом посредством большого количества физиологических и анатомических механизмов, поэтому часто при общих заболеваниях в нем возникают морфологические или функциональные изменения. Существенную часть патологии глазного яблока составляют проявления общих или системных заболеваний. Соответственно, и лекарственная системная терапия этих заболеваний может влиять на состояние глаза [7].

В пульмонологии наиболее часто изменения со стороны органа зрения могут отмечаться у пациентов с бронхиальной астмой (БА): конъюнктивиты – наряду с другими экстрапульмональными признаками аллергии (риниты, кожные проявления, пищевая аллергия). В первую очередь, это относится к экзогенной форме БА (атопическая, аллергическая), которая провоцируется аллергенами окружающей среды [8, 9]. Для уменьшения попадания пыльцы на слизистую оболочку (СО) глаз пациентам рекомендуют носить очки [10].

Бактериальные, вирусные и специфические инфекции (туберкулез, сифилис и др.) могут осложняться появлением очагов воспаления в сосудистом тракте глаза. Это могут быть иридоциклиты или хориоидиты. При хориоидитах в воспалительный процесс всегда вовлекается сетчатка, поэтому следует говорить о хориоретинитах. При пневмонии часто могут встречаться поражения век по типу герпетических [11].

Определенное влияние на орган зрения могут оказывать лекарственные препараты, применяемые в пульмонологии. В первую очередь это относится к глюкокортикостероидным гормонам (ГКС). На фоне длительного приема ГКС возможны развитие стероидной катаракты, повышение внутриглазного давления с последующим возникновением глаукомы, экзофтальм [12].

О вероятности повышения внутриглазного давления следует помнить при лечении больных БА и хронической

обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), принимающих ГКС (дексаметазон, преднизолон и др.), холинолитики (тиотропия бромид, ипратропия бромид) или β_2 -агонисты (сальбутамол, формотерол, тербуталин). Необходимо обучение пациентов правильной технике ингаляции лекарственных препаратов, поскольку препараты (ингаляционные ГКС и бронхолитики) не должны попадать в глаза. В литературе имеются отдельные сообщения о возникновении осложнений со стороны глаз (расширение зрачка, повышение внутриглазного давления, закрытоугольная глаукома, боль в глазу) при попадании в глаза аэрозоля ипратропия бромида или его комбинации с β_2 -агонистом фенотеролом, применяемых при ХОБЛ и БА [13].

Нарушения зрения возможны и при лечении аллергических заболеваний, в частности при приеме антигистаминных препаратов I поколения (например, дифенгидрамин вызывает диплопию и нарушение зрения, дименгидринат – нарушение аккомодации, ослабление ночного и цветового зрения) и II поколения (например, при приеме лоратадина возможны нарушения зрения, изменение слезоотделения, конъюнктивит, блефароспазм, боль в глазах, цетиризина – нарушение аккомодации и зрения, боль в глазах, глаукома, ксерофтальмия, конъюнктивит, кровоизлияние в глаз).

Антибактериальные препараты тоже могут оказывать неблагоприятное влияние на орган зрения. Нарушение зрения возможно при применении фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин), макролидов (рокситромицин), туберкулоstaticов (изониазид, рифампицин, этамбутол). Прием фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин) может сопровождаться изменением цветового зрения, диплопией, ниstagмом, болью в глазах, конъюнктивитом [14].

На фоне терапии этамбутолом могут развиваться ретробульбарный неврит, атрофия зрительного нерва, ухудшение остроты зрения, рефракции и цветоощущения (в основном зеленого и красного цвета), сужение центральных и периферических полей зрения, образование скотом. Причиной снижения остроты зрения и неврита зрительного нерва может быть комбинация изониазида и рифампицина. Случай развития неврита зрительного нерва описан и при длительном применении нитроксилина. Часто зрительные нарушения встречаются при лечении противогрибковым препаратом вориконазолом: примерно у 30% больных наблюдается нарушение зрительного восприятия (затуманивание зрения, изменение цветного зрения или фотофобия). Нарушения зрения являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они исчезают спонтанно в течение 60 мин [15].

При заболеваниях органов дыхания нередко отмечаются изменения со стороны органов и тканей полости рта [16]. При внешнем осмотре больных пневмонией отмечают умеренно выраженные гиперемия лица и цианоз губ. Внебольничная пневмония относится к острым инфекционным заболеваниям, при которых возможно поражение СО полости рта, прежде всего герпетические поражения (*herpes labialis et nasalis*), язвенно-некротический гингивит и стоматит Венсана. Возможны изменения в области, прилегающей к зеву: гиперемия, отек мягкого неба, язычка, небных дужек, ротоглотки. СО этой области может приобретать зернистый вид от воспаления мелких лимфатических фолликулов [17].

Предшествующая острая респираторная вирусная инфекция, рассматриваемая в качестве фактора риска развития внебольничной пневмонии, может осложняться острым герпетическим стоматитом, гнойничковыми стоматитами или язвенно-некротическим гингивитом и стоматитом Венсана, возможны высыпания хронического рецидивирующего герпеса и обострения пародонтита и гингивита.

При гриппе, для которого характерны дистрофия, поверхностные некрозы и десквамация эпителия верхних

дыхательных путей, патологический процесс может распространяться на СО задних отделов щек и языка, что проявляется гиперемией, усиленным слущиванием эпителия, точечными кровоизлияниями. Возможным осложнением гриппа могут быть невриты ветвей тройничного и лицевого нервов.

Одной из жалоб пациента при нагноительных заболеваниях легких на стоматологическом приеме может быть неприятный запах изо рта (халитоз). На СО полости рта при нагноительных заболеваниях легких могут развиваться вирусные заболевания, язвенно-некротический стоматит Венсана, гнойничковые заболевания, грибковые поражения.

У пациентов с пневмонией и нагноительными заболеваниями органов дыхания возможно развитие аллергических высыпаний на СО и кандидоза полости рта, вызванных антибактериальной терапией.

К другим побочным эффектам антибактериальной терапии относятся: сухость во рту (цефалексин, моксифлоксацин, метронидазол), нарушение вкуса (цефтриаксон, цефепим, эртапенем, кларитромицин, клиндамицин, спарфлоксацин, азлоциллин), стоматит (цефтриаксон, цефтазидим, мидекамицин, кларитромицин, линкомицин, метронидазол), глоссит (цефтазидим, цефтриаксон, цефуроксим, моксифлоксацин, кларитромицин, линкомицин, метронидазол), изменение цвета языка (кларитромицин, моксифлоксацин, тетрациклин, рифампицин, рифабутин), изменение окраски поверхностного слоя эмали (аугментин, кларитромицин) [18].

При лечении препаратом из группы фторхинолонов (спарфлоксацин) возможно развитие периферической паралгезии (аномалия восприятия чувства боли) и отека лица. Побочным эффектом противогрибкового антибиотика флуконазола является зубная боль. Повышенная кровоточивость может отмечаться у пациентов, принимающих цефалоспорины (цефтриаксон, цефоперазон) и антисинтетические пенициллины (карбенициллин) [19].

Ведущий этиологический фактор ХОБЛ табакокурение рассматривается и в качестве наиболее вероятного этиологического фактора лейкоплакии – хронического заболевания СО, характеризующегося повышенным ороговением эпителия и воспалением собственно СО полости рта. Лейкоплакия относится к факультативному предраку. Преимущественная локализация лейкоплакии – красная кайма губ и СО полости рта.

У пациентов с легкой (I) и среднетяжелой (II) стадиями ХОБЛ при обострении хронического бронхита возможны изменения в области, прилегающей к зеву: гиперемия, отек мягкого неба, язычка, небных дужек, ротоглотки. СО этой области может приобретать зернистый вид от воспаления мелких лимфатических фолликулов. Проявлением местного иммунодефицита СО полости рта при хроническом воспалительном процессе в бронхах могут быть высыпания хронического рецидивирующего герпеса, стоматит и обострения пародонтита и гингивита.

К местным побочным эффектам М-холинолитиков относятся сухость во рту, горький вкус. Кроме этого, при использовании ипратропия бромида возможны ангионевротический отек языка, губ, лица, отек ротоглотки. Ингаляции β_2 -агониста сальбутамола могут вызывать раздражение СО полости рта и глотки. Комбинированный бронхолитик беродуал может вызывать побочные эффекты, свойственные ипратропия бромиду и β_2 -агонисту фенотеролу, кроме этого, при его применении описано изменение вкуса. В единичных случаях нарушение вкуса возможно при использовании формотерола.

Следует помнить о возможности развития аллергических высыпаний на СО и кандидоза полости рта, вызванных антибактериальной терапией при обострении ХОБЛ инфекционного происхождения. При использовании мукокорегуляторов возможны стоматит (ацетилцистеин),

сухость во рту, нарушение вкусовых ощущений (амброксол) [17].

При БА изменения со стороны органов и тканей полости рта (хейлит, стоматит, глоссит), как правило, имеют аллергическое происхождение. В зависимости от выраженности воспалительной реакции возможно развитие катаральных (катарально-геморрагических), эрозивных, язвенно-некротических изменений СО полости рта.

Аллергические воспалительные изменения часто сопровождаются высыпаниями в полости рта папул, пузырей, эрозий, появлением точечных кровоизлияний, хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Могут присоединяться сухость во рту, чувство жжения языка, СО альвеолярных отростков, щек, губ. Объективно отмечается разлитая гиперемия СО рта, иногда глотки, красной каймы губ. Часто на фоне гиперемии наблюдаются эрозивные участки на щеках, языке, дне полости рта. На СО мягкого неба могут быть петехиальные кровоизлияния. Может отмечаться отек СО щек, языка. Язык обложен, увеличен в объеме, гиперемирован. На боковых поверхностях языка, щек имеются отпечатки зубов. Слюна чаще тягучая, иногда пенистая.

У пациентов с БА при длительном лечении ингаляционными ГКС часто встречаются местные побочные эффекты. Охриплость голоса отмечают 50% пациентов, клинически выраженный орофарингеальный кандидоз регистрируется у 5% больных. Данные явления, как правило, минимально выражены, не ведут к прекращению лечения и проходят самостоятельно либо после отмены препарата. На выраженность местных побочных эффектов влияют правильная техника ингаляции, использование спейсера или ингалятора более совершенной конструкции (порошковый ингалятор или небулайзер). Полоскание рта и ротоглотки непосредственно после ингаляции позволяет уменьшить вероятность развития орофарингеального кандидоза.

Горький вкус, жжение во рту могут наблюдаться при использовании стабилизатора мембран тучных клеток недокромила натрия. При использовании антилейкотриенового препарата монтелукаст возможны повышенная кровоточивость и подкожные кровоизлияния.

У пациентов с синдромом хронического легочного сердца нередко определяется цианоз СО губ, языка, щек, дна полости рта, часто сопровождающийся чувством жжения. В стадии декомпенсации может возникнуть язвенно-некротическое изменение СО и подслизистой клетчатки.

В полости рта может определяться одна или несколько трофических язв на различных участках ротовой полости (боковые поверхности языка, СО щек, дна полости рта, неба). Язвы имеют неровные края, дно покрыто серовато-белым некротическим налетом. Характерным при этом является отсутствие выраженной воспалительной реакции в окружающей ткани. Слюна вязкая, появляется неприятный запах изо рта. Появление язв может сопровождаться кровоточивостью или кровотечением. Возникновению трофических язв способствует травматизация слизистой, причиненная зубами, протезами, таблетированными лекарственными препаратами.

У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (стадия IV) могут развиваться явления гиповитаминоза и грибковые поражения СО полости рта.

Поражения кожи при соматических заболеваниях отражают связь кожной патологии с нарушениями гомеостаза и состоянием внутренних органов. Эта связь возможна в нескольких вариантах: соматическое заболевание является причиной кожной болезни; поражения кожи и соматическое заболевание имеют общую этиологию и представляют лишь разные проявления одного и того же процесса, например при диффузных болезнях соединительной ткани [20].

Поражения кожи при болезнях дыхательной системы разнообразны и в большинстве неспецифичны. Частым признаком является цианоз – синюшная окраска кожи и

СО, обусловленная высоким содержанием в крови восстановленного гемоглобина. Истинный цианоз является симптомом гипоксемии (общей или локальной) и появляется при концентрации в капиллярной крови восстановленного гемоглобина более 50 г/л (при норме до 30 г/л). При нарушении кровообращения цианоз выражен на наиболее отдаленных от сердца участках тела, а именно на пальцах рук и ног, кончике носа, губах, ушных раковинах. Такое распределение цианоза обозначается как акроцианоз. Его возникновение зависит от повышения содержания в венозной крови восстановленного гемоглобина в результате избыточного поглощения кислорода крови тканями при замедлении кровотока. В других случаях цианоз приобретает распространенный характер – центральный цианоз, обусловленный кислородным голоданием в результате недостаточной артериализации крови в малом круге кровообращения [21].

ХОБЛ часто сопровождается общим изменением окраски кожного покрова: при гипервентиляции кожа имеет угриванный розовый цвет («розовый пыхтельщик»), при гиповентиляции – цианотичный («синий отечник-одутловатик»). С бронхолегочной патологией связывают синдром желтых ногтей. При бронхоэктатической болезни, хроническом абсцессе легкого отмечается бледность кожных покровов, при развитии дыхательной недостаточности – цианоз, утолщение концевых фаланг («барабанные палочки») и ногтей («часовые стекла») [8, 9]. При пневмотораксе возможно развитие подкожной эмфиземы. У больных БА кожные проявления являются одним из экстрапульмональных признаков аллергии (наряду с ринитом, конъюнктивитом, пищевой аллергией) [22].

Знание пульмонологом и врачом первого контакта (терапевтом и врачом общей практики) возможных изменений со стороны органа зрения, кожных проявлений и возможных изменений СО рта при заболеваниях органов дыхания позволяет улучшить их диагностику и оказание медицинской помощи пациентам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Лазебник Л. Б. Полиморбидность и старение. Новости медицины и фармации. 2007; 1 (205). <http://archive.today/smbi> [Lazebnik L. B. Polimorbidnost' i starenie. Novosti meditsiny i farmatsii. 2007; 1 (205). <http://archive.today/smbi> (in Russian).]
2. Белялов Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клиническая медицина. 2009; 12: 69–71. [Belialov F.I. Dvenadtsat' tezisov komorbidnosti. Klin. meditsina. 2009; 12: 69–71 (in Russian).]
3. Лазебник Л.Б. Формирование полиморбидности в социуме. Клиническая геронтология. 2015; 3–4: 3–7. [Lazebnik L.B. Formirovanie polimorbidnosti v sotsiуме. Klin. gerontologiya. 2015; 3–4: 3–7 (in Russian).]
4. Ефремов Л.И., Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Диагностическая тактика при полиморбидности и логистика формулирования диагноза. Клиническая геронтология. 2013; 3–4: 36–9. [Efremov L.I., Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Diagnosticheskaya taktika pri polimorbidnosti i logistika formulirovaniia diagnoza. Klin. gerontologiya. 2013; 3–4: 36–9 (in Russian).]
5. Белялов Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск, 2014. [Belialov F.I. Lechenie vnutrennikh boleznei v usloviakh komorbidnosti. Irkutsk, 2014 (in Russian).]
6. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26–31. [Trukhan D.I. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii skvoz' prizmu komorbidnosti i lekarstvennoi bezopasnosti. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2015; 1: 26–31. (in Russian).]
7. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органов зрения при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2014. [Trukhan D.I., Lebedev O.I. Izmenenie organov zreneniia pri zabolevaniakh vnutrennikh organov. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2014 (in Russian).]
8. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни органов дыхания. СПб.: СпецЛит, 2013. [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Bolezni organov dykhanii. Saint Petersburg.: SpetsLit, 2013 (in Russian).]

9. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных пульмонологических синдромов и симптомов. Новокузнецк: Полиграфист, 2016.
[Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differentialnyi diagnoz osnovnykh pul'monologicheskikh sindromov i simptomov. Novokuznetsk: Poligrafist, 2016 (in Russian).]
10. Трухан Д.И., Багишева Н.В., Трухан Л.Ю. Изменения органа зрения при бронхиальной астме. XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. М.: ДизайнПресс, 2014; с. 444–5.
[Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Trukhan L.Iu. Izmeneniia organa zreniia pri bronkhial'noi astme. XXIV Natsional'nyi kongress po bolezniam organov dykhaniia. Sbornik trudov kongressa. Moscow: DizainPress, 2014; p. 444–5 (in Russian).]
11. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органа зрения при заболеваниях внутренних органов. Справочник поликлинического врача. 2012; 9: 50–7.
[Trukhan D.I., Lebedev O.I. Izmenenie organa zreniia pri zabollevaniakh vnutrennikh organov. Spravochnik Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 9: 50–7 (in Russian).]
12. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органа зрения при заболеваниях внутренних органов. Справочник поликлинического врача. 2012; 12: 37–40.
[Trukhan D.I., Lebedev O.I. Izmenenie organa zreniia pri zabollevaniakh vnutrennikh organov. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 12: 37–40 (in Russian).]
13. Трухан Д.И., Лебедев О.И. Изменение органа зрения при соматических заболеваниях. Терапевтический архив. 2015; 8: 132–6.
[Trukhan D.I., Lebedev O.I. Izmenenie organa zreniia pri somaticheskikh zabollevaniakh Therapeutic Archive. 2015; 8: 132–6 (in Russian).]
14. Трухан Д.И., Багишева Н.В., Трухан Л.Ю. Изменения органа зрения при пневмонии и нагноительных заболеваниях легких. XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. М.: ДизайнПресс, 2014.
[Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Trukhan L.Iu. Izmeneniia organa zreniia pri pnevmonii i nagnoitel'nykh zabollevaniakh legkikh. XXIV Natsional'nyi kongress po bolezniam organov dykhaniia. Sbornik trudov kongressa. Moscow: DizainPress, 2014 (in Russian).]
15. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. Consilium Medicum. 2013; 11: 45–9.
[Trukhan D.I. Vyor lekarstvennogo preparata s pozitsii ratsional'noi farmakoterapii. Consilium Medicum. 2013; 11: 45–9 (in Russian).]
16. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012.
[Trukhan D.I., Viktorova I.A., Trukhan L.Iu. Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabollevaniakh vnutrennikh organov. Moscow: Prakticheskaia meditsina, 2012 (in Russian).]
17. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменения органов и тканей полости рта при заболеваниях органов дыхания (продолжение). Справочник поликлинического врача. 2011; 8: 9–14.
[Trukhan L.Iu., Trukhan D.I., Viktorova I.A. Izmeneniia organov i tkanei polosti rta pri zabollevaniakh organov dykhaniia (prodolzhenie). Handbook for Practitioners Doctors. 2011; 8: 9–14 (in Russian).]
18. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменения органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. Справочник поликлинического врача. 2011; 7: 8–14.
[Trukhan L.Iu., Trukhan D.I., Viktorova I.A. Izmeneniia organov i tkanei polosti rta pri zabollevaniakh vnutrennikh organov. Handbook for Practitioners Doctors. 2011; 7: 8–14 (in Russian).]
19. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Багишева Н.В. Изменение органов и тканей полости рта при лекарственной терапии заболеваний органов дыхания. XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. М.: ДизайнПресс, 2012; с. 20.
[Trukhan L.Iu., Trukhan D.I., Bagisheva N.V. Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri lekarstvennoi terapii zabollevanii organov dykhaniia. XXII Natsional'nyi kongress po bolezniam organov dykhaniia. Sbornik trudov kongressa. Moscow: DizainPress, 2012; p. 20 (in Russian).]
20. Трухан Д.И., Викторова И.А., Багишева Н.В. Изменения кожи при соматических заболеваниях. Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 8–5: 736–40.
[Trukhan D.I., Viktorova I.A., Bagisheva N.V. Izmeneniia kozhi pri somaticheskikh zabollevaniakh. Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniia. 2016; 8–5: 736–40 (in Russian).]
21. Трухан Д.И., Викторова И.А., Багишева Н.В. Изменения кожи при сердечно-сосудистых и ревматических заболеваниях. Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 7–6: 988–92.
[Trukhan D.I., Viktorova I.A., Bagisheva N.V. Izmeneniia kozhi pri serdечно-sosudistykh i revmaticheskikh zabollevaniakh. Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniia. 2016; 7–6: 988–92 (in Russian).]
22. Трухан Д.И., Багишева Н.В., Алексеенко В.А. Актуальные аспекты диагностики и лечения атопической бронхиальной астмы. Терапия. 2017; 8 (18): 53–62.
[Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Alekseenko V.A. Aktual'nye aspekty diagnostiki i lecheniia atopicheskoi bronkhial'noi astmy. Terapiia. 2017; 8 (18): 53–62 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Лебедев Олег Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. офтальмологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: leo.55@mail.ru

Сулимов Анатолий Филиппович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Лариса Юрьевна Трухан – канд. мед. наук, врач-стоматолог, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vaddi@list.ru

Dmitrii I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Natalia V. Bagisheva – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: ppi100@mail.ru

Oleg I. Lebedev – D. Sci. (Med.), Full Prof., Omsk State Medical University. E-mail: leo.55@mail.ru

Anatolii F. Sulimov – D. Sci. (Med.), Full Prof., Omsk State Medical University. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Larisa Yu. Trukhan – Cand. Sci. (Med.), dentist, Omsk State Medical University. E-mail: vaddi@list.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019

Дополнительные возможности биорегуляционных препаратов в коррекции ЛОР-ассоциированного халитоза (неприятного запаха изо рта)

С.А.Карпищенко^{✉1}, И.Э.Джагацпаян², Г.В.Лавренова¹, Е.И.Муратова¹, О.П.Малай¹, Ю.В.Митрофанова¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²АО «Научно-производственное объединение «Прибор»», Санкт-Петербург, Россия

[✉]karpischenkoss@mail.ru

Аннотация

Хронический тонзиллит – распространенное заболевание, он нередко встречается у больных с соматической патологией, такой как энтероколит на фоне лактазной недостаточности, сахарный диабет, патология почек. Хронический тонзиллит сопровождается халитозом, а при сопутствующей патологии этот симптом может стать доминирующим. При обострении хронического тонзиллита больные вынуждены принимать дополнительные препараты, что повышает медикаментозную нагрузку, связанную с сопутствующими соматическими заболеваниями. Для предотвращения полипрагмазии врачи чаще стали обращаться к современным средствам биорегуляционной терапии, обеспечивающей детоксикационное и противовоспалительное действие. Из заболеваний внутренних органов, дающих неприятный запах изо рта, на первом месте стоит сахарный диабет. Лечение диабета, особенно у недавно заболевших, отнимает много времени и сил, а более быстрое отложение зубного налета и образование зубного камня при нарушении микроциркуляции и ухудшении питания тканей в том числе и в полости рта и глотки способствуют халитозу. Появление неприятного запаха в выдыхаемом воздухе при заболеваниях почек, печени, эндокринной системы, кишечника (из-за метаболитов) бывает стойким и плохо поддается коррекции. В связи с этим поиск детоксикационных препаратов является актуальным. Изучив фармакодинамические возможности препарата Энгистол, мы обратили внимание на его способность улучшать состояние больных при вирусных инфекциях, аллергических реакциях, восстанавливать обменные процессы в тканях, поддерживать общий гомеостаз. В отличие от многих медикаментов, которые оказывают токсическое влияние на печень, этот биорегуляционный препарат безопасен.

Ключевые слова: тонзиллит, сахарный диабет, лактазная недостаточность, медикаментозная терапия, Энгистол.

Для цитирования: Карпищенко С.А., Джагацпаян И.Э., Лавренова Г.В. и др. Дополнительные возможности биорегуляционных препаратов в коррекции ЛОР-ассоциированного халитоза (неприятного запаха изо рта). Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 56–59. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190282

Best Practice

Additional possibilities of bioregulation products in correction of ENT-associated halitosis (bad smelling breath)

Sergei A. Karpishchenko^{✉1}, Igor E. Dzhagatspanyan², Galina V. Lavrenova¹, Evgeniia I. Muratova¹, Olga P. Malay¹, Iuliia V. Mitrofanova¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²NPO "Pribor", Saint Petersburg, Russia

[✉]karpischenkoss@mail.ru

Abstract

Chronic tonsillitis is a very common disease, often occurs in patients with somatic pathology, such as enterocolitis against the background of lactase deficiency, diabetes, kidney disease. Chronic tonsillitis is accompanied by halitosis, and with comorbidities, this symptom may become dominant. With exacerbation of chronic tonsillitis, patients are forced to increase the drug load, which is due to concomitant somatic diseases. To prevent polypragmasy, doctors more often began to turn to modern means of bioregulatory therapy, providing detoxification and anti-inflammatory effects. Of the diseases of the internal organs, giving an unpleasant smell from the mouth, in the first place is diabetes. Treatment of diabetes, especially in the newly ill, takes a lot of time and effort, and a more rapid deposition of plaque and the formation of a tartar in violation of microcirculation and deterioration of tissue supply, including in the oral cavity and pharynx, contributes to halitosis. The appearance of an unpleasant odor in diseases of the kidneys, liver, endocrine system, intestines in exhaled air, due to metabolites in the blood, is persistent and does not respond well to correction. In this regard, the search for detoxification drugs is relevant. Having studied the pharmacodynamic capabilities of the drug Engystol we paid attention to its ability to improve the condition of patients with viral infections, allergic reactions, restore metabolic processes in tissues, maintain general homeostasis. Unlike many drugs that have a toxic effect on the liver, this bioregulatory drug is safe.

Key words: tonsillitis, diabetes mellitus, lactase deficiency, drug therapy, Engystol.

For citation: Karpishchenko S.A., Dzhagatspanyan I.E., Lavrenova G.V. et al. Additional possibilities of bioregulation products in correction of ENT-associated halitosis (bad smelling breath). Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 56–59. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190282

Хронический тонзиллит – распространенное заболевание, он нередко встречается у больных с соматической патологией, такой как энтероколит на фоне лактазной недостаточности, сахарный диабет (СД), патология почек. Хронический тонзиллит сопровождается халитозом, а при сопутствующей патологии этот симптом может стать доминирующим [1–5].

При обострении хронического тонзиллита больные вынуждены принимать дополнительные препараты, что повышает медикаментозную нагрузку, связанную с сопутствующими соматическими заболеваниями. Для предотвращения полипрагмазии врачи чаще стали обращаться к современным средствам биорегуляционной терапии, обеспечивающей детоксикационное и противовоспалительное

действие [1, 2]. Из заболеваний внутренних органов, дающих неприятный запах изо рта, на первом месте стоит СД. Лечение диабета, особенно у недавно заболевших, отнимает много времени и сил, а более быстрое отложение зубного налета и образование зубного камня при нарушении микроциркуляции и ухудшении питания тканей в том числе и в полости рта и глотки способствуют халитозу. Появление неприятного запаха в выдыхаемом воздухе при заболеваниях почек, печени, эндокринной системы, кишечника (из-за метаболитов в крови) бывает стойким и плохо поддается коррекции [1, 3, 5]. В связи с этим поиск детоксикационных препаратов является актуальным. Изучив фармакодинамические возможности препарата Энгистол, мы обратили внимание на его способность

улучшать состояние больных при вирусных инфекциях, аллергических реакциях, восстанавливать обменные процессы в тканях, поддерживать общий гомеостаз. В отличие от многих медикаментов, которые оказывают токсическое влияние на печень, этот биорегуляционный препарат практически не имеет побочных эффектов.

Энгистол прошел многочисленные клинические испытания, показал хорошую высокую эффективность, минимум побочных эффектов и возможность использования в комбинации с другими медикаментами. В связи с тем, что лекарственное средство содержит лактозу, пациентам с СД необходимо учитывать, что 1 таблетка препарата представляет собой 0,025 ХЕ. По нашим наблюдениям у больных СД с сопутствующим диагнозом «хронический тонзиллит» отмечается высокий уровень халитоза, и включение дезинтоксикационного биорегулирующего препарата Энгистол патогенетично по отношению к купированию халитоза [6–8].

Энгистол представляет собой иммуностимулирующий препарат широкого терапевтического спектра, он значительно сокращает продолжительность и тяжесть симптомов вирусных инфекций. Энгистол содержит *Vincetoxicum hirundinaria* (ластовень лекарственный) и sulfur (серу). Компоненты *Vincetoxicum hirundinaria* обладают модулирующими свойствами в отношении арахидонового каскада и потенциальным муколитическим действием. Компоненты *Vincetoxicum hirundinaria* также модулируют болевой механизм, действуя через ионотропный рецептор γ -аминомасляной кислоты. Ластовень лекарственный стимулирует собственные защитные силы организма благодаря воздействию на сосудистую и симпатическую нервную системы при таких состояниях, как грипп, эпидемический паротит и т.п. Сера – макроминерал, занимающий 3-е место в общей массе тела. К числу аминокислот, содержащих серу, принадлежат метионин, цистеин, цистин, гомоцистеин и таурин. Сера обладает муколитическим и пластическим воздействием на клетки эпителия и формирование дисульфидных связей. Сера также может влиять на арахидоновый каскад, модулируя активность циклооксигеназы и аденилаткиназы, ингибируя продукцию цитокинов (противовоспалительное действие). Исследования показали, что Энгистол стимулирует фагоцитарную активность гранулоцитов до 33,5% сверх показателей контрольных культур в трех различных иммунологических тестах: тесте гранулоцитов, тесте на выведение угольной пыли и тесте на биолюминесценцию гранулоцитов. Энгистол стимулирует секрецию лимфокинов и оказывает ингибирующее действие на образование супероксид-анионов нейтрофилов, которое доминирует над эффектом прямой стимуляции. В восприимчивых к вирусам эпителиальных клетках Энгистол продемонстрировал повышение высвобождения интерферона (ИФ) по сравнению с контрольной группой; в человеческих мононуклеарах периферической крови – клетках иммунной системы – до 4-кратного повышения продукции ИФ- α на 5-й день инкубации в иммуноферментном анализе (ELISA). Результаты исследования предполагают, что антивирусная активность Энгистола может быть опосредована через модуляцию антивирусной реакции хозяина на инфекцию с ИФ- α . Энгистол показал зависимость от дозировки антивирусную активность против ДНК-содержащих вирусов – аденовируса типа 5 (сокращение на 73%) и вируса простого герпеса типа 1 – HSV-1 (сокращение на 80%). Кроме того, антивирусный эффект наблюдался и в отношении РНК-содержащих вирусов – респираторно-синцитиального вируса – HRSV (сокращение на 37%) и человеческого риновируса серотипа 14 – HRV-14 (сокращение на 20%). Подавляющее действие Энгистола на вирусы гриппа типа А, HRV-14, аденовирус типа 5 и HRSV-1 определено методом редукции бляшек и иммуноферментного анализа (ELISA). В исследованных дозах Энгистол оказывает вирусостатическое действие и не проявляет цито-

токсического и других токсических эффектов. Энгистол является важным компонентом в комплексной терапии респираторных заболеваний, его применение ведет к более быстрому регрессу симптомов, чем традиционная терапия. Препарат разрешен к применению у детей начиная с 3-летнего возраста. Способ приема: по 1 таблетке 3 раза в день рассасывать под языком за 0,5 ч до еды или спустя 1 ч после еды. Применение препарата у детей до 3 лет возможно по назначению и под контролем врача [6–8].

Мы назначаем Энгистол для лечения и профилактики патологии лимфоглоточного кольца, основываясь на данных литературы и собственном опыте.

Значимым показанием для назначения Энгистола является его способность улучшать работу лимфатической системы, играющей ключевую роль в становлении иммунитета.

Улучшая дренаж тканей и лимфы, Энгистол ускоряет выведение гистамина – вещества, вызывающего аллергические реакции, поэтому успешно применяется в купировании хронических инфекционно-аллергических реакций, которые, как правило, сопровождают тонзиллит.

Для профилактики обострений хронического тонзиллита мы назначаем Энгистол по 1 таблетке 3 раза в день ежедневно в течение 3–4 нед 2 раза в год – весной и осенью. Таблетку необходимо держать под языком до полного рассасывания. При обострении хронического тонзиллита возможен прием препарата через каждые 15 мин (по 1 таблетке) в течение не более 2 ч. Продолжительность курса лечения и окончательная дозировка определяются лечащим врачом.

Под нашим наблюдением находились 24 пациента с хроническим тонзиллитом в возрасте от 19 до 68 лет. Обследование включало: клинический и биохимический анализ крови, исследование крови на лактозную непереносимость у взрослых, антистрептолизин-О, С-реактивный белок, мазок из глотки на флору и чувствительность, определение естественных метаболитов микрофлоры кишечника, микробиоты кишечника (хромато-масс-спектрометрия, фекальный кальпротектин), консультацию гастроэнтеролога, определение запаха изо рта прибором «Электронный нос» (мультисенсорный газоанализатор на базе металлооксидных полупроводниковых сенсоров «Арамос-7»). Металлооксидные полупроводниковые сенсоры (Metal Oxide Semiconductor Sensors) – полупроводниковые хеморезисторы. Металлооксидный сенсор состоит из слоя микронагревателя и чувствительного слоя из частиц оксидов металлов переходных групп. Металлооксидные сенсоры обладают высокой чувствительностью к широкому спектру газов и летучих органических веществ. На базе массива подобранных под аналитическую задачу металлооксидных сенсоров сформирован анализатор «Электронный нос».

Отечественная разработка «Арамос-7» благодаря металлооксидным полупроводниковым сенсорам способна анализировать достаточно широкий спектр газов и летучих органических соединений, что позволяет применять прибор для оценки халитоза.

У всех обследуемых нами пациентов был выявлен халитоз легкой и средней степени. По результатам обследования оказалось, что у 15 пациентов выявлена лактазная недостаточность (частичная и полная) и у 9 пациентов – СД. Больным 1-й группы назначались безлактозная диета, промывание небных миндалин по Белоголовову, лазеротерапия в импульсном режиме, биорегуляционные препараты (Энгистол) в виде инъекций, фитоадаптогены. Больные СД получали, помимо проводимой терапии, биорегуляционный препарат (Энгистол) в таблетках с учетом хлебных единиц препарата или инъекционно. Как показали наблюдения, у всех 24 пациентов, принимавших Энгистол в комплексном лечении хронического тонзиллита, было отмечено улучшение состояния.

Клинический пример

Больной Д., 37 лет, обратился с жалобами на першение в горле, неприятный запах изо рта, частое выделение казеозных пробок из лакун небных миндалин, чувство дискомфорта в кишечнике (метеоризм, периодические спастические боли). В течение 2 лет наблюдался у ЛОР-врача по поводу хронического тонзиллита. Проводились неоднократные курсы консервативной терапии, которые давали кратковременный эффект.

При фарингоскопическом осмотре выявлены: гипертрофия небных миндалин 1-й степени, выраженная застойная гиперемия небных дужек, лакуны расширены, содержат казеозные массы белого цвета, увеличены поднижнечелюстные лимфатические узлы, умеренно болезненные при пальпации.

В мазках из глотки преобладал золотистый стафилококк в титре 10^6 .

При исследовании образцов ДНК в гене лактазы обнаружен полиморфизм с -13910 C>T, в гомозиготной форме. Генотип – С/С. Выявленный генотип ассоциирован с развитием лактазной недостаточности.

По результатам хромато-масс-спектрометрии – дисбиотическое расстройство кишечника (после консультации гастроэнтеролога).

Диагноз: хронический тонзиллит, первичная лактазная недостаточность, дисбиоз кишечника, халитоз умеренной степени.

Пациенту была рекомендована безлактозная диета, проведено промывание лакун небных миндалин, лазеротерапия в режиме биостимуляции – курсом 10 дней, Энгистол по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30 дней, фитоадаптогены, про- и метабиотики курсом 3 мес.

После проведенного курса лечения через 3 мес у пациента отмечалось значительное улучшение самочувствия. Жалобы на дискомфорт в горле, неприятный запах изо рта не беспокоили. Уменьшилось образование казеозных пробок в лакунах небных миндалин, лимфатические узлы не пальпировались, восстановилась функция кишечника.

Пациент был осмотрен через 9 мес. Жалоб не было. При фарингоскопии выявлены: умеренная застойная гиперемия передних небных дужек. Небные миндалины 1-й степени гипертрофии. Лакуны небных миндалин сужены, не содержали патологического отделяемого, лимфатические узлы без особенностей. Жалоб со стороны кишечника нет. Уровень халитоза снизился до минимальных значений.

Выводы

1. Хронический тонзиллит у больных с сочетанной патологией требует индивидуального подхода и консультации смежных специалистов (гастроэнтеролога, эндокринолога).
2. Включение в схему лечения биорегуляционного препарата Энгистол способствует сокращению эпизодов обострения хронического тонзиллита.
3. Обладая комплексным многоцелевым действием, препарат может быть рекомендован для купирования халитоза.
4. Энгистол можно применять в комбинации с другими лекарственными препаратами, препарат очень редко вызывает побочные эффекты и не несет значимой медикаментозной нагрузки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Малай О.П., Мильчакова А.С. Возможности коррекции халитоза при хроническом тонзиллите растительными средствами и физиотерапией. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2017; 23 (3): 35–40.

- [Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Malai O.P., Mil'chakova A.S. Vozmozhnosti korrektsii khali-toza pri khronicheskom tonzillite rastitel'nymi sredstvami i fizioterapii. Folia Otorinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2017; 23 (3): 35–40 (in Russian).]
- Мальцева Г.С., Рязанцев С.В. Системная антибактериальная терапия при хроническом тонзиллите. Рос. оториноларингология. 2009; 3: 149–56.
[Maltseva G.S., Riazantsev S.V. Sistemnaia antibakterial'naia terapiia pri khronicheskom tonzillite. Ros. otorinolaringologija. 2009; 3: 149–56. (in Russian).]
 - Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: российские практические рекомендации. М.: Пре100принт, 2014.
[Strategiia i taktika ratsional'nogo primeneniia antimikrobykh sredstv v ambulatornoi praktike: rossiiskie prakticheskie rekomendatsii. M.: Pre100print, 2014 (in Russian).]
 - Мальцева Г.С. Острый фарингит: возможности локальной терапии. Consilium Medicum. 2012; 14 (11): 38–41.
[Maltseva G.S. Ostryi faringit: vozmozhnosti lokal'noi terapii. Consilium Medicum. 2012; 14 (11): 38–41 (in Russian).]
 - Гофман В.В., Дворянчиков В.В. Бактериологические и иммунологические показатели у больных хроническим тонзиллитом в современных условиях. Рос. оториноларингология. 2014; 2 (69): 19–23.
[Gofman V.V., Dvorianchikov V.V. Bakteriologicheskie i immunologicheskie pokazateli u bol'nykh khronicheskim tonzillitom v sovremennykh usloviakh. Ros. otorinolaringologija. 2014; 2 (69): 19–23 (in Russian).]
 - Heilmann A. A combination injection preparation as a prophylactic for flu and common colds. Biological Ther 1994; 7 (4): 249–53.
 - Matusiewicz R. The effect of a homeopathic preparation on the clinical condition of patients with corticosteroid-dependent bronchial asthma. Biomed Ther 1997; 15 (3): 70–4.
 - Torbicka E et al. RSV infections in infants: therapy with a homeopathic preparation. Biomed Ther 1998; 16 (4): 256–60.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

Джагацян Игорь Эдуардович – канд. тех. наук, вед. инженер ТН-3 АО «НПО «Прибор». E-mail: drjie@mail.ru

Лавренова Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: lavrenovagv@yandex.ru

Муратова Евгения Игоревна – аспирант каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: evgeniamoor@gmail.com

Малай Ольга Петровна – ст. лаборант каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: alenamalay@gmail.com

Митрофанова Юлия Владимировна – ординатор каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: drjuli4@yandex.ru

Sergei A. Karpishchenko – D. Sci. (Med.), Full Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

Igor E. Dzhagatspanyan – Cand. Sci. (Tech.), NPO "Pribor". E-mail: drjie@mail.ru

Galina V. Lavrenova – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: lavrenovagv@yandex.ru

Evgenia I. Muratova – Graduate Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: evgeniamoor@gmail.com

Olga P. Malay – Senior Assistant, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: alenamalay@gmail.com

Iuliia V. Mitrofanova – Department Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: drjuli4@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019

Дифференциальная диагностика кист верхней челюсти и максиллярного синуса

С.А.Карпищенко[✉], С.В.Баранская, Е.С.Карпищенко

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

[✉]karpischenkos@mail.ru

Аннотация

Дифференциальная диагностика кист верхней челюсти и верхнечелюстной пазухи может вызывать затруднения и в наши дни. Наиболее эффективным методом диагностики указанных патологий является компьютерная томография. Однако подтверждение диагноза может найти лишь в патоморфологическом исследовании. Приведены клинические примеры пациентов с патологией.

Ключевые слова: киста верхней челюсти, киста верхнечелюстной пазухи, компьютерная томография.

Для цитирования: Карпищенко С.А., Баранская С.В., Карпищенко Е.С. Дифференциальная диагностика кист верхней челюсти и максиллярного синуса. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 60–64. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190253

Clinical Case

Differential diagnosis of maxilla and maxillary sinus cysts

Sergei A. Karpishchenko[✉], Svetlana V. Baranskaia, Elena S. Karpishchenko

I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

[✉]karpischenkos@mail.ru

Abstract

Even nowadays some difficulties in diagnostic of maxillary sinus cysts and maxillary cysts can appear. The most impartial kind of diagnostic of such pathology is computed tomography. However the proper diagnose can be get only by pathomorphological checkup. We represent a clinical cases.

Key words: maxillary cyst, maxillary sinus cyst, computed tomography.

For citation: Karpishchenko S.A., Baranskaia S.V., Karpishchenko E.S. Differential diagnosis of maxilla and maxillary sinus cysts. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 60–64. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190253

Открытие Вильгельма Рентгена позволяет современным специалистам диагностировать патологии лицевого скелета, в том числе верхнечелюстной пазухи и верхней челюсти. Самым современным и распространенным методом обследования пациента с заболеваниями указанной области является компьютерная томография – КТ (мультиспиральная и конусно-лучевая). Телерентгенограммы позволяют обнаружить заболевания, трехмерная томография дает возможность оценить объем патологического образования, его пространственное расположение.

Кисты верхней челюсти и кисты максиллярного синуса – это одни из наиболее часто встречаемых патологий средней трети головы. Различают одонтогенные (воспалительные и врожденные) и неодонтогенные кисты. Морфологически истинная киста представляет собой полостное образование с фиброзной капсулой, выстланной изнутри эпителием, содержащее специфичную кистозную жидкость. КТ позволяет оценить степень деструкции костной ткани, а выполнение магнитно-резонансного исследования – установить истинные границы кисты, так как интенсивность сигнала интактных тканей и воспаленных кистозных разная [1].

Наибольшее распространение среди одонтогенных кист имеет радикулярная киста, которая по своему происхождению является формой хронического периодонтита. Рентгенологически патологический процесс может выглядеть так: в проекции корня или корневой зуба определяется очаг разрежения костной ткани с ровными, четкими контурами. Иногда в полость кисты могут быть обращены корни нескольких зубов. Электроодонтометрия таких зубов будет в пределах более 100 мкА, что соответствует погибшей пульпе. Учитывая значительную резорбцию костной ткани при крупных кистах, возможно возникновение патологических переломов челюстей.

Одонтогенные фолликулярные кисты, связанные с эпителием зубного зачатка, имеют большой удельный вес в

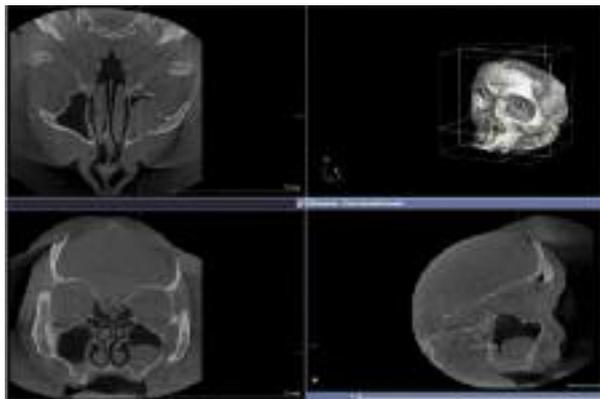
статистике кистозных поражений челюстно-лицевой области. Происхождение кист связано с нарушением прорезывания зуба и дифференцировки тканей зачатка зуба. При локализации в области верхних третьих моляров киста часто проникает в полость верхнечелюстной пазухи [2]. В таких случаях оптимальным вариантом лечения является удаление зуба и оболочки кисты с последующим ушиванием послеоперационной раны с целью предупреждения формирования стойкого сообщения полости рта с максиллярным синусом. Фолликулярные кисты, локализующиеся в области центральной группы зубов, отличаются частым распространением не только в полость рта, но и носа, и верхнечелюстной пазухи. Хроническая обструкция верхнечелюстной пазухи может стать причиной развития таких редких заболеваний, как синдром немого синуса [3] и мукоцеле.

Первичная, или кератокиста, – важное для диагностики и лечения заболевание. Этиология указанного вида кист является нарушением дифференцировки зубного зачатка. Стремительный, агрессивный рост кисты [4] делает ее объектом повышенного внимания для врачей области головы и шеи. Характерным признаком кисты может стать вздутие и деформация челюсти, отсутствие причинного зуба.

К кистам, возникающим в результате нарушения эмбриогенеза, относятся киста резцового канала, дермоидные кисты различной локализации. Кроме того, в области верхней челюсти вероятно формирование ложных кист, обладающих возможностью к полному регрессу, так как они в отличие от истинных кист не имеют эпителиальной выстилки.

Клинически кисты верхней челюсти могут проявляться в виде взбухания участка костной ткани в сторону преддверия рта или неба, наличия симптома пергаментного хруста, флюктуации, а при обострении процесса классические признаки воспаления так же укажут на проблемный участок.

Рис. 1. КТ околоносовых пазух: однородное округлое затенение левой верхнечелюстной пазухи синуса с куполообразным верхним контуром.
Fig. 1. CT of the paranasal sinuses: rounded homogeneous opacity of the left maxillary sinus with dome-shaped upper contour.



Формированию истинных риногенных ретенционных кист способствует нарушение оттока желез слизистой оболочки. К возможным проявлениям кист максиллярного синуса следует отнести: дискомфорт в проекции пазухи при наклонах головы, головную боль, затруднение носового дыхания, отделяемое из носа, постназальный затек. Возможное частое бессимптомное, в особенности безболевого, течение заболеваний представляет наибольшую проблему в выявлении патологии и делает кисты зачастую случайной находкой в результате лучевого исследования. По данным разных авторов, кисты верхнечелюстной пазухи обнаруживались у различных групп, обследуемых в случаях от 5,8 до 20,9% [5]. При этом пациенты не предъявляли жалоб, позволивших бы заподозрить наличие патологического процесса. Следствием поздней диагностики кист могут явиться гнойное воспаление патологического очага, распространение инфекции на смежные анатомические структуры, их деструкция и так далее. По данным различных авторов, кисты максиллярного синуса не имеют костного «купола», чаще встречаются в области дна пазухи и обращены своим основанием к нему.

Наиболее характерным отличием кисты верхнечелюстной пазухи от кисты, исходящей из верхней челюсти, считается наличие костной перегородки или «яичной скорлупы» между полостью пазухи и кистой (оттеснение дна пазухи). Встречаются варианты ячеистого строения верхнечелюстной пазухи, что может затруднить интерпретацию полученных результатов исследования. Кроме того, кисты, проникающие в полость верхнечелюстной пазухи, часто сопровождаются реактивными изменениями слизистой максиллярного синуса.

В современной оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии спорным остается вопрос необходимости хирургического вмешательства при случайном обнаружении кист верхней челюсти и верхнечелюстной пазухи. Первые всегда следует дифференцировать от кистоподобных образований, таких как амелобластома, амелобластическая фиброма, миксома, фиброма [6].

Наличие эпителиальной выстилки полости кисты не исключает возможности озлокачествления образования. В различных литературных источниках описаны случаи плоскоклеточного рака, одонтогенной карциномы с клетками-призраками. Приведенные тезисы говорят о необходимости динамического наблюдения за пациентами, обязательного выполнения контрольных лучевых исследований. В случае наличия рентгенологических и клинических признаков опухолевого роста необходима обязательная гистологическая верификация процесса для постановки диагноза.

Поводом для биопсии образования или полного иссечения при бессимптомном течении должно послужить быстрое увеличение образования в размерах, деструкция костной ткани, МРТ-признаки инфильтрации близлежащих мягких тканей, отсутствие эффекта эндодонтического лечения радикарных кист, появление симптоматики.

Подготовка к плановым хирургическим вмешательствам также требует выполнения санации очагов хронической инфекции [7]. При планировании операции синус-лифтинг для снижения риска возникновения осложнений и улучшения результатов костной пластики необходимо устранение патологии шнейдеровой мембраны.

Дифференциальная диагностика объемных образований верхней челюсти и верхнечелюстной пазухи напрямую влияет на тактику лечения. Например, радикальная киста подлежит эндодонтическому лечению, а при отсутствии эффекта возможно проведение зубосохраняющих операций. Кисты максиллярного синуса необходимо лечить хирургически. Выполнение классической гайморотомии с доступом через переднюю стенку верхнечелюстной пазухи и созданием стойкого соустья в нижнем носовом ходу не всегда оправдано при наличии современной эндоскопической техники [8]. Использование минимально инвазивных методов хирургического лечения позволяет избежать многих осложнений и трудностей: массивных послеоперационных отеков, повреждения II ветви тройничного нерва, формирования послеоперационных кист максиллярного синуса [9] и так далее.

При лечении кист верхней челюсти, костный купол которых проникает в полость верхнечелюстной пазухи, также возможен эндоскопический эндоназальный подход [10].

Ниже приведены клинические примеры нашего опыта лечения интрасинусальных кист верхнечелюстной пазухи.

Клинический пример 1

Пациент В. 37 лет обратился в оториноларингологическое отделение Первого СПбГМУ им. И.П.Павлова в марте 2016 г. с жалобами на: затруднение носового дыхания и заложенность левой половины полости носа, отделяемое из носа слизисто-гнойного характера, стекание слизи по задней стенке глотки, периодический дискомфорт в проекции левой верхнечелюстной пазухи и головную боль. Из анамнеза известно, что описанные жалобы беспокоят 1,5 года. Обращался к оториноларингологу по месту жительства. Консервативная терапия (топические назальные глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты, антигистаминные, деконгестанты) без эффекта.

Выполнена конусно-лучевая КТ околоносовых пазух, на которой в проекции левой верхнечелюстной пазухи определяется округлое образование с ровным, четким контуром, куполообразным верхним контуром, занимающее половину объема пазухи (рис. 1). Учитывая клиническую симптоматику, данные анамнеза, рентгенологические находки и неэффективность консервативного лечения, было рекомендовано выполнение хирургического вмешательства в объеме вскрытия левой верхнечелюстной пазухи. В условиях местной анестезии под эндоскопическим контролем (ригидные эндоскопы 0, 45 и 70°) выполнено удаление кисты из левого максиллярного синуса временным доступом через нижний носовой ход. В полости пазухи была обнаружена киста с включениями желтого цвета в оболочке и мерцающим соломенного цвета содержимым (рис. 2, 3). Тампонада в послеоперационном периоде не потребовалась.

Через 2 ч после вмешательства пациент был отпущен домой. В раннем и отдаленном послеоперационном периодах осложнений отмечено не было. Гистологическое исследование операционного материала выявило кисту с включениями холестерина (рис. 4). По результатам КТ через 6 мес: пневматизация околоносовых пазух не нарушена, определяется утолщение слизистой оболочки в проекции дна ле-

Рис. 2. Этап хирургического вмешательства: эндоскопическая картина кисты левой верхнечелюстной пазухи.
Fig. 2. Phase of the operation: endoscopic view shows left maxillary sinus cyst.



вой верхнечелюстной пазухи до 2–3 мм (рис. 5). Клиническая симптоматика регрессировала. При эндоскопическом осмотре латеральной стенки нижнего носового хода полости носа слева через 6 мес визуализирована рубцовая ткань, целостность стенки не нарушена, слезоотводящие пути проходимы.

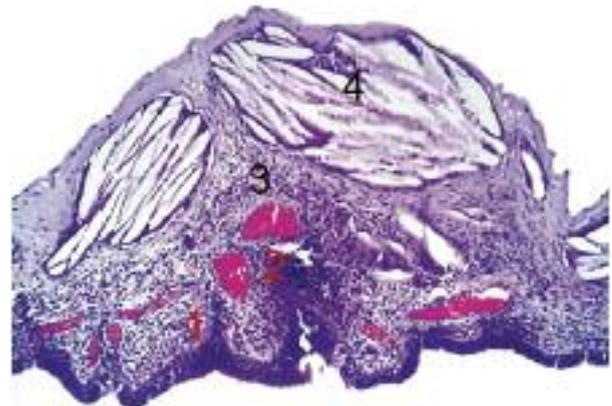
Клинический пример 2

Пациентка П. 58 лет поступила в клинику оториноларингологии в мае 2017 г. с диагнозом «хронический верхнечелюстной синусит». Кистоподобное образование левой верхнечелюстной пазухи. Искривление перегородки носа. Хронический вазомоторный ринит с целью оперативного лечения. Пациентка предъявляла жалобы на стекание слизи по задней стенке глотки, больше слева, заложенность носа и затруднение носового дыхания. Из анамнеза известно, что описанные жалобы беспокоят на протяжении 5 лет. Лечилась амбулаторно – гормональные топические стероиды в нос с временным положительным эффектом. При обследовании выполнена конусно-лучевая КТ околоносовых пазух (рис. 6). Выявлено нарушение пневматизации альвеолярной бухты левой верхнечелюстной пазухи за счет гомогенного округлой формы с четкими ровными контурами размером 11,5×12,6 мм затемнения – киста (?) без признаков жидкостного компонента содержимого в синусе. Зона естественного соустья с полостью носа слева пневматизирована. Перегородка носа S-образно искривлена с формированием костного гребня в средних ее отделах вправо. С целью санации очага хронической инфекции и улучшения носового дыхания пациентке было рекомендовано хирургическое лечение. В условиях общей анестезии под эндоскопическим контролем выполнена септум-операция, двусторонняя нижняя подслизистая вазотомия, эндоскопическое вскрытие левой верхнечелюстной пазухи через нижний носовой ход и удаление кистоподобного образования из левой верхнечелюстной пазухи. В полости максиллярного синуса обнаружено кистоподобное образование, локализованное на дне пазухи (рис. 7). Киста пунктирована – получено мукозное содержимое (рис. 8). Оболочки кисты удалены антральными щипцами, содержимое аспирировано (рис. 9). На 5-е сутки после операции пациентка была выписана. Послеоперационный период протекал без осложнений. По заключению патоморфологического исследования выявлена полипозно измененная слизистая оболочка с хроническим воспалением, отеком, очаговым отложением кристаллов холестерина, покрытая призматическим и переходным эпителием. Интерес представленного случая за-

Рис. 3. Макропрепарат: оболочка кисты с липидными включениями.
Fig. 3. Specimen: lipid envelope of the cyst.

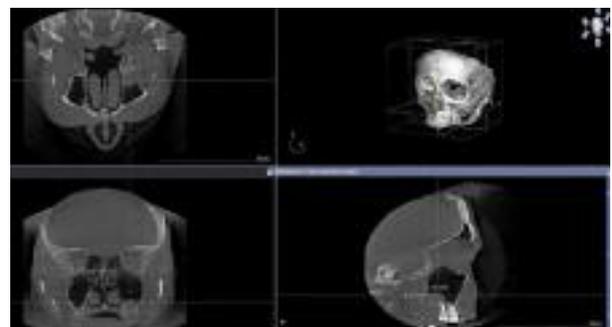


Рис. 4. Гистологический препарат фрагмента удаленного образования из левой верхнечелюстной пазухи: 1 – многоядный призматический реснитчатый эпителий; 2 – диффузная лимфо-плазматическая инфильтрация; 3 – полнокровные сосуды; 4 – отложение кристаллов холестерина.
Fig. 4. Histological examination of the specimen removed from the left maxillary sinus: 1 – stratified columnar ciliated epithelium; 2 – diffuse lymphoplasmacytic infiltrate; 3 – hyperemic vessels; 4 – deposited cholesterol crystals.



Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. 100.
Hematoxylin and eosin stain 100x

Рис. 5. КТ околоносовых пазух через 6 мес после операции.
Fig. 5. CT of the paranasal sinuses at 6 months after surgery.



ключается в том, что отсутствие клинической симптоматики и значимых рентгенологических изменений (размер кистоподобного образования в диаметре около 1 см) также не исключает необходимости проведения вмешательства.

Рис. 6. КТ околоносовых пазух: гомогенное затемнение округлой формы альвеолярной бухты левой верхнечелюстной пазухи.
Fig. 6. CT of the paranasal sinuses: rounded homogeneous opacity in the alveolar cavity of the left maxillary sinus.

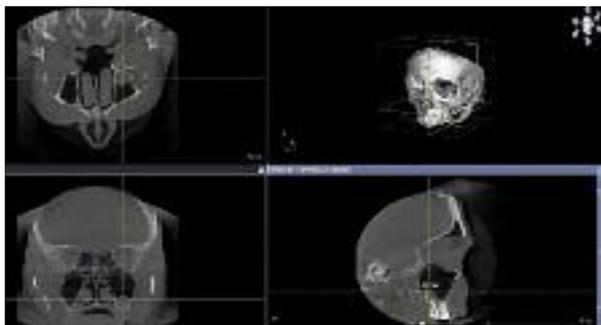
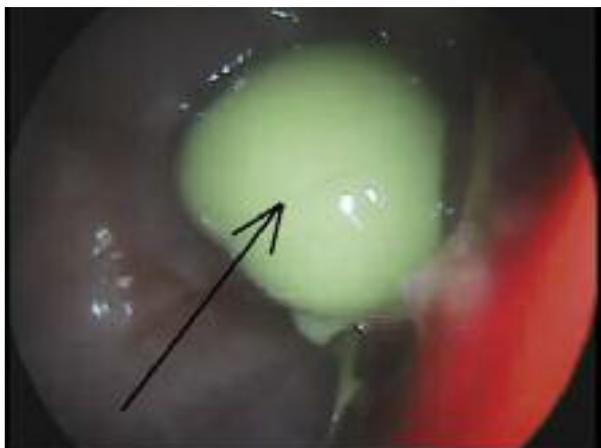


Рис. 7. Этап хирургического вмешательства: эндоскопическая картина кисты левой верхнечелюстной пазухи в области нижней стенки.
Fig. 7. Phase of the operation: endoscopic view shows cyst on the inferior wall of the left maxillary sinus.



Рис. 8. Этап хирургического вмешательства: эндоскопическая картина мукозного содержимого кисты левой верхнечелюстной пазухи.
Fig. 8. Phase of the operation: endoscopic view shows mucous cyst of the maxillary sinus.



Выводы

Выполнение КТ при патологии верхнечелюстной пазухи и верхней челюсти – диагностический метод выбора. При выполнении исследования часто выявляются бессимптомно протекающие кисты указанных областей.

Рис. 9. Этап хирургического вмешательства: удаление оболочек кистоподобного образования левой верхнечелюстной пазухи.
Fig. 9. Phase of the operation: removal of the maxillary cyst sac.



Не существует однозначного мнения о необходимости хирургического лечения бессимптомных кист максиллярного синуса и верхней челюсти. Необходимо ответственно подходить к решению вопроса о выполнении оперативного лечения, оценив все возможные риски.

Дифференциальная диагностика кист верхней челюсти и верхнечелюстной пазухи от других объемных образований указанной области должна складываться из клинических проявлений, данных лучевых методов исследования и динамического наблюдения. Единственным методом, позволяющим достоверно установить диагноз, является морфологическое исследование.

Эндоскопический эндоназальный способ лечения кист верхнечелюстной пазухи и верхней челюсти считается наиболее современным, малоинвазивным и радикальным методом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Кайзеров Е.В., Холин А.В., Чибисова М.А., Зубарева А.А. Дифференциальная клинко-рентгенологическая характеристика различных типов одонтогенных кист челюстно-лицевой области. Лучевая диагностика и терапия. 2018; 1: 11–23. DOI: 10.22328/2079-5343-2018-9-1-11-23 [Kaizerov E.V., Kholin A.V., Chibisova M.A., Zubareva A.A. Differential clinical-radiological characteristic of different types of odontogenic cysts of the maxillofacial region. Radiation diagnosis and therapy. 2018; 1: 11–23. DOI: 10.22328/2079-5343-2018-9-1-11-23 (in Russian).]
2. Карпищенко С.А., Аль-Акмар М.А., Иванов Ю.В. Диагностика и лечение одонтогенных кист верхней челюсти. Folia Otorhinolaryngol Pathol Respir 2009; 2 (15): 12–28. [Karpishchenko S.A., Al'-Akmar M.A., Ivanov Yu.V. Diagnosis and treatment of odontogenic cysts of the upper jaw. Folia Otorhinolaryngol Pathol Respir 2009; 2 (15): 12–28 (in Russian).]
3. Yoon-Sic Han. Postoperative maxillary cyst developing after sinus augmentation for dental implants: a case report. Implant dentistry 2018; 27 (2): 260–3.
4. Landsberg R, Warman M, Margilius A, Masalha M. The rationale for endoscopic inferior meatal antrostomy. ORL 2019; 81: 41–7. DOI: 10.1159/000496087
5. Zachariades N, Papanicolaou S, Triantafyllou D. Odontogenic keratocysts: Review of the literature and report of sixteen cases. Oral Maxillofac Surg 1985; 43: 177–82.
6. Шакирова А.Т. Сравнительная оценка лучевых методов диагностики одонтогенных кист верхней челюсти. Мед. визуализация. 2002; 1: 28–33. [Shakirova A.T. Comparative evaluation of radiation methods of diagnosis of odontogenic cysts of the upper jaw. Med. vizualizatsiia. 2002; 1: 28–33 (in Russian).]
7. Vaujat B et al. Silent sinus syndrome: a mechanical theory. Orbit 2006; 25: 145–8.
8. Бойко Н.В., Топоркова С.Ю. Частота бессимптомных кист верхнечелюстных пазух. Рос. ринология. 2014; 22 (1): 15–6.

- [Boiko N.V., Toporkova S.Iu. Chastota bessimtomnykh kist verkhnecheliustnykh pazukh. Ros. rino-logiia. 2014; 22 (1): 15–6 (in Russian).]
9. Калакуцкий Н.В., Тюрин А.Г., Журавлев И.В. Патоморфологические аспекты амелобластомы, ее диагностика и подход к лечению. Институт стоматологии. 2012; 1 (54): 56–7. [Kalakutskii N.V., Tiurin A.G., Zhuravlev I.V. Patomorfologicheskie aspekty ameloblastomy, ee diagnostika i podkhod k lecheniiu. Institut stomatologii. 2012; 1 (54): 56–7 (in Russian).]
10. Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Баранская С.В., Карпов А.А. Малоинвазивный доступ к верхнечелюстной пазухе: особенности послеоперационного периода. Folia Otorhinolaryngol Pathol Respir. 2018; 2 (24): 4–12. [Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Baranskaia S.V., Karpov A.A. Maloinvazivnyi dostup k verkhnecheliustnoi pazukhe: osobennosti posleoperatsionnogo perioda. Folia Otorhinolaryngol Pathol Respir. 2018; 2 (24): 4–12 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

Баранская Светлана Валерьевна – мл. науч. сотр., врач-оториноларинголог каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: sv-v-b@yandex.ru

Карпищенко Елена Сергеевна – клинический ординатор каф. стоматологии хирургической и ЧЛХ ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: eskstom@gmail.com

Sergei A. Karpishchenko – D. Sci. (Med.), Full Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

Svetlana V. Baranskaia – Res. Assist., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: sv-v-b@yandex.ru

Elena S. Karpishchenko – Clinical Resident; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. eskstom@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019

Аллергический ринит – актуальная проблема XXI века

М.Е.Дынева[✉], О.М.Курбачева

ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия

[✉]amanturliva.miramgul@mail.ru

Аннотация

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний верхних дыхательных путей во всем мире. Несмотря на успехи в понимании механизмов аллергического воспаления, симптомы АР в большинстве случаев не контролируются полностью с помощью современных методов лечения. АР – предвестник и предрасполагающий фактор развития других респираторных заболеваний, одним из которых является бронхиальная астма. Поэтому так важно вовремя диагностировать АР и подобрать наиболее эффективные и современные препараты, которые не только помогут контролировать течение АР, но и улучшат качество жизни пациентов. Интраназальные глюкокортикостероиды рекомендуются в качестве 1-й линии терапии для пациентов с разной степенью тяжести АР. Опыт применения интраназального флутиказона пропионата в России и за рубежом свидетельствует об эффективности данного препарата при лечении различных форм АР как в качестве монотерапии, так и в комбинации с антигистаминными препаратами, деконгестантами.

Ключевые слова: аллергический ринит, аллергия, бронхиальная астма, интраназальные глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Дынева М.Е., Курбачева О.М. Аллергический ринит – актуальная проблема XXI века. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 65–68. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190268

Review

Allergic rhinitis – the actual problem of the XXI century

Miramgul E. Dyneva[✉], Oksana M. Kurbacheva

National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia

[✉]amanturliva.miramgul@mail.ru

Abstract

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common chronic diseases of the upper respiratory tract throughout the world. Despite advances in understanding the mechanisms of allergic inflammation, the symptoms of AR in most cases are not completely controlled by modern methods of treatment. AR is a precursor and a predisposing factor for the development of other respiratory diseases, one of which is bronchial asthma. Therefore, it is important to diagnose AR in time and select the most effective and modern drugs that will not only help control the course of AR, but also improve the quality of life of patients. Intranasal glucocorticosteroids are recommended as first-line therapy for patients with varying severity of AR. The experience of using intranasal fluticasone propionate in Russia and abroad testifies to the effectiveness of this drug in the treatment of various forms of AR, both as mono-therapy and in combination with antihistamines and decongestants.

Key words: allergic rhinitis, allergy, bronchial asthma, intranasal glucocorticosteroids.

For citation: Dyneva M.E., Kurbacheva O.M. Allergic rhinitis – the actual problem of the XXI century. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 65–68. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190268

Введение

На сегодняшний день аллергические заболевания занимают ведущие позиции среди всех хронических заболеваний человека. В XXI в. распространенность аллергических заболеваний растет, влияя на качество жизни людей, а недостаточная терапия приводит к снижению работоспособности и успеваемости. Все перечисленное ставит эти патологии в ряд социально значимых болезней. Наибольший процент аллергических заболеваний приходится на заболевания верхних и нижних дыхательных путей.

Аллергический ринит (АР) является самым распространенным хроническим воспалительным заболеванием верхних дыхательных путей, которым в России, согласно международной статистике, страдает до 20% населения, и эти цифры постоянно растут и достигают почти 50% в некоторых популяциях [1, 2], по данным обращаемости – от 0,1 до 0,4% населения, а по данным исследований – от 7 до 12% [3, 4]. При этом статистические данные о заболеваемости АР не отражают истинной его распространенности, так как не учитывают огромное число лиц, не обращающихся к врачу, и пациентов, у которых АР не был диагностирован [5]. АР часто ассоциирован с другими коморбидными заболеваниями дыхательных путей. По данным различных эпидемиологических исследований более чем 85% больных бронхиальной астмой (БА) страдают АР, а у 10–40% пациентов с АР диагностируют БА, а это говорит о том, что АР – это фактор риска для развития БА [6].

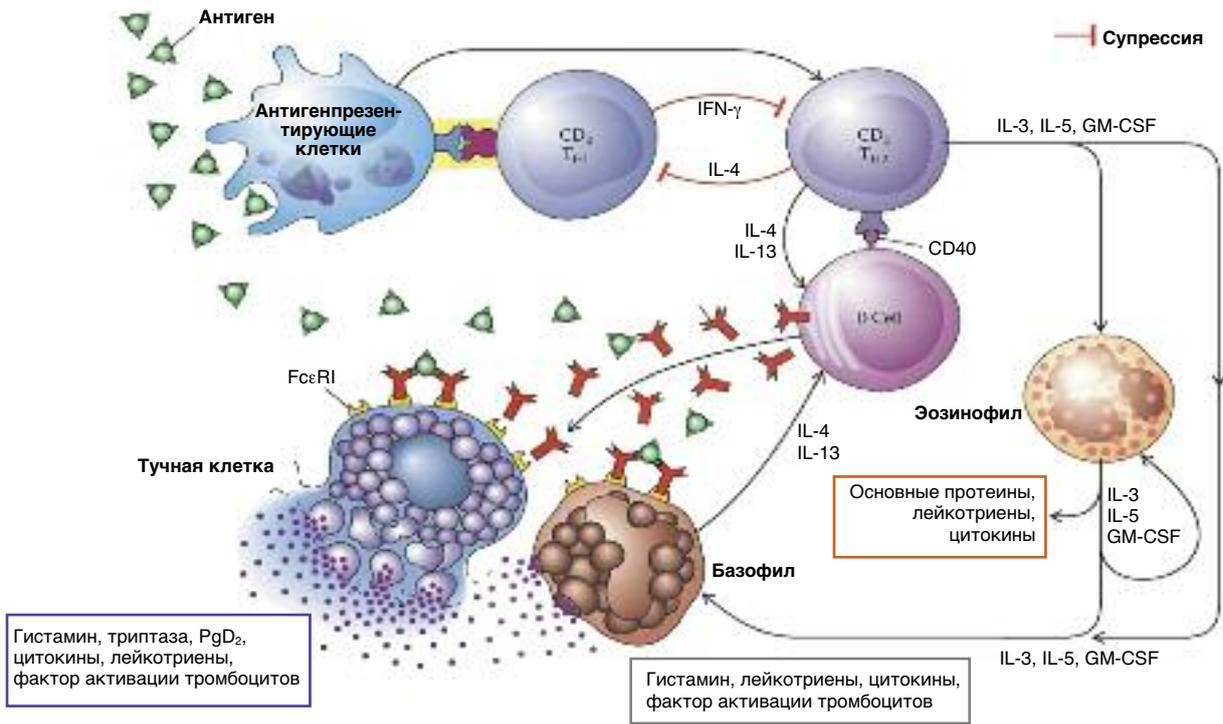
Несмотря на то что активно ведутся диагностика и выявление АР, существует серьезная проблема бесконтрольного и хаотичного лечения пациентов. В результате многие из них прибегают к безрецептурным лекарствам, которые они принимают в большом количестве для облегчения симптомов, часто самостоятельно лечатся месяцами или

даже годами, прежде чем обратиться за помощью к специалисту. Однако почти 1/3 пациентов отметили неэффективность проводимого лечения. Врачи также переоценивают подобранный режим приема лекарств, не учитывая особенности каждого пациента. На самом деле, неудовлетворенность больных лечением довольно распространена, 80% пациентов с аллергией указывают на то, что они иногда (36%) или часто (44%) чувствовали себя уставшими, тогда как почти 2/3 чувствовали себя несчастными и/или раздражительными во время сезона аллергии [7]. При обследовании 2500 лиц с АР выявлено, что почти 1/2 пациентов считают неадекватным подобранное лечение, побудившее их искать альтернативные методы терапии, или просто прекратили прием препаратов. Еще одно исследование 510 пациентов с аллергией показало, что больные пытались лечить АР несколькими препаратами одновременно (пероральные антигистаминные препараты и назальные кортикостероиды): 65% пациентов принимали 6 или более препаратов, 23% – 10 препаратов [8]. В России проведен ретроспективный анализ в ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"», который показал, что пациенты со временем адаптировались к проявлениям АР, также часто проявления АР расценивают как «простудные» и бесконтрольно используют сосудосуживающие капли [5]. Эти данные подтверждают, что необходимо тщательнее диагностировать АР, подбирать адекватное лечение и режим приема препаратов для каждого пациента индивидуально.

Особенности механизмов патогенеза АР

АР – это хроническое заболевание верхних дыхательных путей, где иммуноглобулин (Ig)E-опосредованный воспалительный процесс, затрагивающий слизистую оболочку полости носа, вызван причинно-значимыми аллергенами:

Механизмы патогенеза АР (адаптировано с дополнениями из: <http://what-when-how.com/acp-medicine/allergic-response-part-1/>). Pathogenesis of allergic rhinitis (adapted with additions from: <http://what-when-how.com/acp-medicine/allergic-response-part-1/>).



Примечание. IFN – интерферон, IL – интерлейкин, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, Pgd₂ – простагландин D₂.

пыльцой растений, спорами низших грибов, частями насекомых, эпидермисом животных, клещами домашней пыли и др. Аллергический ответ включает в себя 2 фазы – раннюю и позднюю. При первичном контакте образовавшиеся IgE в дальнейшем фиксируются на тучных клетках, связываясь с ними через Fc-рецепторы. Рецепторы тучных клеток, особенно FcεRI, не только высокоаффинны к IgE, но и защищают их от разрушения. В результате этого взаимодействия происходит дегрануляция тучных клеток с выделением гистамина, протеаз, тромбоксана, лейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTB₄), простагландина D₂, а также других провоспалительных цитокинов. Эти медиаторы отвечают за раннюю фазу аллергической реакции, которая развивается в течение нескольких минут после воздействия аллергена и вызывает соответствующие симптомы [чиханье, заложенность носа (зуд в полости носа), ринорея, зуд в глазах]. В свою очередь, медиаторы способствуют привлечению, дифференцировке и активации других воспалительных клеток – эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов – в слизистую оболочку полости носа (см. рисунок). Эти клетки секретируют большое количество медиаторов воспаления, которые инициируют позднюю фазу через несколько часов после контакта с аллергеном. Поздняя фаза характеризуется хроническим воспалением, включает симптомы ранней фазы, одним из которых в первую очередь является заложенность носа вследствие отека слизистой оболочки. Данные симптомы начинаются через 6–12 ч после контакта с аллергеном, достигая пика через 12–24 ч [9–11].

Таким образом, АР представляет собой взаимоотношение определенных клеточных и молекулярных механизмов, обеспечивающих готовность барьерных систем покровных тканей и гистогематических барьеров к восприятию аллергенов и организации аллерген-специфического воспаления. Изучение патофизиологии аллергического воспаления при АР определяет новые терапевтические цели, но разработка эффективных и новых методов лечения всегда остается сложной задачей.

Классификация АР

АР классифицируют по форме, характеру и тяжести течения и стадии заболевания. Различают сезонный (наблюдается у пациентов с чувствительностью к пыльцевым и грибковым аллергенам) и круглогодичный (встречается у пациентов с чувствительностью к бытовым, эпидермальным, плесневым, профессиональным аллергенам) АР. По характеру течения АР может быть интермиттирующим (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году) или персистирующим (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 нед в году). Течение АР может быть легким (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон), средней тяжести и тяжелым, для которых свойственно наличие по крайней мере одного из следующих признаков: расстройства сна, нарушения повседневной активности, профессиональной деятельности или учебы, невозможности занятий спортом и нормального отдыха (см. таблицу). В течении АР выделяют 2 стадии – обострения и ремиссии [3, 11, 12].

Варианты лечения АР

В мире на сегодняшний день существуют различные методы лечения АР: антигистаминные препараты, интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС), антилейкотриеновые препараты и аллерген-специфическая иммунотерапия, которые используются как в качестве монотерапии, так и комбинируются между собой. Но необходимо отметить, что пациент должен своевременно обратиться к специалисту в данной области (врач аллерголог-иммунолог) или же должен быть направлен врачами других специальностей. В последующем врачу необходимо собрать подробный аллергологический анамнез пациента, на этом и будут в дальнейшем основываться выбор того или иного метода лечения, режима дозирования и кратность приема препарата.

Наиболее популярными и востребованными у пациентов являются именно ИНГКС (топические), которые имеют до-

Взаимоотношение между симптомами и их частотой/тяжестью [11] Relationship between symptoms and their frequency/severity [11]		
Частота	Интермиттирующая ≤4 дней/нед Или ≤4 нед	Персистирующая >4 дней/нед И >4 нед
Тяжесть	Легкая Нормальный сон Нет нарушений в повседневной деятельности Не влияет на работу и обучение Симптомы не сильно выражены	Средняя/тяжелая Нарушение сна Нарушение в повседневной деятельности Влияет на работу и обучение Выраженные симптомы
← СИМПТОМЫ		

статочный спектр выбора, различаются между собой и по принадлежности к тому или иному классу, и по силе своего противовоспалительного действия.

ИНГКС – препараты выбора в лечении АР. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что глюкокортикостероиды (ГКС) воздействуют практически на все звенья патогенеза АР. Если мы рассмотрим более подробно механизмы действия ИНГКС, то увидим, что они связываются с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами и вызывают трансактивацию и трансрепрессию через активацию рецепторного комплекса с последующим увеличением экспрессии противовоспалительных белков, таких как митогенактивируемая протеинкиназа – фосфатаза-1, которая ингибирует митоген-активируемые сигнальные пути протеинкиназ [13]. ГКС тормозят синтез целого ряда цитокинов: интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, фактора некроза опухоли α и др. На клеточном уровне ГКС уменьшают количество тучных клеток, базофилов и выделяемых ими медиаторов, а также содержание эозинофилов и их продуктов в слизистой оболочке полости носа. ГКС также влияют на процесс апоптоза, снижая продолжительность жизни эозинофилов; уменьшают количество клеток Лангерганса и угнетают захват и транспортировку антигенов этими клетками; снижают содержание Т-лимфоцитов в эпителии; ингибируют продукцию лейкотриенов и IgE в слизистой оболочке. Таким образом, сосудистая экссудация при аллергической реакции, например, уже значительно снижается через 5–10 мин после применения ИНГКС, а аллергениндуцированная экспрессия молекулы адгезии (Е-селектин) значительно ингибируется через 30 мин. Что касается клинической эффективности, ГКС могут эффективно улучшать назальные симптомы, в том числе трудно поддающиеся лечению носовую обструкцию и снижение обоняния. Эти препараты, как правило, хорошо переносятся, но могут иметь местные побочные эффекты, такие как носовое кровотечение, сухость в полости носа и раздражение в горле. По сравнению с антигистаминными препаратами, ГКС показывают максимальную эффективность после приема в течение 1–3 нед [14]. Поэтому терапия должна быть начата как можно раньше и применяться регулярно. Пациенту необходимо говорить, что данные препараты не следует принимать «по потребности».

Преимуществом ИНГКС перед пероральными является минимальный риск системных нежелательных явлений при создании адекватных концентраций лекарства в слизистой оболочке носа, позволяющих контролировать симптомы АР.

Флутиказона пропионат

В эпоху развивающейся медицины топические ГКС постоянно совершенствуются, также появляются различные комбинации ИНГКС с другими лекарственными средствами, в частности с антигистаминными препаратами и деконгестантами. Исследования показывают, что около 40% пациентов используют несколько препаратов одновременно для лечения АР, потому что их симптомы недостаточно контролируются одним препаратом [15, 16]. При АР остается актуальным ИНГКС – флутиказона пропионат (ФП),

который впервые был применен в форме назального спрея в большинстве европейских стран с 1990 г. для лечения сезонного и круглогодичного АР [17]. Пропорция пациентов с полным/почти полным облегчением симптомов при использовании ФП была также значительно выше, и в целом он хорошо переносился. P.Ratner и соавт. исследовали эффективность и влияние на качество жизни ФП и лоратадина отдельно и в комбинации для лечения сезонного АР [18]. При сравнении полученных результатов показано, что ФП в комбинации с лоратадином и ФП в качестве монотерапии сопоставимы по эффективности. Также проводились исследования комбинации ФП и деконгестанта (оксиметазолин), S.Vaidyanathan и соавт. обнаружили, что индуцированная оксиметазолином тахифилаксия и заложенность носа, которая возвращалась после прекращения действия оксиметазолина, устранялись ФП, но дополнительные исследования для выяснения эффективности данной комбинации не проводились [19].

В России также выполнено проспективное открытое несравнительное многоцентровое исследование с участием 50 пациентов, страдающих сезонным (25 человек) и круглогодичным (25 человек) АР среднего и тяжелого течения в стадии обострения с сенсibilизацией к пыльцевым или бытовым аллергенам. На фоне терапии ФП отмечено достоверное ($p < 0,001$) уменьшение ринореи, чиханья, зуда, заложенности носа и стекания слизи по задней стенке глотки. Улучшение состояния отмечалось уже к концу 1-й недели приема ФП, и данная тенденция сохранялась в течение 4 нед наблюдения. Следует отметить, что применение ФП способствовало уменьшению выраженности глазных симптомов у пациентов, страдающих аллергическим конъюнктивитом. Назначение ФП приводило к нормализации сна и восстановлению работоспособности, улучшая качество жизни пациентов [14].

На сегодняшний день существует большое количество комбинаций ФП с другими препаратами, но благодаря выраженному противовоспалительному действию ФП в качестве монотерапии остается широко востребованным лекарственным средством, демонстрирующим высокую эффективность в сочетании с более благоприятным по сравнению с комбинациями профилем безопасности при лечении АР.

Фликсоназе (ФП) является одним из представителей монотерапии ИНГКС, который позволяет контролировать симптомы АР в течение 24 ч. Препарат показан для лечения всех форм АР как у взрослых, так и у детей в возрасте от 4 лет благодаря выраженному противовоспалительному, проглагоотечному и противоаллергическому действию. Фликсоназе уменьшает зуд в носу, чиханье, выделения и заложенность носа, ощущение давления в области околоносовых пазух, а также облегчает глазные симптомы, связанные с АР. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч после однократного применения. Фармакологическое действие препарата направлено в первую очередь на уменьшение выработки медиаторов воспаления и ряда биологически активных веществ (гистамин, простагландин, лейкотриены и др.) во время ранней и поздней фазы аллергической реакции. В 2006 г. [20] была опубликована статья, посвященная

изучению показателей местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей у больных с круглогодичным АР при длительной терапии топическим глюкокортикоидом – Фликсоназе. В период стойкой ремиссии при лечении Фликсоназе отмечалось повышение интерферона γ , что, возможно, обусловлено переключением местного иммунного ответа на Th1, способствуя уменьшению IgE-опосредованного воспаления. Также наблюдалось снижение провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли α . Длительная терапия Фликсоназе способствовала устойчивой ремиссии клинических проявлений круглогодичного АР, привела к существенному улучшению показателей местного иммунитета.

Таким образом, длительный опыт применения ФП во всем мире свидетельствует о том, что препарат хорошо контролирует назофарингеальные симптомы АР, способствует уменьшению выраженности глазных симптомов при сопутствующем аллергическом конъюнктивите и приводит к улучшению качества жизни. ФП – один из самых безопасных и эффективных ИНГКС, что является важным критерием в выборе лечения не только врачом, но и пациентом.

Заключение

АР оказывает значительное влияние на здоровье и качество жизни пациента, ложась существенной экономической нагрузкой на общество. Очень важно правильно и вовремя диагностировать АР, назначить соответствующее лечение. Перед врачом встает сложный вопрос в выборе необходимых препаратов и их комбинаций. Несмотря на насыщенный рынок лекарств, трудно выбрать те лекарственные вещества, которые будут более эффективными. Пациент часто сам решает, что и как ему принимать, поэтому еще одной целью становится объяснение больному необходимости следования рекомендациям. В настоящее время ФП является самым доступным для безрецептурного отпуска, обладающим благоприятным профилем безопасности препаратом с противоаллергическим, противовоспалительным и противоотечным действием, что помогает при лечении сложных фенотипов АР. В конечном итоге ответ на лечение будет наиболее эффективным, когда лекарства подобраны индивидуально для каждого пациента. Изучение патогенеза и биомаркеров воспаления при АР приведут в будущем к созданию новых методов лечения – таргетной медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Katelaris CH, Lee BW, Potter PC et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exper Allergy* 2011; 42: 186–207. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x

2. Cong Li, Shen Y, Wang J et al. Increased Expression of IL-1R8 and a Possible Immunomodulatory role of its ligand IL-37 in allergic rhinitis patients. *Int Immunopharmacol* 2018; 60 (1): 152–9. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.04.002
3. Курбачева О.М., Польнер С.А., Смирнов Д.С. Аллергический Ринит. *Мед. совет.* 2015; 3: 84–91. [Kurbacheva O.M., Pol'ner S.A., Smirnov D.S. Allergicheskii Rinit. *Med. sovet.* 2015; 3: 84–91 (in Russian).]
4. Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия. *Рос. аллергологический журн.* 2004; 2: 32–8. [Kurbacheva O.M. Allergen-spetsificheskaja immunoterapija. *Ros. allergologicheskii zhurn.* 2004; 2: 32–8 (in Russian).]
5. Павлова К.С. Новые возможности терапии аллергического ринита. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2009; 3: 34–8. [Pavlova K.S. Novye vozmozhnosti terapii allergicheskogo rinita. *Atmosfera. Pul'monologija i allergologija.* 2009; 3: 34–8 (in Russian).]
6. Чичкова Н. Бронхиальная астма и полипозный риносинусит: особенности клинического течения и тактика ведения больных. *Астма и аллергия.* 2015; 1: 19–22. [Chichkova N. Bronkhial'naja astma i polipoznyi rinosinusit: osobennosti klinicheskogo techenija i taktika vedenija bol'nykh. *Astma i allergija.* 2015; 1: 19–22 (in Russian).]
7. Allergies in America: A landmark survey of nasal allergy sufferers. Executive summary. Available online at [http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/Allergies%20in%20America%20\(AIA\)%20-%20Adult%20Executive%20Summary.pdf](http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/Allergies%20in%20America%20(AIA)%20-%20Adult%20Executive%20Summary.pdf)
8. Greiwe JC, Bernstein JA. Combination Therapy in Allergic Rhinitis: What Works and What Does Not Work. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30 (6): 391–6. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4391
9. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008; 63: 1292–300. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01750.x
10. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (Suppl.): 103–S115.
11. Russell MJ, Pharm D, Dolen WK. Management of Allergic Rhinitis: A Review for the Community Pharmacist. *Clin Ther, Elsevier HS J* 2017; 39 (12): 1–10. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.10.006
12. Wheatley LM, Toggias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *New Engl J Med* 2015; 372 (5): 456–63.
13. Ludger K, Annette S, Sven B. Current therapeutical strategies for allergic rhinitis. *Current Therapeutical Strategies for Allergic Rhinitis. Exp Opin Pharmacother* 2018; 1–7. DOI: 10.1080/14656566.2018.1543401
14. Егорова О.А. Интраназальный глюкокортикостероид флутиказона пропионат (Назарел) в лечении аллергического ринита. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2010; 1: 40–4. [Egorova O.A. Intranasal'nyi gliukokortikosteroid flutikazona propionat (Nazarel) v lechenii allergicheskogo rinita. *Atmosfera. Pul'monologija i allergologija.* 2010; 1: 40–4 (in Russian).]
15. 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. DOI:10.1111/j.1398-9995.2007.01549.x
16. Dalal AA, Stanford R, Henry H et al. Economic burden of rhinitis in managed care: a retrospective claims data analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101 (1): 23–9. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60830-7
17. Mugaunurath CS, Curry AL, Schindzielorz AH. Causality Assessment of Olfactory and Gustatory Dysfunction Associated with Intranasal Fluticasone Propionate: Application of the Bradford Hill Criteria. *Adv Ther* 2018; 35 (2): 173–90. DOI: 10.1007/s12325-018-0665-5
18. Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Fam Pract* 1998; 47: 118–25.
19. Vaidyanathan S, Williamson P, Clearie K et al. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 19–24.
20. Косьякова Н.И., Лагина А.А., Андреева Л.А. и др. Влияние назального спрея флутиказона на показатели местного иммунитета у пациентов с аллергическим ринитом. *Педиатрич. фармакология.* 2006; 1: 72–4. [Kosjakova N.I., Liagina A.A., Andreeva L.A. et al. Vlianie nazal'nogo spreja flutikazona na pokazateli mestnogo immuniteta u patsientov s allergicheskim rinitom. *Pediatrich. farmakologija.* 2006; 1: 72–4 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дынева Мирангуль Есенгельдыевна – аспирант 2-го года, ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"». E-mail: amanturilva.miramgul@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>

Курбачева Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"». E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Miramgul E. Dyneva – Graduate Student, National Research Center – Institute of Immunology. E-mail: amanturilva.miramgul@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>

Oksana M. Kurbacheva – D. Sci. (Med.), Full. Prof., National Research Center – Institute of Immunology. E-mail: kurbacheva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019

Современные аспекты лечения аллергического ринита

С.А.Карпищенко[✉], О.М.Колесникова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

[✉]karpishchenkos@mail.ru

Аннотация

Аллергический ринит (АР) – широко распространенное заболевание, его встречаемость наблюдается от 17 до 40% населения разных стран. АР негативно влияет на качество жизни пациентов и часто ассоциируется с астмой. Современная стратегия лечения АР основана на 3 принципах: устранения контакта с аллергеном, фармакотерапии и иммунотерапии. Антигистаминные препараты II поколения как представители фармакотерапии применяются на всех ступенях лечения АР из-за своей высокой терапевтической эффективности и оказывают не только противоаллергическое, но и противовоспалительное действие. В статье сделан сравнительный обзор эффективности антигистаминных препаратов II поколения между собой и в сравнении с антилейкотриеновыми препаратами. Несмотря на наличие эффективных лекарств для лечения АР, существует доля пациентов, на которых терапия не оказывает должного действия. В настоящее время идут поиски новых препаратов и/или способов доставки «старых» лекарств, которые бы обеспечили улучшение клинического течения АР. На первый взгляд, интраназальное введение препаратов сочетает в себе хороший профиль безопасности с эффективностью. Однако в контексте «точной медицины» после определения молекулярной мишени один препарат может оказывать влияние на большее число заболеваний или симптомов одного заболевания. С этой точки зрения предпочтительнее использовать один системный препарат для купирования многообразий аллергической реакции.

Ключевые слова: аллергический ринит, антигистаминные препараты, эбастин, стандарты.

Для цитирования: Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Современные аспекты лечения аллергического ринита. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 70–74. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190271

Review

New aspects of allergic rhinitis treatment

Sergei A. Karpishchenko[✉], Olga M. Kolesnikova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

[✉]karpishchenkos@mail.ru

Abstract

Allergic rhinitis is a worldwide disease, which occurred from 17% to 40% of the population in different countries. Allergic rhinitis affects negative on the quality of patient's life and is often associated with asthma. Modern strategy for the treatment of allergic rhinitis based on three principles: the elimination of contact with the allergic agent, pharmacotherapy and immunotherapy. The second generation of the antihistamines drugs, as a representative of pharmacotherapy, are used at all stages of the allergic rhinitis treatment due to their high therapeutic efficacy and have not only anti-allergic, but also anti-inflammatory effect. In this article provides a comparative review of the effectiveness of second-generation antihistamines drugs among themselves and in comparison with antileukotriene medications. Although the availability of effective drugs for allergic rhinitis treatment, there is some kind of patients who had no effect from drugs. At the recent time, there are some searches for a new drugs and / or delivery methods for "known" drugs that would improve allergic rhinitis treatment. At first sight, intranasal using of drugs combines a good safety with high efficiency. However, after determining the molecular goal, one drug can affect a greater number of diseases or symptoms. From this point of view, it is preferable to use one systemic drug for stopping the variations of an allergic reaction.

Key words: allergic rhinitis, antihistamines, ebastine, standards.

For citation: Karpishchenko S.A., Kolesnikova O.M. New aspects of allergic rhinitis treatment. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 70–74. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190271

Аллергический ринит (АР) представляет собой ряд клинических симптомов, вызванных развитием IgE-опосредованной воспалительной реакции слизистой оболочки полости носа. Это заболевание встречается примерно у 17–29% жителей Европы [1]. Согласно информации Всемирной организации здравоохранения, у 40% населения Германии встречаются симптомы аллергии, в Дании и Канаде аллергия наблюдается у 30% населения. По данным Института иммунологии Российской Федерации, различные формы аллергии присутствуют у 17–30% жителей России [2]. АР часто ассоциируется с астмой [3], оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов [4].

С проявлениями «аллергии» врачи, целители, знахари столкнулись много веков назад. Гиппократ в V в. уже описывал «странные» кожные реакции и реакцию желудочно-кишечного тракта у некоторых людей в ответ на прием определенной пищи. Арабский медик Авиценна только спустя тысячелетие открыл «весенний насморк», который появлялся в период цветения растений. Лечил он данную болезнь мумие, принимая его внутрь или намазывая нос. Однако термин «аллергия» появился только в начале XX в., в 1906 г., когда австрийский врач Клеманс заметил необычные реакции у некоторых детей на введение противодифтерийной сыворотки и назвал это явление «аллергией» (от греч. allos – другой и ergia – способность к действию) [5]. Главный медиатор аллергических заболеваний – гистамин, был открыт в 1910 г., с этого периода начались

работы по созданию лекарственных препаратов против аллергии. Только в 1936 г. были открыты антигистаминные препараты (АГП) I поколения. Первые представители АГП были слишком токсичны и имели выраженные побочные эффекты. Главным недостатком, в ряде случаев, применения АГП I поколения является развитие седативного эффекта, рассеянность внимания, вялость, сухость во рту, задержка мочеиспускания, тахикардия. В 1980-е годы были синтезированы АГП II поколения, а затем и АГП III поколения, которые обладают некоторым преимуществом перед препаратами I поколения: практически не оказывают влияния на центральную нервную систему, вызывая седативный эффект; действие препарата достигает 24 ч, не вызывая привыкания при длительном применении.

С расширением понимания механизмов развития аллергического воспаления в арсенале противоаллергических средств появляются новые препараты. В настоящее время лечение АР включает в себя сочетание различных стратегий, начиная от избегания контактов с аллергеном, иммунотерапию, АГП, кортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), назначение кромонов.

Несмотря на наличие устоявшихся эффективных терапевтических стратегий по лечению АР, существует доля пациентов, на которых терапия не оказывает должного действия. Это связано с развитием ряда побочных эффектов от терапии, плохой приверженности пациента лече-

нию, но и от незнания или недопонимания лечащим врачом современных рекомендаций по лечению АР [6].

В работе G.Сanonica и соавт., были проанализированы ответы опросников врачей и фармацевтов, которые лечили пациентов с АР [7]. В анкетах были вопросы, касающиеся диагностики и лечения АР. Выявлено, что 68% пациентов с АР лечатся у врачей общей практики. Три наиболее часто встречаемых симптома у больных с АР, на которые ориентировались врачи общей практики, были ринорея в 64%, чиханье в 57%, затруднение носового дыхания в 49%. Фармацевты, рекомендуя те или иные препараты от аллергии, основывались на симптомах со стороны глаз (слезотечение, гиперемию конъюнктивы), которые наблюдали у 54% пациентов с симптомами аллергии. Врачи общей практики оценивали негативное влияние симптомов АР на повседневную жизнь у 62% пациентов. Почти 1/2 врачей общей практики (49%) и 87% фармацевтов не знали рекомендации по лечению АР, изложенные в национальных руководствах и ARIA (Аллергический ринит и его влияние на астму). Наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения пациентов с АР врачами общей практики были мометазона фуроат, дезлоратадин и эбастин, в 21% рекомендовалось гомеопатическое лечение. При среднетяжелых и тяжелых формах АР врачи общей практики назначали монотерапию АГП в 37% случаев и не меняли терапию в течение всего периода лечения в 78% случаев. Фармацевты рекомендовали АГП для 56% покупателей, которые обращались за советом, и назальные деконгестанты – для 21%. Симптомы АР оценивали как негативно влияющие на повседневную жизнь 57% пациентов. Пациенты с АР в 55% случаях сообщили об использовании нескольких методов лечения, а 43% не были удовлетворены или слабо довольны эффектом от лечения; 45% опрошенных пациентов с АР надеялись на значительное уменьшение симптомов от рекомендованного лечения, в то время как 22% – на окончательное излечение. Многие пациенты с АР (61%) были обеспокоены своим здоровьем и возможностью ухудшения симптомов.

Таким образом, несмотря на широко известное заболевание АР, осведомленность пациентов, фармацевтов и врачей о принципах терапии и существовании новых методов лечения должна поддерживаться различными видами средств массовой информации.

Современная стратегия лечения АР основана на 3 принципах [1]:

- 1) устранения контакта с аллергеном;
- 2) фармакотерапии;
- 3) иммунотерапии.

Первым шагом при лечении пациентов с АР является исключение воздействия аллергенов и других пусковых факторов. Тем не менее полная экологическая изоляция или предотвращение контакта с аллергенами не всегда возможны.

Создание механического барьера для слизистой оболочки полости носа может помочь избежать или уменьшить контакт с аллергеном. Применение интраназального порошка целлюлозы создает непроницаемый барьер, который препятствует связыванию аллергенов с клетками слизистой оболочки, тем самым предотвращая высвобождение vasoактивных веществ из клеток слизистой оболочки и последующие иммунологические реакции. В ряде работ по оценке эффективности назального порошка целлюлозы в сравнении с интраназальным глюкокортикостероидом (инГКС) обнаружено, что первый устранял не только симптомы со стороны носа, но и со стороны глаз, уменьшая слезотечение и гиперемию, в то время как инГКС не оказывал влияния на глазные симптомы. Орошения полости носа изотоническими растворами «смывают» аллергены со слизистой оболочки полости носа, предотвращая развитие тяжелой аллергической реакции.

Принципы фармакотерапии АР на основании рекомендаций ARIA-2016 [8] Principles of pharmacotherapy allergic rhinitis based on the ARIA-2016 guidelines [8]			
Фармакотерапия			
Базисная терапия			
1-я ступень (выбрать 1)	2-я ступень (выбрать 1)	3-я ступень (комбинация с ИНГКС 1 или несколько)	4-я ступень (специализированная помощь)
АГП II поколения перорально Интраназальный АГП II Интраназальные кромоны АЛТР	инГКС (предпочтительно) Интраназальный АГП II АГП II перорально АЛТР	Интраназальный АГП II АГП II перорально АЛТР	Рассмотреть терапию омализумабом тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Терапия «по потребности»			
Деконгестанты (пероральные или назальные) короткими курсами Антихолинергические средства		Пероральные глюкокортикостероиды	
До перехода на следующую ступень пересмотреть диагноз и/или приверженность лечению, коморбидные состояния или анатомические особенности			

Принципы фармакотерапии определяются видом ринита (интермиттирующий, персистирующий), его тяжестью, а у детей еще и возрастными особенностями. В ARIA-2016 отдельно оговаривается, что представленные рекомендации адресованы преимущественно больным со среднетяжелым/тяжелым АР.

АГП II поколения применяются на всех ступенях лечения АР, из-за своей высокой терапевтической эффективности оказывают не только противоаллергическое, но и противовоспалительное действие. Ряд авторов рассматривают АГП как лечение 1-й линии [9, 10].

Несмотря на четкие рекомендации о лечении АР АГП II поколения, существует ряд врачей, которые назначают АГП I поколения, оказывающие противоаллергический эффект, не уступающий АГП II поколения, но имеющие ряд побочных эффектов, зачастую несовместимых с повседневной деятельностью. В литературе описаны случаи передозировки АГП преимущественно I поколения. АГП II поколения за счет своей низкой растворимости в липидах не проникают через гематоэнцефалический барьер, практически не оказывают седативного эффекта. Риск передозировки АГП II поколения сведен к минимуму, но может быть связан с развитием таких побочных реакций, как тахикардия, головная боль, головокружение, олигурия и расстройства желудочно-кишечного тракта [11]. Эти симптомы объясняются тем фактом, что АГП II поколения метаболизируются в печени цитохромом P450. Побочные эффекты от приема АГП II поколения могут развиваться по двум сценариям: от передозировки, когда в крови может повышаться концентрация терфенадина и при совместном приеме с препаратами, которые способны ингибировать цитохром P450 (например, эритромицин и кетоконазол). Из АГП II поколения фексофенадин и эбастин не оказывают седативного эффекта даже при дозировках, превышающих рекомендуемые. Лоратадин и дезлоратадин не являются седативными в рекомендуемых дозах, но могут вызывать седативный эффект в более высоких дозах. Цетиризин и левоцетиризин имеют больший седативный потенциал, чем другие АГП II поколения [12]. Одним из современных АГП II поколения является эбастин: практически лишен влияния на холинорецепторы, не оказывает влияния на изменение артериального давления, не меняет частоту сокращений сердца и не сказывается на слюноотделении. Применение эбастина в дозировке 10 мг обладает меньшим терапевтическим эффектом, чем цетиризин и терфенадин [13], и большей эффективностью, чем фексофенадин и лоратадин. Таблетка эбастина 20 мг оказывает более высокую эффективность по сравнению с цетиризином (10 мг) или лоратадином (10 мг) [14]. A. Moss и соавт. не показали клинически значимых влияний на интервал QT на электрокардиографии при использовании рекомендуемой дозы эбастина 10 и 20 мг/сут у взрослых. Кроме

того, при совместном использовании эбастина в терапевтических дозах с кетоконазолом или эритромицином клинически значимого влияния на интервал QT на электрокардиографии выявлено не было [15]. Клинически значимых изменений и развития побочных эффектов не наблюдалось и при превышении дозировки эбастина в 3 раза (60 мг/сут) при 7-дневном и разовом приеме эбастина 100 мг [16]. Препараты эбастина рекомендуется назначать с 12 лет, однако эффективность и безопасность этого средства не были изучены в многоцентровых исследованиях с участием детей младше 12 лет. L. Pесогаго и соавт. наблюдали ребенка в возрасте 3 года 8 мес, 14,5 кг, который однократно проглотил дозу эбастина 60 мг. У малыша после проглатывания 6 таблеток эбастина 10 мг мать отмечала только сонливость в течение 20 мин, после чего ребенок был без признаков вялости, усталости. За время наблюдения за ребенком у него не выявлено каких-либо неврологических, кардиореспираторных и гастроэнтерологических симптомов [17].

В настоящее время для лечения АР широко используется препарат ЭСПА-БАСТИН®, содержащий в качестве действующего вещества эбастин. Данный препарат выпускается в двух дозировках – 10 и 20 мг. Взрослым и детям старше 12 лет рекомендуется начинать терапию с дозы 10 мг/сут, назначая препарат ЭСПА-БАСТИН® 10 мг по 1 таблетке в сутки. При недостаточной эффективности рекомендуется использовать двойную дозу, т.е. препарат ЭСПА-БАСТИН®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг по 1 таблетке в сутки (20 мг/сут). Прием ЭСПА-БАСТИНА совместим с теофилином, непрямые антикоагулянтами, циметидином, диазепамом, этанолом и этанолсодержащими препаратами. В терапевтических дозах не влияет на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами.

Для лечения АР помимо АГП широко используются инГКС: мометазона фураат, будесонид, беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат. Гидрокортизон, преднизолон и дексаметазон не должны применяться интраназально, так как для них характерна очень высокая биодоступность, что может вызвать при длительной терапии характерные для системной глюкокортикоидной терапии побочные явления. Назальные глюкокортикостероиды оказывают десенсибилизирующее и противовоспалительное действие – уменьшают секрецию желез слизистой оболочки, тканевой отек, снижают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям, т.е. воздействуют и на неспецифическую назальную гиперреактивность. Интраназальная глюкокортикостероидная терапия широко применяется для лечения АР, идиопатических ринитов и полипов полости носа, иногда в дополнение с краткими курсами системной глюкокортикоидной терапии. Назальные глюкокортикостероиды плохо растворимы в небольшом

объеме назальной жидкости, что приводит к отсроченному началу их действия. При назальном применении глюкокортикостероидов их нахождение в полости носа составляет около 15 мин [18], далее часть дозировки оседает в глотке, проглатывается и всасывается в кишечнике (более 50% от введенной дозы), часть всасывается в кровь со слизистой оболочки носа. Важной фармакокинетической характеристикой топических стероидов является биодоступность при интраназальном приеме. Эти показатели во многом определяют терапевтический индекс глюкокортикостероидов, т.е. отношение их местной противовоспалительной активности и возможного системного действия. Современные препараты этой группы (флутиказон и мометазон) имеют самую низкую биодоступность, которая составляет менее 2% и менее 0,1% соответственно.

Иногда на фоне течения круглогодичного АР происходит инфицирование риновирусом, что зачастую воспринимается пациентами как обострение АР. Под действием риновируса на слизистую оболочку полости носа у аллергиков наблюдается повышение выработки специфических IgE, что усиливает аллергическое воспаление [19]. Такой группе пациентов начинать лечение обострения АР целесообразно с АГП, так как инГКС, согласно инструкции, не показаны при острой вирусной инфекции.

Назальные кромоны не назначаются для снятия симптомов АР, они назначаются профилактически, за 10–14 дней до сезона цветения, для того чтобы уменьшить клинические проявления АР.

АГП и АЛТР широко назначаются для лечения АР. Во время развития аллергической реакции происходит выработка не только гистамина, но и лейкотриенов, а гистамин играет ключевую роль в развитии аллергического воспаления. Однако в клинических рекомендациях 2015 г. рекомендовано не назначать антилейкотриеновые препараты для лечения АР как препараты 1-й линии [20]. По исследованию C. Wei выявлено, что антилейкотриеновые препараты оказывают существенное влияние на улучшение качества жизни у пациентов с АР, но менее выражено, чем системные АГП. Антилейкотриеновые препараты имеют небольшое преимущество перед системными антигистаминными препаратами в облегчении ночных симптомов аллергии. Наилучший эффект по облегчению симптомов АР наблюдался при комбинации АГП и антилейкотриеновых препаратов [21].

Терапия омализумабом может быть рекомендована для лечения тяжелого АР в сочетании с бронхиальной астмой (омализумаб в настоящее время не одобрен для терапии изолированного АР).

Иммунотерапия АР заключается в виде специфической вакцинации аллергенами, при этом именно в детском возрасте ей отводится приоритетное место, так как, начатая в раннем возрасте, она способна принципиально изменить характер реагирования ребенка на потенциальные аллергены. В настоящее время стимулирующая иммунотерапия вводится сублингвально или подкожно.

Несмотря на наличие эффективных лекарств для лечения АР, существует доля пациентов, которые плохо поддаются терапии. В настоящее время идут поиски новых препаратов и/или способов доставки «старых» лекарств,

которые бы обеспечили улучшение клинического течения АР [18]. На первый взгляд, интраназальное введение препаратов сочетает в себе хороший профиль безопасности с эффективностью. Однако в контексте «точной медицины» после определения молекулярной мишени один препарат может оказывать влияние на большее число заболеваний или симптомов одного заболевания. С этой точки зрения предпочтительнее использовать один системный препарат для купирования многообразий аллергической реакции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

- Brozek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (4): 950–8.
- <http://www.whogis.com/gho/ru/>
- Compalati E, Ridolo E, Passalacqua G et al. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6 (3): 413–23.
- Baiardini I, Braidò F, Tarantini F et al. ARIA-suggested drugs for allergic rhinitis: what impact on quality of life? A GA2LEN review. *Allergy* 2008; 63 (6): 660–9.
- Антонов В.Б., Медведова Т.В., Соболев А.В. Микогенные аллергии. *Аллергология*. 1998; 2: 23–6. [Antonov V.B., Medvedeva T.V., Sobolev A.V. Mikogennyye allergii. *Allergologia*. 1998; 2: 23–6 (in Russian).]
- Карпищенко С.А., Рябова М.А., Лаврова О.В. и др. К вопросу о дифференциальной диагностике воспалительной патологии верхних дыхательных путей у беременных. *Folia Otorhinolaryngologicae et Pathologiae Respiratoriae*. 2017; 23 (2): 20–2. [Karpishchenko S.A., Riabova M.A., Lavrova O.V. et al. K voprosu o differentsial'noi diagnostike vospalitel'noi patologii verkhnikh dykhatel'nykh putei u beremennykh. *Folia Otorhinolaryngologicae et Pathologiae Respiratoriae*. 2017; 23 (2): 20–2 (in Russian).]
- Canonica G, Triggiani M, Senna G. *Clin Mol Allergy* 2015; 13: 25. DOI: 10.1186/s12948-015-0029-5
- Белан Э.Б., Садчикова Т.Л. Аллергический ринит: современные подходы к диагностике и лечению. *Лекарственный вестн.* 2017; 3 (67). Т. 11: 3–11. [Belan E.B., Sadchikova T.L. Allergicheskii rinit: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniiu. *Lekarstvennyi vestn.* 2017; 3 (67). Т. 11: 3–11 (in Russian).]
- Bousquet J, Dahl R, Khaltaev N. GARD (Global alliance against chronic respiratory diseases). *Rev Maladies Respiratoires* 2006; 23 (4): 73–5. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01640.x
- Pawankar R. Allergic diseases and asthma: A global public health concern and a call to action. *World Allergy Organization J* 2014; 7 (1): 12. DOI: 10.1186/1939-4551-7-12
- Thomas SHL. Antihistamine poisoning. *Medicine* 2012; 40: 109–10.
- Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic. *Allergy, Asthma Immunol Res* 2011; 3 (3): 148. DOI: 10.4168/air.2011.3.3.148
- Grant JA, Danielson L, Rihoux JP, DeVos C. A double-blind single dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, epinestine, fexofenadine, terfenadine and loratadine versus placebo: suppression of histamine-induced wheal and flare response for 24 h in healthy male subjects. *Allergy* 1999; 54: 700–7.
- Gispert J, Antonijon R, Barbanjo M et al. Efficacy of ebastine, cetirizine, and loratadine in histamine cutaneous challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 259–64.
- Moss AJ, Chaikin P, Garcia JD et al. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Suppl. 3): 200–5.
- Gillen MS, Miller B, Chaikin P, Morganroth J. Effects of supratherapeutic doses of ebastine and terfenadine on the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 201–4.
- Pecoraro L, Paiola G, Pietrobelli A. Ebastine overdose in a child. *Clin Case Rep* 2017; 5 (4): 403–5. DOI: 10.1002/ccr.3.845
- Heffler E, Brussino L, Giacco S. New drugs in early-stage clinical trials for allergic rhinitis *Expert Opin Investig Drugs* 2019; 28 (3): 267–73. DOI: 10.1080/13543784.2019.1571581
- Hamed A, Preston D, Eschenbacher W. Nasal IgE Production in Allergic Rhinitis: Impact of Rhinovirus Infection *Clin Exp Allergy*. 2019. DOI: 10.1111/cea.13372
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY et al. Guideline Otolaryngology Development Group, Clinical practice guideline: allergic rhinitis, Otolaryngol. *Head Neck Surg* 2015; 152: S1–43.
- Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother* 2016; 83: 989–97.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

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;

Sergei A. Karpishchenko – D. Sci. (Med.), Full Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1124-1937>

Olga M. Kolesnikova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: olga_lozo@mail.ru

Аллергический ринит с позиции аллерголога

О.И.Сидорович[✉], Л.В.Лусс

ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия

[✉]olga_smail@yahoo.com**Аннотация**

Аллергический ринит (АР) на сегодняшний день является самым широко распространенным аллергическим заболеванием. Рациональная медикаментозная терапия должна быть направлена на неспецифическое подавление клинических симптомов АР без учета свойств аллергена. Гистамин – основной медиатор аллергического воспаления. Фексофенадин является эффективным и безопасным блокатором H₁-гистаминовых рецепторов и препаратом выбора для лечения всех видов АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, терапия антигистаминными препаратами, фексофенадин.

Для цитирования: Сидорович О.И., Лусс Л.В. Аллергический ринит с позиции аллерголога. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 75–78. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190290

Best Practice

Allergic rhinitis from the perspective of an allergist

Olga I. Sidorovich[✉], Liudmila V. Luss

National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia

[✉]olga_smail@yahoo.com**Abstract**

Allergic rhinitis (AR) is the most common allergic disease. Rational drug therapy should be aimed at nonspecific suppression of the clinical symptoms of AR without taking into account the properties of the allergen. Histamine is the main mediator of allergic inflammation.

Fexofenadine is an effective H₁-antihistamine and a drug of choice for the treatment of all kinds of AR.

Key words: allergic rhinitis, antihistamine therapy, fexofenadine.

For citation: Sidorovich O.I., Luss L.V. Allergic rhinitis from the perspective of an allergist. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 75–78. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190290

Аллергический ринит (АР) остается наиболее распространенным иммунологическим заболеванием и до сих пор не всегда хорошо контролируется, часто значительно снижает качество жизни у взрослых и детей и приводит к значительным социальным издержкам [1].

АР – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа, которое развивается под действием аллергенов, и наличием ежедневно проявляющихся в течение 1 ч и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чиханье, зуд в полости носа. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма (БА). АР рассматривается как фактор риска развития БА. Неконтролируемый АР среднетяжелого течения приводит к снижению контроля над симптомами БА [2, 3].

Основными этиологическими факторами АР являются:

- Пыльца растений. АР, обусловленный сенсibilизацией (повышенной чувствительностью) к аллергенам ветроопыляемых растений, носит название поллиноза или сенной лихорадки. Для каждого региона существует свой календарь пыления (цветения) растений, который зависит от климатогеографических особенностей. Для средней полосы России выделяют три основных периода цветения аллергенных растений:
 - весенний (апрель – май) – связан с пылением деревьев (береза, ольха, орешник, дуб и др.);
 - ранний летний (июнь – середина июля) – связан с цветением злаковых или луговых трав (тимофеевка, овсяница, ежа, райграс, костер, рожь, мятлик и др.);
 - поздний летний – осенний (середина июля – сентябрь) – с цветением сорных сложноцветных (подсолнечник, полынь, амброзия, крапива) и маревых (лебеда).
- Аллергены клещей домашней пыли (видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*), эпидермальные аллергены (кошки, собаки, лошади и т.д.), реже – библиотечной пыли, плесневых грибов, тараканов.

Хотя споры грибов и аллергены клещей домашней пыли относятся к круглогодичным аллергенам, их количество в окружающем воздухе также зависит от времени года. Таким образом, персистирующий АР может иметь волнообразное течение и сопровождаться сезонными вспышками.

Распространенность АР в разных странах мира составляет 4–32%, в России – 10–24%. Обращает на себя внимание низкий уровень обращаемости больных АР на ранних стадиях заболевания и поздняя диагностика. Чаще всего заболевание дебютирует в первой половине жизни. АР часто ассоциирован с БА, которая выявляется у 15–38% больных АР. В то же время 55–85% больных БА отмечают симптомы АР [2, 3].

В зависимости от этиологического фактора выделяют сезонный, круглогодичный (бытовой) или профессиональный АР [2].

По характеру течения выделяют (классификация на основе международных согласительных документов ЕААСI/WAO, АRIA) [3]:

- интермиттирующий АР – симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году;
- персистирующий АР – симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 нед в году.

По степени тяжести:

- легкая степень тяжести – у пациента имеются слабовыраженные симптомы ринита, которые не нарушают дневную активность и сон;
- средняя степень тяжести – симптомы ринита препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон пациента;
- тяжелая степень – симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который в отсутствие терапии не может нормально работать, учиться, заниматься спортом; значительно нарушается ночной сон.

Диагноз АР устанавливается на основании анализа аллергологического анамнеза, характера клинических симптомов и результатов специфического аллергологического обследования больного [2, 3].

Основные симптомы АР:

- зуд в полости носа;

- ринорея (обильные водянистые выделения из носа);
- многократное чиханье;
- заложенность носа.

Наличие всех 4 симптомов не всегда обязательно [2, 3].

У больных круглогодичным АР ведущим симптомом является заложенность носа, выраженное затруднение носового дыхания, выделения из носа слизистого характера, в то время как у пациентов с сезонным АР наиболее частыми симптомами являются приступообразное чиханье, зуд в носу и ринорея. Также при АР нередко отмечаются общее недомогание, головная боль, боль в ухе, снижение слуха, нарушение обоняния, носовые кровотечения, першение в гортани, кашель, глазные симптомы.

Важнейшим фактором диагностики является тщательный сбор анамнеза, который укажет на причины возникновения и продолжительность симптоматики, а также наличие сопутствующих аллергических заболеваний (аллергический конъюнктивит, БА, атопический дерматит) у пациента и его близких родственников.

У пациентов с сезонным АР нередко обнаруживается синдром перекрестной пищевой непереносимости (оральный аллергический синдром) при употреблении в пищу в основном свежих фруктов и овощей, орехов и семян, которые имеют различные клинические проявления от легкого зуда во рту до развития анафилаксии [2].

Основными задачами терапии АР являются устранение симптомов заболевания, снижение риска развития осложнений и повышение качества жизни пациентов. За последнее десятилетие был принят ряд международных и национальных согласительных документов, в соответствии с которыми лечение АР должно быть комплексным, включать мероприятия, направленные на элиминацию действующего аллергена, аллергенспецифическую иммунотерапию, а также рациональную медикаментозную терапию [4].

Она направлена на неспецифическое подавление клинических симптомов АР без учета свойств аллергена [5]. Для эффективной фармакотерапии АР в настоящее время применяют следующие группы препаратов: антигистаминные препараты (блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов), топические и системные глюкокортикостероиды, препараты кромоглициевой кислоты, ингибиторы лейкотриеновых рецепторов, антихолинергические средства, холинолитики и др.

Фармакотерапия практически любого аллергического заболевания, в частности, АР, в той или иной мере невозможна без блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов. Их опыт применения насчитывает уже более 70 лет. Патогенетическим обоснованием их использования является участие гистамина как основного медиатора практически во всех клинических проявлениях аллергии, включая анафилаксию, АР, крапивницу, БА и атопический дерматит.

Гистамин – основной медиатор аллергического воспаления, который обладает широким спектром биологической активности. Она реализуется путем активации клеточных поверхностных специфических рецепторов. На данном этапе развития науки открыто 4 типа гистаминовых рецепторов – H_1 -, H_2 -, H_3 - и H_4 -рецепторы; все они относятся к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белками, так называемых G-protein-coupled receptors – GPCRs [6]. Давно известно, что стимуляция H_1 -рецепторов приводит к развитию симптомов аллергии, активация H_2 -рецепторов приводит к повышению секреции и кислотности желудочного сока. H_3 -рецепторы представлены преимущественно в центральной нервной системе, они выполняют функцию чувствительных к гистамину пресинаптических рецепторов в головном мозге, регулируют синтез гистамина из пресинаптических нервных окончаний. В последние годы активно изучаются H_4 -рецепторы, которые экспрессируются преимущественно на лейкоцитах, а также установлено их существенное значение в активации лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток [6]. Именно поэтому блока-

торы H_1 -гистаминовых рецепторов – это важнейшие, эффективные и наиболее востребованные средства фармакотерапии аллергических заболеваний [7].

К антигистаминным препаратам 2-го поколения относятся акривастин, лоратадин, мизоластин, цетиризин, эбастин, рупатадин, которые являются высокоселективными, и продолжительность их действия длится в течение 18–24 ч. Также к препаратам 2-го поколения относят активные метаболиты существующих молекул: дезлоратадин – метаболит лоратадина и рупатадина, левоцетиризин – активный изомер цетиризина и фексофенадин – метаболит терфенадина. Преимуществом активных метаболитов является не только высокая селективность препаратов, но и отсутствие седативного и кардиотоксического действия. Антигистаминные препараты 2-го поколения неконкурентно связываются с H_1 -рецепторами, образуя комплекс лиганд-рецептор, который медленно диссоциирует, что обуславливает длительный период полувыведения препарата, позволяя использовать его 1 раз в сутки.

Некоторые исследователи в конце 1990-х годов предлагали относить активные метаболиты к препаратам 3-го поколения, однако в 2003 г. группа независимых экспертов создала международный согласительный документ по современным антигистаминным препаратам, где термин «препараты 3-го поколения» признан неприменимым [8].

Одним из антигистаминных препаратов 2-го поколения на российском рынке является Фексадин®, действующее вещество которого – фексофенадин, активный метаболит терфенадина. Помимо антигистаминного эффекта фексофенадина ряд авторов отмечают его противовоспалительную активность за счет снижения продукции провоспалительных медиаторов [9].

Препарат начинает действовать быстрее, чем пролекарство, может сочетаться с другими препаратами. Безопасность и эффективность фексофенадина при лечении различных форм аллергических заболеваний была неоднократно подтверждена многочисленными клиническими исследованиями как у взрослых, так и у детей.

Большое количество исследований показали широкий профиль безопасности препарата. У больных, принимающих повышенные дозы препарата, не отмечалось значимых побочных эффектов, требующих прекращения применения [10–12].

У 1948 больных сезонным АР терапия фексофенадина гидрохлоридом в дозе 60 мг 2 раза в сутки в сравнении с плацебо сопровождалась более выраженным улучшением качества жизни, которое оценивали с помощью специального вопросника, предназначенного для больных риноконъюнктивитом ($p=0,05$). У больных, получавших фексофенадин, нарушения работоспособности и активности уменьшились в большей степени, чем у больных группы плацебо [12].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у больных сезонным АР ($n=821$) эффективность фексофенадина в дозе 120 или 180 мг 1 раз в сутки и цетиризина в дозе 10 мг 1 раз в сутки существенно не отличалась. У больных, получавших активное лечение, суммарный индекс симптомов в течение 24 ч уменьшился значительно в большей степени, чем у больных, которым назначали плацебо ($p=0,0001$). Динамика заложенности носа, которую не учитывали при определении суммарного индекса симптомов, при лечении фексофенадином и цетиризином также была более выраженной, чем при приеме плацебо [13].

Пациенты с персистирующим АР ($n=31$) получали лечение фексофенадином 120 или 180 мг или плацебо 1 раз в день в течение 28 дней. Общий балл симптомов был снижен фексофенадином (обе дозы), тогда как плацебо не изменило его. Заложенность носа уменьшилась после 1 нед лечения фексофенадином 120 ($p=0,027$) и 180 ($p=0,01$) мг, при этом плацебо не показало какого-либо значимого эффекта [14].

В клинических исследованиях 205 детей в возрасте 12–16 лет, страдавших сезонным АР, принимали фексофенадина гидрохлорид в дозах от 20 до 240 мг 2 раза в сутки в течение до 2 нед. Нежелательные явления у этих пациентов были сходными с таковыми у пациентов, получавших плацебо, а также больных в возрасте старше 16 лет [12]. Фармакокинетика фексофенадина у пожилых пациентов изучалась у 20 здоровых добровольцев в возрасте 65–80 лет. Значительных различий в фармакокинетике препарата по сравнению с людьми молодого возраста выявлено не было.

В сравнении с плацебо фексофенадин не оказывал влияния на среднюю продолжительность интервала QT у больных, получавших препарат в дозе до 480 мг/сут в течение 2 нед, и добровольцев, получавших фексофенадин в дозе до 800 мг/сут в течение 6 дней или 240 мг/сут – в течение 12 мес. Кроме того, не наблюдалось увеличения QT, когда препарат вводили в сочетании с эритромицином или кетоконазолом [15].

Эффекты фексофенадина (по отдельности или в сочетании с алкоголем) на вождение и психомоторную функцию были изучены в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании у 24 здоровых добровольцев. Фексофенадина гидрохлорид применяли ежедневно в дозах 120 или 240 мг однократно или в 2 приема (по 60 или 120 мг). В качестве контроля и положительного контроля использовали соответственно плацебо и клемастин в дозе 2 мг, которые назначали 2 раза в сутки в разные дни. Тесты на психомоторную функцию (критический трекинг, время реакции и устойчивость внимания) и стандартизованный тест на вождение в реальных условиях проводили через 1,5–4 ч после приема утренней дозы препаратов на 1, 4 и 5-й дни каждой серии исследований. На 5-й день перед тестированием пациенты получали умеренную дозу алкоголя.

Фексофенадин в любых дозах не влиял на способность управлять автомобилем, в то время как клемастин в сравнении с плацебо значительно ухудшал вождение на 1 и 4-й день. Ни клемастин, ни фексофенадин не усиливали действие алкоголя на способность управлять автомобилем. Авторы пришли к выводу о безопасности применения фексофенадина гидрохлорида в дозах до 240 мг/сут для пациентов, садящихся за руль автомобиля [12].

Множество исследований подтверждают, что фексофенадин не является седативным и не ухудшает работоспособность. Лоратадин также является антигистаминным препаратом без седативного эффекта, и психомоторные тесты подтверждают его безопасность в рекомендуемой дозе 10 мг в день. Однако исследования эффективности с более высокими дозами лоратадина (20 и 40 мг) показали значительное ухудшение и седативный эффект в некоторых объективных тестах производительности (например, время реакции выбора, исследование зрительно-моторной координации, тест перевода знаков одного кода в другой по заданному условному алфавиту) по сравнению с плацебо [16].

Таким образом, фексофенадин является активным метаболитом антагониста H₁-гистаминовых рецепторов терфенадина, который не обладает седативной активностью и не влияет на величину интервала QT.

Применяют препарат Фексадин® у взрослых и детей старше 12 лет. Антигистаминный эффект лекарственного средства проявляется через 1 ч после приема, достигает максимума через 6 ч и продолжается в течение 24 ч. После 28 дней приема не наблюдается развития толерантности. При пероральном приеме доз от 10 до 130 мг существует линейная зависимость «доза-эффект». Для 24-часовой эффективности лекарственного средства при АР достаточна доза 120 мг [17].

Резюмируя изложенное, можно сделать вывод, что Фексадин® в дозе 120 мг 1 раз в день позволяет эффективно контролировать основные симптомы АР разной степени тяжести, не вызывает нежелательных побочных явлений и может являться препаратом выбора для базисной терапии как сезонного, так и круглогодичного АР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Scadding GK, Kariyawasam HH, Mirakian R et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 856–89.
- Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Гл. ред. Р.М.Хайтов, Н.И.Ильина. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. [Allergologia. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Gl. red. R.M.Khaitov, N.I.Ill'ina. Moscow: Farmarus Print Media, 2014 (in Russian).]
- Brożek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140 (4).
- Лусс Л.В., Сидорович О.И. Аллергический ринит и аллергический конъюнктивит: механизм взаимосвязи и тактика лечения. *Астма и аллергия*. 2015; 1: 31–4. [Luss L.V., Sidorovich O.I. Allergicheskii rinit i allergicheskii kon'unktivit: mekhanizm vzaimosvazi i taktika lecheniia. *Astma i allergiia*. 2015; 1: 31–4. (in Russian).]
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147–334.
- Church M, Church D. Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 219–24.
- Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус принт, 1998. [Gushchin I.S. Allergicheskoe vospalenie i ego farmakologicheskii kontrol'. Moscow: Farmarus print, 1998 (in Russian).]
- Holgate ST, Canonica GW, Simons FE et al. Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1305–24.
- Axelrod D, Bielory L. Fexofenadine hydrochloride in the treatment of allergic disease: a review. *J Asthma Allergy* 2008; 1: 19–29.
- Hoechst Marion Roussel. Fexofenadine prescribing information. Kansas City, Missouri, USA.
- Pratt CM, Mason J, Russell T et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1451–4.
- Mason J, Reynold R, Rao N. Системная безопасность фексофенадина гидрохлорида. *Consilium Medicum*. 2000; 2 (5): 202–4. [Mason J, Reynold R, Rao N. Sistematnaia bezopasnost' feksofenadina gidrokhlorida. *Consilium Medicum*. 2000; 2 (5): 202–4 (in Russian).]
- Howarth PH, Stern MA, Roi L et al. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 927–33.
- Ciprandi G, Cosentino C, Milanese M et al. Fexofenadine reduces nasal congestion in perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2001; 56: 1068–70.
- Simpson K, Jarvis B. Fexofenadine: A Review of its Use in the Management of Seasonal Allergic Rhinitis and Chronic Idiopathic Urticaria. *Drugs* 2000; 59 (2): 301–21.
- Efficacy and safety profile of fexofenadine HCl: A unique therapeutic option in H1-receptor antagonist treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2003; S69–S77.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Фексадин®. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Feksadin® (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сидорович Ольга Игоревна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"». E-mail: olga_smail@yahoo.com

Лусс Людмила Васильевна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"»

Olga I. Sidorovich – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, National Research Center – Institute of Immunology. E-mail: olga_smail@yahoo.com

Liudmila V. Luss – D. Sci. (Med.), Full Prof., National Research Center – Institute of Immunology

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2019

Состояние дыхательной системы у работающих в производстве полихлорированных углеводородов: морфологические и функциональные аспекты

В.С.Лотков[✉], С.А.Бабанов, Н.В.Дудинцева, А.Г.Байкова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

[✉]V.S.Lotkov@gmail.com

Аннотация

Цель. Оценка функционально-морфологических изменений респираторной системы при хроническом воздействии полихлорированных углеводородов (ПХУ).

Материалы и методы. В течение 5 лет под нашим наблюдением находились 268 рабочих, имевших хронический профессиональный контакт с ПХУ. Морфофункциональная оценка состояния органов дыхания проводилась по результатам фибробронхоскопического исследования (фибробронхоскоп FB-3C Olympus) с браш-биопсией. Вентиляционная функция легких изучалась на компьютерной диагностической системе Custo-Vit с исследованием вязкостного дыхательного сопротивления (Rfo).

Заключение. Функционально-морфологические изменения респираторной системы при хроническом воздействии ПХУ формировали развитие катарального эндобронхита с переходом в атрофический.

Ключевые слова: полихлорированные углеводороды, функционально-морфологические изменения респираторной системы.

Для цитирования: Лотков В.С., Бабанов С.А., Дудинцева Н.В., Байкова А.Г. Состояние дыхательной системы у работающих в производстве полихлорированных углеводородов: морфологические и функциональные аспекты. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 79–81. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.180109

Original Article

Respiratory system condition in men working in polychlorinated hydrocarbons production: morphological and functional aspects

Viacheslav S. Lotkov[✉], Sergei A. Babanov, Natalia V. Dudintseva, Antonina G. Baikova

Samara State Medical University, Samara, Russia

[✉]V.S.Lotkov@gmail.com

Abstract

Aim. To evaluate functional and morphological changes in respiratory system in patients with chronic exposure to polychlorinated hydrocarbons (PCH).

Materials and methods. Group of 268 working men with chronic professional exposure to PCH were followed up for 5 years. Morphofunctional assessment of respiratory system was conducted with the use of bronchoscopy (with a bronchoscope FB-3C Olympus) and brush biopsy. Pulmonary ventilatory function was assessed using Custo-Vit diagnostic system with resistance measurements by the forced oscillation (Rfo) technique.

Conclusion. Functional and morphological changes in respiratory system in men with chronic exposure to PCH resulted in development of catarrhal endobronchitis with transition to atrophic one.

Key words: polychlorinated hydrocarbons, functional and morphological changes in respiratory system.

For citation: Lotkov V.S., Babanov S.A., Dudintseva N.V., Baikova A.G. Respiratory system condition in men working in polychlorinated hydrocarbons production: morphological and functional aspects. Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 79–81. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.180109

Согласно рекомендации Всемирной организации здравоохранения, особенно важно исследование вентиляционно-морфологических нарушений при хроническом ингаляционном воздействии – основном варианте поступления хлорированных углеводородов в реальных производственных условиях. Респираторная система является основными входными воротами поступления химических веществ, и, чтобы защитить организм от ингаляционных экотоксикантов, система дыхания должна обладать мощнейшими защитными потенциалами.

Цель работы – оценка функционально-морфологических изменений респираторной системы при хроническом воздействии полихлорированных углеводородов (ПХУ).

В течение 5 лет под нашим наблюдением находились 268 рабочих, имевших хронический профессиональный контакт с ПХУ в концентрациях, превышающих предельно допустимые уровни, со стажем работы 15 лет и более. Контрольную группу составили 50 человек, не имеющих и не имевших в прошлом контакта с профессиональными вредностями и проживающих в экологически благополучном районе.

Морфофункциональная оценка состояния органов дыхания проводилась по результатам фибробронхоскопического исследования (фибробронхоскоп FB-3C Olympus) с браш-биопсией. Из полученного материала готовились гистологические препараты с окраской по Граму.

Вентиляционная функция легких изучалась на компьютерной диагностической системе Custo-Vit с исследованием вязкостного дыхательного сопротивления (Rfo).

Результаты исследований обработаны при помощи статистических программ Microsoft Excel 5.0 для Windows.

Обсуждение

В качестве методической основы трактовки полученных результатов фибробронхоскопии (39 человек) с браш-биопсией (16 человек) была применена классификация гистоморфологических изменений бронхиального эпителия при хронических процессах в бронхах, предложенная Г.И.Непомнящих (1997 г.).

При визуальной оценке состояния трахеобронхиального аппарата установлен ряд изменений, характерных для хронического воспалительного процесса разной интенсивности. Слизистая оболочка бронхиального дерева была истончена, гиперемирована с просвечиванием сосудистого рисунка, местами анемична с подчеркнuto выраженным хрящевым контуром.

При 1-й степени воспалительного процесса (15 человек) выявлены патологические изменения слизистой в виде расширения и гиперемии переднего треугольника трахеи при сохранении его подвижности в процессе дыхательной экскурсии. В некоторых наблюдениях устья долевых и сегментарных бронхов были частично obturированы из-за

Таблица 1. Средние значения вентиляционных показателей у рабочих производства ПХУ
Table 1. Mean values of ventilation rates in men working at polychlorinated hydrocarbons production

Группы обследованных	ЖЕЛ, л	ОФВ ₁ , л	PEF, л/с	FEF 75	FEF 50	FEF 25
Рабочие (n=120)	3,8±0,1	2,7±0,1	4,9±0,2	4,4±0,2	3,5±0,1	1,5±0,1
Контрольная группа (n=50)	4,9±0,1	3,7±0,1	7,8±0,1	7,4±0,1	4,5±0,1	3,5±0,1
<i>p</i>	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01

Примечание: *p* – достоверность различий с контрольной группой.
Note: *p* – significance of differences compared with control group.

Таблица 2. Средние значения показателей Rfo (относительные единицы)
Table 2. Mean values of Rfo (relative units)

Группы обследованных	Rfo	Rin	Rex	Rhi
Рабочие (n=120)	0,38±0,04	0,35±0,02	0,28±0,03	-7,5±1,2
Контрольная группа (n=50)	0,25±0,03	0,20±0,01	0,23±0,02	-4,8±1,0
<i>p</i>	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05

воспалительного отека с утолщением стенки бронхиально-го дерева.

При 2-й степени интенсивности воспалительных изменений, в дополнение к описанной картине, установлено формирование склеротических изменений, вызывающих уменьшение двигательной амплитуды дыхательной экскурсии.

Выявленный патологический процесс, как и при 1-й степени воспаления, имел двустороннюю локализацию, и интенсивность воспаления уменьшалась (снижалась) по мере продвижения бронхоскопа от трахеи и крупных бронхов до устья сегментарных бронхов.

У части пациентов покровный эпителий бронхов приобрел структурные признаки многоядного цилиндрического, у другой части – в покровном эпителии преобладали признаки повреждения с разрушением реснитчатого эпителия, у некоторых – бронхиальный эпителий имел участки атрофии и/или участки метаплазии в многослойный плоский эпителий.

По-видимому, в условиях хронического раздражения бронхов ПХУ клеточные элементы были вынуждены переходить на режим усиленного метаболизма, что одновременно с пролиферативными реакциями компенсировало дефицит клеток, погибших в результате химического повреждения. В результате наступало истощение метаболических резервов бронхиального эпителия, приводящее к изменению его дифференцировки.

Гистоморфологический анализ воспалительно-пролиферативной реакции бронхиального эпителия позволил установить характерные особенности перестройки эпителиального покрова бронхиального дерева при хроническом воздействии ПХУ.

При ингаляционном контакте с комплексом ПХУ происходил переход катарального эндобронхита в фиброзный по двум вариантам структурно-функциональной перестройки бронхиального эпителия: первый – характеризовался снижением метаболической и пролиферативной активности эпителиоцитов с последующей атрофией, второй – снижением метаболической функции, но без потери пролиферативной активности, что в дальнейшем приводило к метаплазии покровного эпителия в многослойный плоский.

Указанные изменения соответствовали эндоскопическим признакам диффузного атрофического бронхита.

Моторная функция трахеобронхиальной системы и ее нарушения описываются в литературных источниках по-разному, однако большинство авторов склонны трактовать эти изменения как трахеобронхиальную дискинезию с выделением первичной и вторичной форм. Первичная обусловлена анатомическими пороками развития, вторичная – является следствием хронических форм воспалительных процессов (В.В.Мишлишкова, 2004).

В наших исследованиях у 28 человек установлено наличие трахеобронхиальной дискинезии сегментарных бронхов с дистонией мембраны трахеи и главных бронхов на фоне формирования атрофических и склеротических изменений бронхиальной стенки. Гистоморфологические изменения нашли отражения в функциональном состоянии вентиляционной функции бронхолегочного аппарата.

Функциональные показатели внешнего дыхания у работающих в условиях хронического воздействия ПХУ приведены в табл. 1.

При незначительном снижении объемного показателя функции внешнего дыхания (ФВД) жизненной емкости легких (ЖЕЛ) статистически достоверно снижались скоростные показатели, характеризующие состояние бронхиальной проходимости на различных уровнях бронхиального дерева: объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ₁), скорость воздушного потока на выдохе (PEF), скорость воздушного потока при выдохе 75%, 50% и 25% ЖЕЛ (FEF 75, FEF 50, FEF 25). Оценка комплексного показателя обструкции дыхательных путей (Rfo) и составляющих его компонентов показала достоверное увеличение Rfo, максимального Rfo в конце вдоха (Rin) и выдоха (Rex), а также нарастание значений фазового угла (Rhi), прирост которого характерен для начинающегося формирования эмфиземы легких (табл. 2).

Установленные нарушения объемных и скоростных вентиляционных показателей ФВД, в частности – достоверное снижение скоростных показателей с увеличением Rfo при нарастании значений фазового угла Rhi, подтверждали данные гистоморфологического изучения бронхиального дерева о начинающемся формировании атрофического бронхита с переходом в склеротические изменения в стенке бронха.

Выводы

1. При ингаляционном контакте с комплексом ПХУ происходил переход катарального эндобронхита в атрофический на фоне снижения метаболической функции и метаплазии покровного эпителия в многослойный плоский.
2. Изменения моторной функции трахеобронхиальной системы формировали трахеобронхиальную дискинезию на фоне развития атрофических изменений бронхиальной стенки.
3. Выявленные нарушения объемных и скоростных вентиляционных показателей ФВД подтверждали данные гистоморфологического исследования бронхиального дерева о начинающемся формировании атрофического бронхита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Федоров Л.А. Диоксины как экологическая опасность (ретроспектива и перспективы). Под ред. В.В.Онаприенко. М.: Наука, 1993.
[Fedorov L.A. Dioksiny kak ekologicheskaya opasnost' (retrospektiva i perspektivy). Pod red. V.V.Onaprienko. Moscow: Nauka, 1993 (in Russian).]
2. Zober MA, Ott MG, Papke O. Morbidity study of extruder personell with potential exposure to brominated dioxins and furans. Br J Ind Med 2002; 59 (2): 532–44.
3. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С., Измерова Н.И. Диоксины: высокая экологическая опасность. Рос. мед. журн. 2011; 5: 55–6.
[Vasenova V.Iu., Butov Iu.S., Izmerova N.I. Dioksiny: vysokaia ekologicheskaya opasnost'. Ros. med. zhurn. 2011; 5: 55–6 (in Russian).]
4. Rawn DFK, Sadler AR, Quade SC et al. The impact of productiontype and region on polychlorinated biphenyl (PCB), polychlorinated dibenzodioxin and dibenzofuran (PCDD/F) concentrations in Canadian chicken egg yolks. Chemosphere 2012; 89 (8): 929–35.
5. Румак В.С., Умнова Н.В., Софронов Г.А. Молекулярные и клеточные аспекты токсичности диоксинов. Вестн. Российской Академии медицинских наук. 2014; 3/4: 77–84.
[Rumak V.S., Umnova N.V., Sofronov G.A. Molekuliarnye i kletochnye aspekty toksichnosti dioksinov. Vestn. Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk. 2014; 3/4: 77–84 (in Russian).]
6. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Морфогенез и прижизненная патоморфологическая диагностика хронических патологических процессов в легких. Пульмонология. 1997; 2: 7–16.
[Nepomniashchikh G.I., Nepomniashchikh L.M. Morfogenez i prizhiznennaya patomorfologicheskaya diagnostika khronicheskikh patologicheskikh protsessov v legkikh. Pul'monologiya. 1997; 2: 7–16 (in Russian).]
7. Милишников В.В. Критерии диагностики и решение экспертных вопросов при профессиональном бронхите. Медицина труда и промышленная экология. 2004; 1: 16–21.
[Milishnikova V.V. Kriterii diagnostiki i reshenie ekspertnykh voprosov pri professional'nom bronkhite. Meditsina truda i promyshlennaia ekologiya. 2004; 1: 16–21 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лотков Вячеслав Семенович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии им. засл. деят. науки РФ проф. В.В.Косарева ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: V.S.Lotkov@gmail.com

Бабанов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии им. засл. деят. науки РФ проф. В.В.Косарева ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Дудинцева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. сестринского дела ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: NataliDudinceva@mail.ru

Байкова Антонина Геннадьевна – очный аспирант каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии им. засл. деят. науки РФ проф. В.В.Косарева ФГБОУ ВО СамГМУ

Viacheslav S. Lotkov – D. Sci. (Med.), Full Prof., Prof., Samara State Medical University. E-mail: V.S.Lotkov@gmail.com

Sergei A. Babanov – D. Sci. (Med.), Full Prof., Samara State Medical University. E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Natalia V. Dudintseva – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Samara State Medical University. E-mail: NataliDudinceva@mail.ru

Antonina G. Baikova – Graduate Student, Samara State Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication:

