

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

№ 16, 2016

ХОБЛ

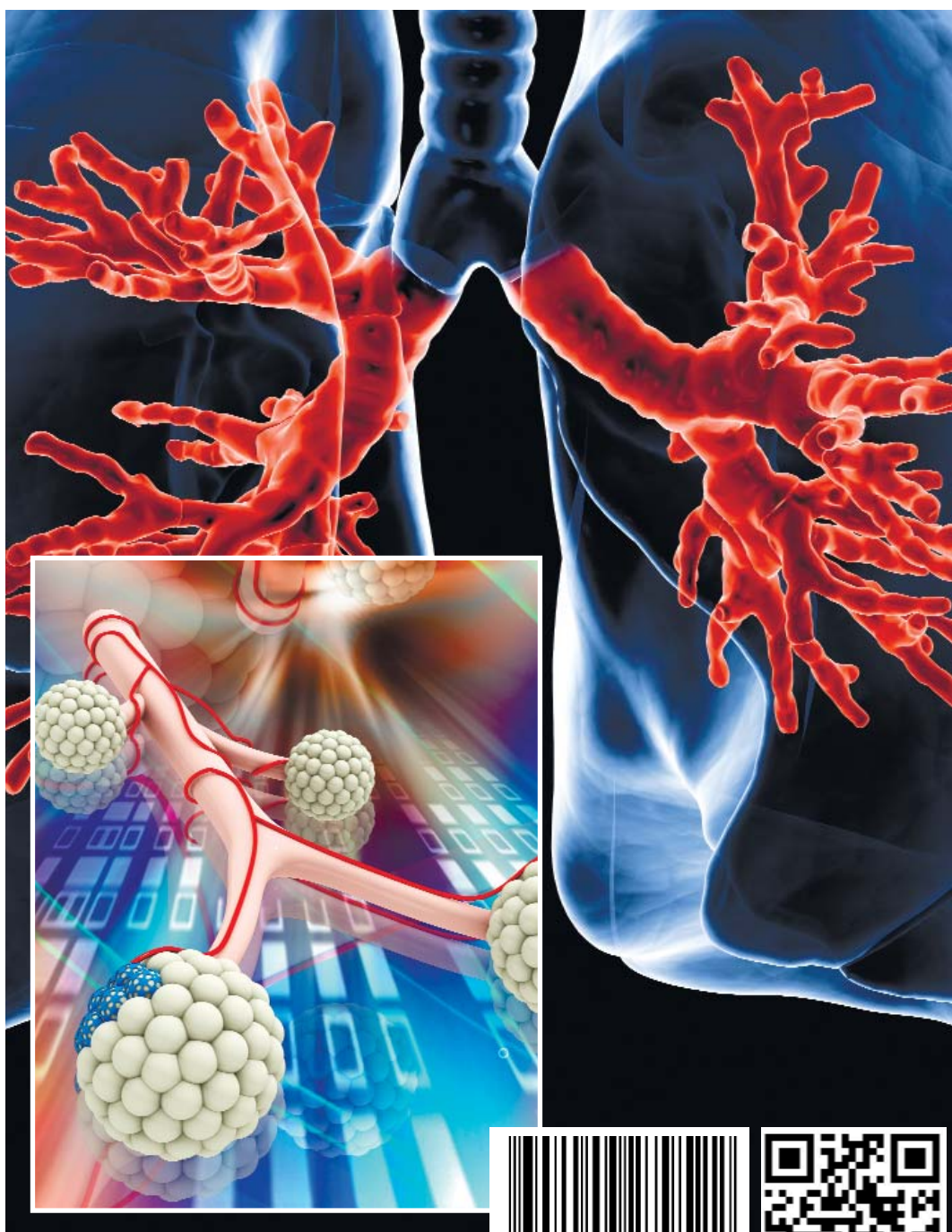
Лечебно-диагностические индикаторы качества в соответствии с рекомендациями МЗ РФ, алгоритмы диагностики и лечения для врачей первичного звена и специалистов, особенности течения заболевания при сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Ведущие отечественные специалисты в области пульмонологии и аллергологии о влиянии SMART-терапии на воспаление и различные фенотипы астмы, а также об особенностях течения заболевания в пожилом и старческом возрасте

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Вопросы профилактики и лечения инфекционного и постинфекционного кашля, дифференциальной диагностики и терапии острого бронхита



4 602009 279522



Главный редактор

Каприн А.Д., член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Древалъ А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ГБОУ ДПО «РМАПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Барбараш О.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванковского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника МКНЦ ДЗМ, Москва

Пирадов М.А., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи по научной и координационной работе

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва



Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер РМЖ «Болезни дыхательных путей», который посвящен 26-му Национальному конгрессу по болезням органов дыхания. Вашему вниманию представлены научные работы авторов из различных регионов России.

Номер открывает передовая статья об актуальных вопросах качества оказания медицинской помощи при хронической обструктивной болезни легких, предлагающая, в помощь врачам первичного звена и специалистам, лечебно-диагностические индикаторы качества, составленные в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения РФ, алгоритмы диагностики и лечения заболевания.

Тему продолжают статьи, где рассматриваются стратегические вопросы обострений хронической обструктивной болезни легких, сопутствующей патологии органов сердечно-сосудистой системы, обсуждаются особенности патогенеза, клинического течения и лечения заболеваний.

Проблемы бронхиальной астмы освещаются в работах ведущих отечественных специалистов в области пульмонологии и аллергологии, посвященных влиянию SMART-терапии на воспаление и различные фенотипы астмы, а также особенностям течения астмы в пожилом и старческом возрасте.

Немаловажное значение для практического врача будут иметь публикации об острых поражениях респираторной системы и лечении профессиональных заболеваний легких.

Заслуживают внимания представленные в номере сложные дифференциально-диагностические случаи диссеминированных поражений легких, в которых подчеркивается роль 3D-моделирования органов дыхания в распознавании этой патологии.

Надеемся, что публикации, посвященные актуальным вопросам болезней органов дыхания, будут полезны широкому кругу медицинской аудитории.

От имени редакции РМЖ выражаю искреннюю благодарность авторам представленных материалов.

Редакция РМЖ поздравляет участников 26-го Национального конгресса по болезням органов дыхания со столь замечательным научным событием и желает делегатам конгресса творческих успехов!

Главный редактор номера
профессор **И.В. Лещенко**

РМЖ

№ 16, 2016

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,
ул. Бакунинская, д. 23–41
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Д.О. Орлов

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина
С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа
Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков
П.А. Пучкова
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва,

Гарднеровский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 50000 экз. Заказ № 21815

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

Журнал включен в Российский индекс научного
цитирования (РИНЦ)

Импакт фактор – 0,584

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

10.10.2016

Содержание:

Слово редактора

1037

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Хроническая обструктивная болезнь легких:
индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии
И.В. Лещенко, С.Н. Авдеев

1039

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Роль 3D-моделирования органов грудной клетки
в диагностике диссеминированных поражений легких
Е.А. Филатова, С.Н. Скорняков, И.Д. Медвинский,
А.В. Савельев, А.С. Цвиренко, И.А. Черняев,
О.К. Федорова, Р.Б. Бердников, В.Н. Валуева

1046

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

Раннее лечение простуды –
профилактика постинфекционного кашля
И.Л. Клячкина

1051

Будесонид/формотерол в режиме SMART
в терапии бронхиальной астмы:
от влияния на воспаление до терапии фенотипов
Р.С. Фассахов

1059

Расширение возможностей повышения
эффективности и безопасности лечения силикоза
А.С. Шпигель, Н.В. Вакурова

1065

Сравнительная эффективность терапии
инфекционного и постинфекционного кашля
при острых респираторных инфекциях у взрослых
М.В. Вершинина, Г.И. Нечаева

1073

Некоторые вопросы стратегии лечения
обострений ХОБЛ: причины и последствия
Н.Г. Бердникова, О.Ю. Климова,
Д.В. Цыганко, К.Н. Новиков, Н.А. Мальцева

1082

На приеме пациент с острым бронхитом.
Размышления терапевта
О.И. Костюкевич

1088

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Рентген VS ультразвук: клинический пример диагностики
патологии легких пациента паллиативного отделения
А.М. Щикота, А.А. Ялымов, А.В. Густова

1093

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Хронические обструктивные заболевания легких,
артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца:
особенности патогенеза, клинической картины, терапии
М.А. Гуревич, Е.В. Долгова, Н.А. Кузьменко

1098

Особенности бронхиальной астмы
в пожилом и старческом возрасте
А.В. Емельянов

1102

Клинические особенности и опыт ведения больных
первичными иммунодефицитами с нарушением
антителопродукции в Свердловской области
Е.К. Бельтюков, И.С. Скороходов,
А.В. Виноградов, В.В. Наумова

1108

Современные технологии в терапии
заболеваний органов дыхания у детей
О.В. Зайцева, Т.Ю. Беляева, В.В. Попов

1112

Хроническая обструктивная болезнь легких: индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии

Профессор И.В. Лещенко¹, профессор С.Н. Авдеев²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Екатеринбург

²ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

В *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD 2016)* особое внимание обращено на уменьшение клинической симптоматики, улучшение качества жизни при минимальных побочных эффектах от лечения. Действительно, наиболее частым поводом для первого обращения к врачу-терапевту больного с предполагаемым диагнозом ХОБЛ является появление новых жалоб или усиление знакомых пациенту симптомов, таких как увеличение отделения мокроты, появление (усиление) гнойной мокроты, усиление одышки, повышенная температуры тела. Установлено, что пациенты с симптомами независимо от времени их проявления в течение суток имеют худший прогноз и более низкое качество жизни (ухудшение самочувствия, развитие депрессии, тревожности, плохой сон). В статье впервые опубликованы индикаторы качества оказания медицинской помощи при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), составленные на основании рекомендаций Министерства здравоохранения РФ. Дана характеристика современной медикаментозной терапии больных ХОБЛ стабильного течения в соответствии с уровнями доказательности и силой рекомендаций. В помощь врачам амбулаторного звена представлен алгоритм ранней диагностики ХОБЛ, определены показания для направления на консультацию к пульмонологу и алгоритм стартовой терапии пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, индикаторы качества, алгоритм ранней диагностики и стартовой терапии.

Для цитирования: Лещенко И.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии // РМЖ. 2016. № 16. С. 1039–1046.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease: quality indicators, diagnosis and treatment algorithm

Leschenko I.V., Avdeev S.N.

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg

² Pulmonology Research Institute, Moscow

Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD 2016) pays special attention to reduction of clinical symptoms, improving quality of life with minimal side effects of therapy. Indeed, the most common reason for a first visit to therapist of the patient with suspected diagnosis of COPD is new complaints or exacerbation of symptoms (such as an increase in sputum, appearance or exacerbation of purulent sputum, increased dyspnea, elevated body temperature). Patients with symptoms, regardless of their appearance time during the day, have worse prognosis and quality of life (deterioration of well being, development of depression, anxiety, poor sleep). The paper presents for the first time quality indicators of care in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), based on guidelines of the Ministry of Health. The characteristic of modern medical treatment of patients with stable COPD is given according to levels of evidence and strength-of-recommendation. Algorithm for early COPD diagnosis is presented as well as indications for referral to pulmonologist and algorithm for initial treatment of patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, quality indicators, algorithm for early diagnosis and initial treatment.

For citation: Leschenko I.V., Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease: quality indicators, diagnosis and treatment algorithm // RMJ. 2016. № 16. P. 1039–1046.

Цель публикации: представить индикаторы качества оказания медицинской помощи при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и алгоритм ранней диагностики и лечения для практического врача.

В соответствии с последними декларативными документами, посвященными ХОБЛ, задачами лечения этого заболевания при стабильном течении являются [1, 2]:

А. Снижение выраженности симптомов болезни, включающее:

- устранение или уменьшение жалоб;
- улучшение переносимости физических нагрузок;
- улучшение состояния здоровья.

Б. Снижение риска прогрессирования ХОБЛ:

- предотвращение прогрессирования заболевания;
- предотвращение и лечение обострений;
- предотвращение смертельных исходов.

Согласно *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD 2016)* особое внимание обращается на уменьшение клинической симптоматики, улучшение качества жизни (КЖ) при минимальных побочных эффектах от лечения [1]. Действительно, наиболее частым поводом для первого обращения к врачу-терапевту больного с предполагаемым диагнозом ХОБЛ является появление новых жалоб или усиление знакомых пациенту симптомов,

таких как увеличение отделения мокроты, появление (усиление) гнойной мокроты, увеличение одышки, которые нередко сопровождаются повышением температуры тела [3]. Установлено, что пациенты с симптомами, проявляющимися независимо от времени суток, имеют худший прогноз и более низкое КЖ (общее самочувствие, депрессия, тревожность, качество сна) [4].

В каждом клиническом фенотипе и при каждой степени тяжести ХОБЛ (от легкой до крайне тяжелой) имеются

пациенты с различной степенью выраженности симптомов, которые оказывают существенное влияние на течение ХОБЛ, являясь предикторами обострений заболевания. Следовательно, основными задачами, стоящими перед лечащим врачом, являются адекватное влияние на симптомы заболевания и предотвращение обострений ХОБЛ. О значении выраженности симптомов ХОБЛ свидетельствуют сравнительные исследования по оценке выживаемости больных ХОБЛ в соответствии с подгруппами 1–4

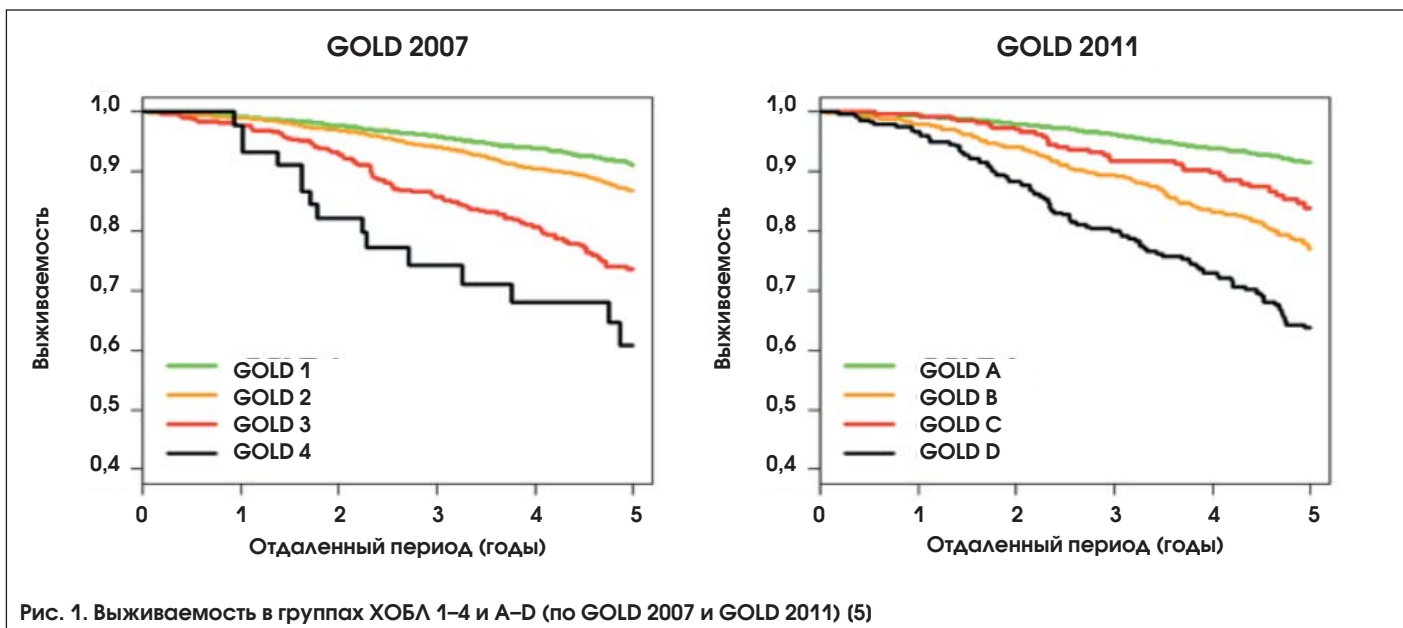


Таблица 1. Критерии оценки качества медицинской помощи при ХОБЛ (З.Р. Айсанов, И.В. Лещенко)

№ п/п	Наименование критерия качества	Отметка о выполнении
I	Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества	
1	Оценивался ли индекс курящего человека, пачек-лет?	Да или нет
2	Проводилась ли пульсоксиметрия?	Да или нет
3	Проводилась ли спирометрия с бронходилатационной пробой?	Да или нет
4	Оценивался ли постбронходилатационный уровень показателей ОФВ ₁ * и ОФВ ₁ /ФЖЕЛ**?	Да или нет
5	Оценивалась ли частота обострений ХОБЛ***, из них потребовавших госпитализации в течение последних 12 месяцев?	Да или нет
6	Оценивалась ли выраженность симптомов ХОБЛ по шкалам mMRC**** и CAT*****?	Да или нет
II	Временные критерии качества	
1	Проводилась ли пульсоксиметрия не позже 1-го часа от обращения?	Да или нет
2	Проводилась ли спирометрия с бронходилатационной пробой не позже 24 часов от обращения?	Да или нет
3	Проводилась ли 6-минутная шаговая проба (при отсутствии противопоказаний) не позже 48 часов от обращения?	Да или нет
4	Назначена ли бронходилатационная терапия не позже 24 часов от обращения?	Да или нет
5	Назначены ли ингаляционные стероиды (при необходимости) не позже 24 часов от обращения?	Да или нет
6	Назначены ли системные стероиды (при обострении ХОБЛ, с учетом показаний) не позже 24 часов от обращения?	Да или нет
7	Назначены ли антибиотики (при инфекционном обострении ХОБЛ) не позже 24 часов от обращения?	Да или нет
III	Результативные критерии качества	
1	Улучшение показателей спирометрии (прирост ОФВ ₁ на 100 мл)	Да или нет
2	Уменьшение выраженности симптомов по шкалам mMRC (на 1 балл) и CAT (на 2 балла)	Да или нет
3	Уменьшение количества и гнойности мокроты	Да или нет
IV	Дополнительные критерии качества (при необходимости)	
1	Даны ли рекомендации по проведению вакцинации от гриппа или от пневмококковой инфекции?	Да или нет
2	Даны ли рекомендации по прекращению курения?	Да или нет

Примечание. Здесь и в последующих таблицах и рисунках:

*ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; **ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ***ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ****mMRC – Modified British Medical Research Council; *****CAT – COPD Assessment Test

(по GOLD 2007) и A–D (по GOLD 2011) (рис. 1) [5]. Из представленных данных следует, что выживаемость при ХОБЛ хуже в группе В, чем в группе С, т. е. у больных с выраженными симптомами, несмотря на удовлетворительные показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) ($\geq 50\%$ от должной величины), по сравнению с пациентами с невыраженными симптомами, но с низкими показателями ОФВ₁ ($< 50\%$ от должной величины).

Контроль симптомов заболевания помогает лучше оценить состояние пациента, ответ на лечение, обеспечить предупреждение обострений и замедлить прогрессирование и достичь контроля ХОБЛ [6].

Возможен ли контроль при ХОБЛ? Понятие «контроль ХОБЛ» включает поддержание состояния пациента с минимальным влиянием заболевания на повседневную активность (принимая во внимание тяжесть течения ХОБЛ). Оптимальный контроль ХОБЛ может быть определен следующими критериями [7]:

- минимальное воздействие ХОБЛ на человека в соответствии с исходной тяжестью заболевания (симптомы заболевания не выражены);
- стабильность состояния, т. е. отсутствие значимого клинического ухудшения и отсутствие обострений в течение по крайней мере последних 3-х месяцев.

Достижение контроля над заболеванием зависит от выполнения критериев качества оказания медицинской помощи пациенту с ХОБЛ. На основании рекомендаций Министерства здравоохранения РФ в 2016 г. совместно с профессором Айсановым З.Р. (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России) разработаны критерии оценки качества оказания медицинской помощи при ХОБЛ (табл. 1).

Соблюдение критериев качества медицинской помощи больным с ХОБЛ, отражающих анамнестические сведения, симптомы болезни, функциональные показатели, своевременность и адекватность лечебных мероприятий при стабильном течении заболевания и при обострении в значительной мере поможет в достижении контроля ХОБЛ. Таким образом, целью соблюдения критериев качества при ХОБЛ является достижение контроля над болезнью, которое для лечащего врача заключается в проведении диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

Известно, насколько актуальным является значение ранней диагностики ХОБЛ и назначение своевременной адекватной стартовой терапии. По данным Европейского респираторного общества, только 25% случаев заболевания диагностируются своевременно [8]. В помощь врачу

первичного звена (терапевта) представляем алгоритм ранней диагностики ХОБЛ (табл. 2), показания и необходимый объем обследований для направления на консультацию к пульмонологу.

Показаниями для направления к пульмонологу являются:

- подозрение или впервые диагностированная ХОБЛ;
- дифференциальная диагностика ХОБЛ;
- отсутствие эффекта от лечения или нежелательные явления от назначенной лекарственной терапии.

Для направления на консультацию пульмонолога необходимо представить данные обследования:

- выписку из амбулаторной карты или истории болезни;
- анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- ОФВ₁ и результат ингаляционного бронхолитического теста с сальбутамолом 400 мкг (у больного вне обострения заболевания);
- рентгенография органов грудной клетки (ОГК) в 2-х проекциях;
- компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (при возможности);
- электрокардиография;
- эхокардиография (при необходимости).

В соответствии с GOLD и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких 2014 г. для всех пациентов независимо от тяжести заболевания рекомендуются нефармакологические методы воздействия на ХОБЛ и медикаментозная терапия [1, 2].

Характеризуя нефармакологические методы воздействия на ХОБЛ, необходимо подчеркнуть, что они являются неотъемлемой и весьма значимой частью лечения, профилактики обострений и прогрессирования заболевания (табл. 3).

Курение – безусловный фактор развития ХОБЛ и ее более быстрого прогрессирования [9]. Среди механизмов снижения показателей функции внешнего дыхания у курящих рассматривается дефицит витамина D, который обладает иммуномодулирующими и противовоспалительными эффектами, подавляемыми действием сигаретного дыма. В 20-летнем исследовании продемонстрировано, что функция легких у курящих лиц с недостатком витамина D снижается быстрее, чем у лиц с нормальным уровнем содержания витамина D [10]. В другом исследовании показано высокое распространение дефицита витамина D – 66% в популяции курящих, страдающих ХОБЛ [11]. Пре-

Таблица 2. Пациент с кашлем и одышкой и подозрением на ХОБЛ на приеме терапевта

А. Жалобы		Б. Анамнез заболевания		В. Спирография	
Симптом	Да или нет	Признак	Да или нет	Показатель (постбронходилаторные значения), проба с сальбутамолом 400 мкг	Значение
Кашель с продукцией мокроты в утренние часы		Курение		ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	<0,7
Появление одышки через несколько лет после кашля		Индекс курящего человека (число сигарет в день × длительность курения в годах : 20 (более 10 пачек/лет – достоверный фактор риска развития ХОБЛ)			
Оценка по шкале САТ (в баллах)		Профессиональная вредность (контакт с пылью) 5 и более лет			

Интерпретация результатов: при ответе «да» (хотя бы по одному вопросу) в разд. А и Б, с учетом данных разд. В диагностируется ХОБЛ или подозрение на ХОБЛ ($A \pm B + B = \text{ХОБЛ}$).

крашение курения приводит к замедлению падения ОФВ₁ почти в 2 раза по сравнению с теми пациентами, которые продолжали курить, что было установлено в 5-летнем исследовании здоровья легких у 5887 больных ХОБЛ легкой и умеренной степени тяжести (*Lung Health Study – LHS*) [9]. Отказ от курения является единственной мерой, предупреждающей прогрессирование развития эмфиземы и приводящей к улучшению респираторных симптомов [12]. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции должны быть предложены каждому пациенту с ХОБЛ. Вакцинопрофилактика более эффективна у пациентов пожилого возраста и лиц с более тяжелым течением заболевания или сердечной сопутствующей патологией, т. к. именно эта категория больных ХОБЛ имеет наибольшую вероятность развития обострений основного заболевания или тяжелой сопутствующей патологии. Недостаточное внимание практикующими врачами уделяется легочной реабилитации, включающей в себя, помимо физических тренировок, образовательные и психосоциальные программы, созданные для улучшения физического и эмоционального состояния больных и обеспечения длительной приверженности пациента поведению, направленному на сохранение здоровья [2].

В GOLD последних лет и в Федеральной программе по ХОБЛ медикаментозная терапия представлена различным ассортиментом лекарственных препаратов, распределенных на 4 группы (А, В, С, D) в соответствии с тяжестью ХОБЛ, выраженностью симптомов и частотой обострений заболевания [1, 2]. Каждая группа включает несколько лекарственных препаратов и их сочетаний.

В настоящее время длительно действующие бронходилататоры (ДДБД), имеющие высокий уровень эффективности и безопасности, являются основными лекарственными препаратами (препаратами 1-й линии) для базисной (регулярной) терапии больных ХОБЛ [1, 2]. Эта группа лекарственных средств назначается всем больным ХОБЛ независимо от тяжести заболевания. Доказано, что двойная бронходилатация (длительно действующие антихолинэргические (ДДАХ) препараты и длительно действующие β₂-агонисты (ДДБА)) является предпочтительней по сравнению с монотерапией каждым из препаратов у больных с выраженными симптомами и приоритетной для стартовой терапии ХОБЛ [13–17]. В недавно опубликованном решении совета экспертов Российского респираторного общества о целесообразности применения фиксированных комбинаций ДДАХ и ДДБА в фармакотерапии ХОБЛ подчеркивается их важнейшая роль по влиянию на редукцию симптомов, улучшению легочной функции, переносимости физической нагрузки и КЖ, предотвращению обострений заболевания [18].

В связи с появлением новых ДДАХ и фиксированных комбинаций ДДАХ/ДДБД, зарегистрированных в Россий-

ской Федерации, представляет интерес оценка их эффективности с точки зрения уровня доказательности и силы рекомендаций (табл. 4). В таблице дана характеристика медикаментозной терапии больных ХОБЛ стабильного течения, где представлены данные по эффективности новых бронходилататоров длительного действия и их фиксированных комбинаций в соответствии с уровнями доказательности и силой рекомендаций (табл. 5 и 6). Таблица составлена на основании Кохрановских обзоров, метаанализов, рандомизированных контролируемых исследований и дополняет данные о лекарственных средствах, нашедших отражение в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ 2014 г. [2].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в комбинации с ДДБА или в составе «тройной» комбинации с ДДАХ рекомендуются для длительного лечения ХОБЛ при наличии частых обострений в анамнезе [1, 2]. В то же время данные о влиянии ИГКС-содержащих режимов терапии ХОБЛ на смертность ограничены и противоречивы, кроме того, комбинированная терапия ИГКС+ДДБА повышает риск развития пневмонии, в связи с чем включение ИГКС в терапию ХОБЛ требует более детальной оценки клинической картины заболевания [34].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа (инг. ФДЭ-4) в комбинации с ДДАХ или в составе «тройной» комбинации с ИГКС/ДДБА, согласно рекомендациям GOLD, показаны больным ХОБЛ в группах С и D. В исследовании REACT по изучению (ИГКС/ДДБА)+ДДАХ+ФДЭ-4 было показано достоверное снижение риска тяжелых обострений, приведших к госпитализации [35]. С формальной точки зрения в рекомендациях GOLD инг. ФДЭ-4, также как и ИГКС, могут быть назначены больным с частыми обострениями, в то же время доказано и достаточно хорошо известно, что инг. ФДЭ-4 (рофлумиласт) снижают частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с бронхитическим вариантом ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения и обострениями в анамнезе (А, 1++) [36].

Одним из основных вопросов, стоящих перед лечащим врачом, является определение объема стартовой и последующей терапии больным ХОБЛ. К сожалению, распределение больных в соответствии с современной классификацией GOLD на 4 группы (А, В, С, D) не дает конкретного ответа на этот вопрос [1, 2]. Несмотря на то что выбор лекарственной терапии, на основании классификации GOLD, зависит от выраженности симптомов, степени ограничения воздушного потока и риска обострений, перед врачом стоит непростая задача конкретного выбора той или иной схемы лекарственной терапии для больного ХОБЛ.

Для оптимизации базисной терапии ХОБЛ, и в частности решения вопроса о назначении ИГКС или инг. ФДЭ-4, целесообразно рассматривать известные фенотипы (бронхитический, эмфизематозный, overlap-фенотип – сочета-

Таблица 3. Нефармакологические методы воздействия на ХОБЛ

Группа пациентов	Основные (активные) меры	Рекомендуемые меры	В зависимости от региональных программ
Больные ХОБЛ всех степеней тяжести	Отказ от курения (с возможным применением фармакологических методов)	Легочная реабилитация*	Вакцинация против гриппа и против пневмококковой инфекции

* Включает: физические тренировки, коррекцию нутритивного статуса, обучение пациентов, психосоциальную поддержку

ние ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА)) дополнительно с точки зрения особенностей клеточного характера воспаления, а также с учетом методов лучевой диагностики (компьютерно-томографическая фенотипическая характеристика), анамнестических сведений о характере обострений (инфекционное, неинфекционное, пневмонии в анамнезе).

Указание в анамнезе на перенесенные пневмонии у больных ХОБЛ расценивается как противопоказание для назначения ИГКС, хотя механизм пневмонии у больных ХОБЛ на фоне лечения ИГКС окончательно не выяснен. Рассматривая причины развития пневмонии при лечении ИГКС, следует учитывать, что разные ИГКС проявляют раз-

ную иммуносупрессивную активность (например, иммуносупрессивная активность флутиказона пропионата в 10 раз выше по сравнению с будесонидом) [37]. В свою очередь, КТ-фенотипическая характеристика помогает понять клиническое разнообразие ХОБЛ. Например, КТ высокого разрешения у больных ХОБЛ III–IV по GOLD позволили выявить бронхоэктазию у 33,8% из них [38]. В этой связи наличие именно инфицированной бронхоэктазии, а не только наличие бронхоэктазов у больных ХОБЛ следует рассматривать как фактор риска инфекционного обострения на фоне лечения ИГКС.

К настоящему времени имеется достаточно оснований для рекомендации включения ИГКС + ДДБА в схему тера-

Таблица 4. Характеристика медикаментозной терапии больных с ХОБЛ стабильного течения в соответствии с уровнями доказательности и силой рекомендаций

Класс препаратов	Применение препаратов (с уровнем доказательности)	Уровень доказательности и сила рекомендаций*
Бронходилататоры	Бронхолитические препараты являются основным средством в лечении ХОБЛ. Ингаляционная терапия предпочтительнее. Препараты назначаются либо по потребности, либо систематически. Преимущество отдается ДДБХ. Комбинации ДДБХ повышают эффективность лечения, снижают риск побочных эффектов и оказывают большее влияние на ОФВ ₁ , чем каждый из препаратов в отдельности	A, 1+ A, 1++ A, 1+ B, 2++
ДДАХ*	Тиотропия бромид , обладая 24-часовым действием, уменьшает частоту обострений и госпитализаций, улучшает симптомы и качество жизни (КЖ) [19, 20], улучшает эффективность легочной реабилитации Гликопиррония бромид – продолжительность действия 24 часа, оказывает клинически значимый эффект на уровень ОФВ ₁ , снижает потребность в препаратах по потребности, позитивно оказывает влияние на гиперинфляцию и снижает риск развития обострений [21, 22]. Аклидиния бромид , обладает 12-часовым действием, значительно увеличивает преддозовую ОФВ ₁ , КЖ, снижает риск обострений, требующих госпитализации [23–25].	A, 1++ B, 2++ B, 1+ A, 1++
ДДБА**	Формотерол и Салметерол достоверно улучшают ОФВ ₁ и другие легочные объемы, КЖ, снижают выраженность симптомов и частоту обострений, не влияя на смертность и падение легочной функции. Индакатерол позволяет значительно увеличить ОФВ ₁ , уменьшить выраженность одышки, частоту обострений и повысить КЖ [26]	A, 1+ A, 1++
ДДАХ	Тиотропий/Олодатерол улучшают показатели ОФВ ₁ на протяжении 24 часов в большей степени, чем монотерапия тиотропием [13, 14]. Гликопирроний/Индакатерол характеризуются значительным приростом показателя ОФВ ₁ (через сутки после применения), снижением числа использования препаратов скорой помощи, а также предотвращают развитие средних и тяжелых обострений ХОБЛ и снижают уровень гиперинфляции [15–17]. Умеклидиний/Вилантерол улучшают показатели функции легких, одышки, КЖ и снижают уровень обострений ХОБЛ [27, 28]. Аклидиний/Формотерол уменьшают выраженность ночных и ранних утренних симптомов [29]	B, 1+ B, 1+ A, 1+ B, 1+
ИГКС***	ИГКС положительно влияют на симптоматику заболевания, функцию легких, КЖ, уменьшают частоту обострений, не оказывая влияния на постепенное снижение ОФВ ₁ , не снижают общую смертность	A, 1+
ИГКС+ДДБХ****	ИГКС и ДДБА могут снижать смертность. ИГКС/ДДБА повышают риск развития пневмонии, но не имеют других побочных явлений. Флутиказона фураат/Вилантерол в отношении улучшения функции легких более эффективны, чем Флутиказона пропионат/Салметерол с более высоким риском развития пневмонии [30]. Беклометазон/Формотерол – для достижения сходных с другими комбинациями клинических улучшений требуется меньшая доза ИГКС [31]. Добавление к ИГКС/ДДБА тиотропия бромида улучшает функцию легких, снижает уровень госпитализации по поводу ХОБЛ, улучшает КЖ, и способно предотвратить повторные обострения [32]. Добавление гликопиррония к ИГКС/ДДБА улучшает функцию легких и КЖ [33, 34].	B, 2++ A, 1+ B, 1+ B, 1+ A, 1+ B, 1+
Инг. ФДЭ-4*****	Рофлумиласт снижает частоту среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с бронхитическим вариантом ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения и обострениями в анамнезе [35, 36].	A, 1++
Метил-ксантины	Теофиллин оказывает умеренный бронхолитический эффект по сравнению с плацебо. Теофиллин в низких дозах уменьшает количество обострений, но не увеличивает постбронходилатационную функцию легких	A, 1+ B, 2++
Антиоксиданты	N-ацетилцистеин и др. способны проявлять антиоксидантные свойства и могут играть роль в лечении больных с повторяющимися обострениями ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ, не получающих ингаляционные кортикостероиды, лечение карбоцистеином и N-ацетилцистеином может уменьшить число обострений	B, 2++ B, 2++

Примечание. Здесь и в последующих таблицах и рисунках:

*ДДАХ – длительно действующие антихолинергетики; **ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ***ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ****ДДБХ – длительно действующие бронходилататоры; *****инг. ФДЭ-4 – ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа

пии ХОБЛ с учетом уровня эозинофилов в анализах мокроты, периферической крови или уровня FeNO. Потенциальными маркерами назначения ИГКС в сочетании с ДДБА являются: число эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$, в периферической крови ≥ 300 кл/мл или увеличение показателей FeNO ≥ 25 ppb, хотя эти значения не всегда являются абсолютными показателями к назначению указанных препаратов при ХОБЛ [39].

Следовательно, при решении вопроса о включении ИГКС в терапию ХОБЛ у больных с частыми обострениями

рекомендуется взвешивать риск и пользу от назначения ИГКС, выделять отдельные группы/подгруппы пациентов с учетом данных КТ высокого разрешения, клеточного характера воспаления, анамнестических сведений на основании медицинской документации о характере обострений заболевания (инфекционное, неинфекционное). Эти подходы в решении вопроса о назначении ИГКС относятся, прежде всего, к больным с бронхитическим фенотипом ХОБЛ. Выделение различных вариантов бронхитического фенотипа (подгрупп) помогут врачу выбрать оптимальный вариант медикаментозной терапии.

Что касается эмфизематозного фенотипа ХОБЛ, то для этой категории больных препаратами выбора являются ДДБА, а при терминальном течении – хирургическая редукция легочных объемов, длительная кислородотерапия на дому, трансплантация легких. Доказательств целесооб-

Таблица 5. Рейтинговая схема для оценки уровня доказательности

Уровень доказательности	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Таблица 6. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

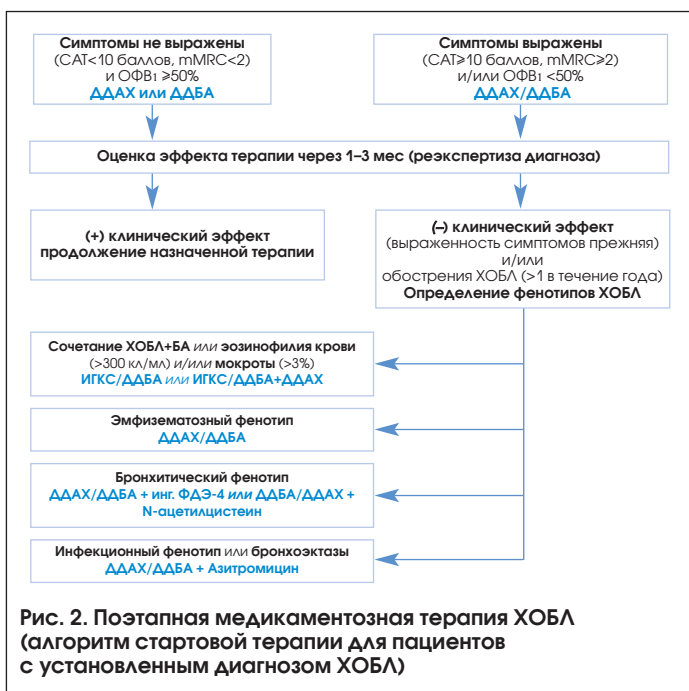
Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Таблица 7. Схемы базисной (регулярной) медикаментозной терапии для больных ХОБЛ

Вариант	Характеристика ХОБЛ	Лекарственные препараты, группы
I	Нетяжелое течение (GOLD 1, 2 или GOLD A, B) с невыраженными симптомами	ДДАХ или ДДБА
II	Нетяжелое течение (GOLD 1, 2 или GOLD A, B) с выраженными симптомами	ДДАХ+ДДБА* (ДДАХ/ДДБА)**
III	Фенотип эмфизематозный, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D)	ДДАХ+ДДБА (ДДАХ/ДДБА)
IV	Фенотип бронхитический, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D)	
IV-A	Подгруппа ХОБЛ, фенотип бронхитический, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D) без эозинофилии мокроты ($<3\%$) и/или крови (<300 кл/мл)	ДДАХ+ДДБА (ДДАХ/ДДБА)
IV-B	Подгруппа ХОБЛ, фенотип бронхитический, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D) с эозинофилией мокроты ($\geq 3\%$) и/или крови (≥ 300 кл/мл)	ИГКС/ДДБА ИГКС/ДДБА + ДДАХ; ИГКС/ДДБА+ДДАХ+ инг. ФДЭ-4
IV-B	Подгруппа ХОБЛ, фенотип бронхитический, тяжелое/крайне тяжелое течение (GOLD 3, 4 или GOLD C, D) с инфицированной бронхоэктазией и/или инфекционными обострениями (в т. ч. пневмония)	ДДАХ+ инг. ФДЭ-4; ДДБА+инг. ФДЭ-4
V	Overlap-фенотип (фенотип сочетания бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ)	
V-A	Overlap-фенотип (нетяжелое течение)	ИГКС/ДДБА
V-B	Overlap-фенотип (тяжелое/крайне тяжелое течение)	ИГКС/ДДБА+ДДАХ

Примечание. *ДДАХ+ДДБА – раздельное сочетание ДДАХ и ДДБА;

**ДДАХ/ДДБА – фиксированная комбинация ДДАХ и ДДБА



разности назначения ИГКС или инг. ФДЭ-4 пациентам с эмфизематозным фенотипом в настоящее время не получено.

Место ИГКС у больных с сочетанием ХОБЛ и БА определено на основании международных и национальных руководств, в согласованных рекомендациях экспертного совета Российского респираторного общества [40].

В таблице 7 представлены схемы базисной (регулярной) медикаментозной терапии ХОБЛ с учетом выраженности симптомов и фенотипов ХОБЛ (бронхитический, эмфизематозный, overlap-фенотип – сочетание ХОБЛ и БА), а также особенностей фенотипической картины бронхитического варианта ХОБЛ.

На основании представленных схем лечения базисной (регулярной) медикаментозной терапии ХОБЛ вниманию читателя представляется алгоритм поэтапной терапии для пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ (рис. 2).

Заключение

Таким образом, в данной статье вниманию врача первичного звена (терапевта) представлены алгоритм ранней диагностики ХОБЛ, показания для направления на консультацию к пульмонологу, индикаторы качества оказания медицинской помощи больным ХОБЛ и схемы поэтапной базисной стартовой терапии, составленные с учетом уровня доказательности и силы рекомендаций. Авторы выражают уверенность, что изложенный материал поможет врачу-интернисту в ранней диагностике и оказании помощи больным столь тяжелым заболеванием.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2016 report is available on www.goldcopd.org
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких 2014 г. // Пульмонология. 2014. № 3. С. 15–61 [Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniju hronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkih 2014 g. // Pulmonologiya. 2014. № 3. S. 15–61 (in Russian)].
3. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive disease // Ann. Intern. Med. 1987. Vol. 106. P. 106–204.

4. Miravittles M., Worth H., Cataluna J. et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study // Resp. Res. 2014. Vol. 15(1). P. 122–128.
5. Lange P., Marott J.L., Vestbo J. et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population // AJRCCM. 2012. Vol. 186(10). P. 976–981.
6. Miravittles M., Soler-Catalu a J.J., Calle M. et al. Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines // Arch Bronconeumol. 2012. Vol. 48(3). P. 247–257.
7. Soler-Catalu J.J., Alcazar-Navarrete B., Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice // International Journal of COPD 2014. Vol. 9(1). P. 1397–1405.
8. Viegi G., Pistelli F., Sherrill D.L. et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD // Eur. Respir. J. 2007. Vol. 30. P. 993–1013.
9. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study // JAMA. 1994. Vol. 272(19). P. 1497–1505.
10. Lange N.E., Sparrow D., Vokonas P., Litonjua A.A. Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the Normative Aging Study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012. Vol. 186(7). P. 616–621.
11. Kunisaki K.M., Niewoehner D.E., Singh R.J., Connett J.E. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37(2). P. 238–243.
12. Stratelis G., Fransson S.G., Schmekel B. et al. High prevalence of emphysema and its association with BMI: a study of smokers with normal spirometry // Scand. J. Prim. Health Care 2008. Vol. 26(4). P. 241–247.
13. Dhillon S. Tiotropium/Olodaterol: A Review in COPD. Drugs // 2016. Vol. 76(1). P. 135–46. doi: 10.1007/s40265-015-0527-2.
14. Ramadan W.H., Kabbara W.K., El Khoury G.M., Al Assir S.A. Combined bronchodilators (tiotropium plus olodaterol) for patients with chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015. Vol. 30(10). P. 2347–2356. doi: 10.2147/COPD.S88246. eCollection 2015. Review.
15. Rodrigo G.J., Plaza V., Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review // Chest. 2014. Vol. 146(2). P. 309–317. doi: 10.1378/chest.13-2807.
16. Frampton J.E. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Drugs. 2014. Vol. 74(4). P. 465–488. doi:10.1007/s40265-014-0194-8.
17. Watz H., Mail nder C., Baier M., Kirsten A. Effects of indacaterol/glycopyrronium (QVA149) on lung hyperinflation and physical activity in patients with moderate to severe COPD: a randomised, placebo-controlled, crossover study (The MOVE Study) BMC // Pulm. Med. 2016. Vol. 16(1). P. 95. doi:10.1186/s12890-016-0256-7.
18. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Перспективы фармакотерапии ХОБЛ: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов // Пульмонология. 2016. № 1. С. 65–73 [Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S. i dr. Perspektivi farmakoterapii HOBL: vozmozhnosti kombinirovanih bronhodilatorov i mesto ingalatsionnih glukokortikosteroidov. Zaklyuchenie ekspertov // Pulmonologiya 2016. № 1. S. 65-73 (in Russian)].
19. Cheyne L., Irvin-Sellers M.J., White J. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 22(9). CD009552.
20. Karner C., Chong J., Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 7. Art. No.: CD009285. doi:10.1002/14651858.CD009285.pub3.
21. Ulrik C. Once-daily glycopyrronium bromide (Seebri Breezhaler®) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Expert Opin Pharmacother. 2015. Vol. 16(17). P. 2653–2659. doi:10.1517/14656566.2015.1100171. Epub 2015 Dec 5.
22. Riario-Sforza G.G., Ridolo E., Riario-Sforza E., Incorvaia C. Glycopyrronium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Expert Rev Respir Med. 2015. Vol. 9(1). P. 23–33. doi:10.1586/17476348.2015.996133. Epub 2014 Dec 30.
23. Ni H., Soe Z., Moe S. Acridinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 19(9). CD010509. doi: 10.1002/14651858.CD010509.pub2.
24. Zou Y., Xiao J., Yang D.H., Li J., Chen Q. Efficacy and Safety of an Acridinium Bromide Treatment for 12 Weeks or Longer in Patients with Moderate-To-Severe COPD: A Meta-Analysis // COPD 2016. Vol. 13(4). P. 499–508. Epub 2016 Feb.
25. Karabis A., Lindner L., Mocarski M., Huisman E., Greening A. Comparative efficacy of acridinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2013. Vol. 8. P. 405–423. doi:10.2147/COPD.S48967. Epub 2013 Sep 9.
26. Greake J.B. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for COPD // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 10(1). CD010139.
27. Spyrtas D., Sichletidis L. Umeclidinium bromide/vilanterol combination in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review // Ther. Clin. Risk Manag. 2015. Vol. 11. P. 481–487. doi:10.2147/TCRM.S67491. eCollection 2015. Review.
28. Rodrigo G.J., Neff H.A. Systematic Review of the Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Combination of Umeclidinium and Vilanterol for the Treatment of COPD // Chest. 2015. Vol. 148(2). P. 397–407. doi:10.1378/chest.15-0084. Review.
29. Matera M.G., Sanduzzi A., Cazzola M. Specific role of combination acridinium: formoterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016. Vol. 11. P. 73–79. doi: 10.2147/COPD.S78000. eCollection 2016. Review.
30. McKeage K. Fluticasone furoate/vilanterol: a review of its use in chronic obstructive

pulmonary disease // Drugs. 2014. Vol. 74(13). P. 1509–1522. doi:10.1007/s40265-014-0269-6. Review.

31. Singh D., Corradi M., Spinola M., Petruzzelli S., Papi A. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease // NPJ Prim Care Respir Med. 2016. Vol. 16(26). 16030. doi:10.1038/nppcr.2016.30. Review

32. Maria Ximena Rojas Reyes, Olga M Garc a Morales, Rodolfo J Dennis, Charlotta Karner. Combination inhaled steroid and long acting beta2 agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst Rev. 2016. Vol. 6(6). CD008532.

33. Frith P.A., Thompson P.J., Ratnavadivel R. et al. Glisten Study Group Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial // Thorax. 2015. Vol. 70(6). P. 519–527. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206670. Epub 2015 Apr 3.

34. Martino M.D., Agabiti N., Cascini S. et al. The Effect on Total Mortality of Adding Inhaled Corticosteroids to Long-Acting Bronchodilators for COPD: A Real Practice Analysis in Italy // COPD 2016. Vol. 13(3). P. 293–302.

35. Calverley P.M., Martinez F.J., Fabbri L.M. et al. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? The

REACT study protocol // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. Vol. 7. P. 375–382.

36. Chong J., Leung B., Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013. Issue 11. Art. No.: CD002309. doi:10.1002/14651858.CD002309.pub4.

37. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia // Thorax. 2013. Vol. 68. P. 1029–1036.

38. Da Silva S., Paschoal I.A., De Capitani E.M. et al. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016. Vol. 11(1). P. 503–513.

39. Kaplan A.G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2015. Vol. 10. P. 2535–2548.

40. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Согласованные рекомендации по применению антихолинергического препарата длительного действия тiotропия в терапии бронхиальной астмы // Пульмонология. 2015. № 2. С. 143–150 [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. i dr. Soglasovanie rekomendacii po primeneniju antiho-linergicheskogo preparata dlitel'nogo deistvia tiotropija v terapii bronchialnoi astmi // Pulmonologia. 2015. № 2. S. 143–150 (in Russian)].

Роль 3D-моделирования органов грудной клетки в диагностике диссеминированных поражений легких

Е.А. Филатова, д.м.н. С.Н. Скорняков, д.м.н. И.Д. Медвинский, к.м.н. А.В. Савельев, А.С. Цвиренко, И.А. Черняев, О.К. Федорова, к.м.н. Р.Б. Бердников, В.Н. Валуева

ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

В статье представлена структура расхождений направительного и клинического диагнозов у больных с диссеминированными поражениями легких (ДПЛ) в специализированном диагностическом отделении Уральского НИИ фтизиопульмонологии. Показана роль трансбронхиальной биопсии легких (ТББЛ) в диагностике гранулематозных поражений. Описывается усовершенствованная технология обследования с применением 3D-моделирования органов грудной клетки для выделения патологических элементов, подсчета объема пораженной ткани легкого у пациентов с ДПЛ и построения навигационной карты, повышающей эффективность забора материала при ТББЛ.

Цель исследования: оценка клинической информативности усовершенствованной технологии пациентов с ДПЛ, повышающей эффективность забора материала при ТББЛ.

Материал и методы: в 1-й группе (n=459) ретроспективно анализировались результаты обследования и структура расхождений направительного и клинического диагнозов у больных с ДПЛ. Во 2-й и 3-й группах проводилась оценка информативности ТББЛ на основе исследования биоптатов. В исследование включены результаты биопсии ткани легких от пациентов с ДПЛ (n=50), полученные как при использовании 3D-навигационной карты (2-я группа), так и при традиционной ТББЛ (3-я группа).

Результаты и их обсуждение: проведенный нами анализ когорты пациентов с ДПЛ (n=459) выявил существенные (p<0,05) расхождения направительного и клинического диагнозов, достигающие 48%. Шанс получения информативного материала в 2-й группе – 1,125. Шанс получения информативного материала в 3-й группе – 0,143. Статистическая достоверность принята при p<0,05. Стандартная ошибка отношения шансов – 0,83. Отношение шансов – 7,875 (ДИ 95%: 1,547; 40,092). Относительный риск – 1,688 (ДИ 95%: 1,171; 2,431). Стандартная ошибка относительного риска – 0,186.

Вывод: использование индивидуальной виртуальной навигационной карты, построенной на основании данных КТ органов грудной клетки, позволяет получать информативный биоматериал при проведении ТББЛ в 1,69 раза чаще, чем при традиционной ТББЛ, что приводит к снижению сроков пребывания пациента в стационаре, диагностической нагрузки и расходов медицинской организации на оказание помощи больному при диссеминированном поражении легких.

Ключевые слова: диссеминированное поражение легких, трансбронхиальная биопсия легких, 3D-моделирование органов грудной клетки, компьютерная томография органов грудной клетки.

Для цитирования: Филатова Е.А., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д. и др. Роль 3D-моделирования органов грудной клетки в диагностике диссеминированных поражений легких // РМЖ. 2016. № 16. С. 1046–1050.

ABSTRACT

Chest 3D modeling in the diagnosis of disseminated lung lesions

Filatova E.A., Skorniyakov C.N., Medvynsky I.D., Savelyev A.V., Tcvirenko A.S., Chernyaev I.A., Berdnikov R.B., Valueva V.N.

Ural Scientific Research Institute of Phthisiopneumology, Yekaterinburg

The article presents the structure of divergence of clinical diagnoses in patients with disseminate lung lesions (DLL). Authors described an advanced technology of transbronchial lung biopsy (TBB) based on chest 3D modeling that isolates pathological elements, calculates the volume of affected lung tissue in patients with DLL and develops navigation maps that increases the effectiveness of sampling biopsy material during TBB.

Objective: To estimate the role of improved TBB in DLL diagnosis.

Material and Methods: In group 1 ($n = 459$) examination results and the structure of divergence of clinical diagnoses in patients with DLL were retrospectively analyzed. Informational content of biopsy specimens of lung tissue obtained during TBB with 3D-navigation (group 2) and traditional TBB (group 2) were compared in 50 patients with DLL. **Results:** The analysis of patients with DPL ($n = 459$) revealed a significant ($p < 0,05$) divergence of clinical diagnoses, reaching 48%. The chance of receiving informative material in group 2 – 1.125, in group 3 – 0.143 ($p < 0,05$, standard error of OR 0.83, OR 7.875 (95% CI: 1.547; 40.092), RR 1,688 (95% CI: 1.171; 2.431) Standard error of relative risk (S) 0.186.

Conclusion: Usage of individual virtual 3D navigation map, based on chest CT, allows to obtain informative biopsy specimens during TBB 1.69 times more likely than traditional TBB, which leads to reduction of length of stay, diagnostic load for a patient and decreases expenses of the hospital for DLL management.

Key words: disseminated lung lesions, transbronchial lung biopsy, 3D modeling of the chest, chest CT.

For citation: Filatova E.A., Skorniyakov C.N., Medvynsky I.D. et al. Chest 3D modeling in the diagnosis of disseminated lung lesions // RMJ. 2016. № 16. P. 1046–1050.

Введение

Диагностика заболеваний, сопровождающихся диссеминированным поражением легких (ДПЛ), остается сложной мультидисциплинарной проблемой [1–6]. Доля диагностических ошибок у таких пациентов составляет в среднем 30–40% и может достигать 80% [7]. Для уточнения этиологии ДПЛ используют комплекс клинических, лабораторных, рентгенологических и/или гистологических данных, что подразумевает тесное сотрудничество фтизиатров, пульмонологов, рентгенологов и патоморфологов. Такой подход повышает частоту правильно установленного диагноза [8]. «Золотым стандартом» диагностики ДПЛ является исследование биопсийного материала. Наиболее часто для этого применяют трансbronхиальную биопсию легких (ТББЛ) [7, 9, 10]. Однако информативность стандартной методики ТББЛ, выполняемой «вслепую», нередко остается низкой из-за недостаточного количества патологического материала в биоптате или его отсутствия [9, 11, 12]. Это определило актуальность и цель данного исследования.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики ДПЛ с использованием компьютерного 3D-моделирования органов грудной клетки.

Материал и методы

Для выполнения поставленной цели исследование проводилось в 3-х группах:

1) контрольная группа включала 459 пациентов, госпитализированных в диагностическое отделение Уральского НИИ фтизиопульмонологии для уточнения диагноза ДПЛ в течение последних 5 лет. В этой группе ретроспективно анализировались результаты обследования и структура расхождений направительного и клинического диагнозов у больных с ДПЛ;

2) контрольная группа ($n=30$) – пациенты с саркоидозом I и II стадии, которым ТББЛ проводилась по стандартной методике;

3) основная группа ($n=20$) – пациенты с саркоидозом I и II стадии, которым с помощью 3D-моделирования на

основании данных КТ грудной клетки выстраивалась виртуальная навигационная карта для сопровождения трансbronхиальной биопсии легких.

С учетом полученной таким образом модели выполнялась ТББЛ. Во 2-й и 3-й группах проводилась оценка информативности ТББЛ на основе исследования биоптатов. Пациенты 2-й и 3-й групп были сопоставимы по основной и сопутствующей патологии, среднему возрасту ($40,7 \pm 10,5$) и гендерному составу.

С целью повышения вероятности получения диагностического материала при ТББЛ у пациентов с диссеминированным поражением легких совместно с кафедрой вычислительной техники Уральского федерального университета (УрФУ) разработана программа, позволяющая проводить 3D-реконструкцию DICOM-пакета КТ легких, выделять элементы диссеминации, определять объем пораженной ткани и выстраивать виртуальную навигационную карту для выполнения ТББЛ [12, 13].

Работа программы 3D-моделирования разделялась на 3 этапа:

- 1) преобразование данных КТ в формате DICOM в объемное изображение;
- 2) подсчет объема пораженной ткани;
- 3) создание виртуальной навигационной карты ТББЛ.

1. Для обработки и визуализации КТ-данные загружаются в стандартную программу MeVisLab для построения трехмерной реконструкции легких (рис. 1).

Для подсчета объема пораженной ткани при ДПЛ в полученном объемном изображении проводилась сегментация всех структур легких с последующим их вычитанием за исключением элементов диссеминации.

После выделения общего объема поражения, для удобства восприятия, выделенные патологические элементы можно рассмотреть совместно с полупрозрачным ореолом легких и элементами бронхиального дерева в черно-белом или цветном вариантах (рис. 2).

2. Затем производится вычисление объема пораженной ткани в условных единицах объема (рис. 3).

3. Далее создается виртуальная навигационная карта, которая при проведении ТББЛ повысит вероятность наиболее точного забора патологического материала из зоны с максимальными изменениями. Для этого выделяется бронхиальное дерево, в котором с помощью созданного программного продукта визуализируется только та часть бронхов, которая проходима для фибробронхоскопа. Программа выделяет и добавляет к модели элементы диссеминации и границы легкого, что позволяет увидеть и рассчитать расстояние от пораженного участка в легком до плевры. На заключительном этапе работы получаем виртуальную навигационную карту, которая представляет собой виртуальный маршрут движения фибробронхоскопа по трахеобронхиальному дереву и расчет глубины выхода биопсийных щипцов (рис. 4).

По виртуальной навигационной карте врач-эндоскопист определяет место нахождения патологических образований, откуда наиболее вероятно получить патологическую ткань легких, определяет точку выхода биопсийных щипцов и рассчитывает глубину их погружения до нее.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel. Различия в воз-

можностях методов оценивали по критерию отношения шансов и их доверительным интервалам.

Результаты и их обсуждение

Проведенный нами анализ когорты пациентов с ДПЛ ($n=459$), госпитализированных в Уральский НИИ фтизиопульмонологии, выявил существенные ($p<0,05$) расхождения между направительным и клиническим диагнозами, достигающие 48%. Наибольшее количество диагностических ошибок встречается при дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза, что обусловлено гипердиагностикой диссеминированного туберкулеза легких. После обследования в клинике пациентов с направительным диагнозом «диссеминированный туберкулез» клинический диагноз был изменен у 93,3% пациентов. Обратной закономерности не наблюдалось: в группе пациентов с направительным диагнозом «саркоидоз» число расхождений составило лишь 2,3%. В группе пациентов с ранее установленным диагнозом «идиопатическая интерстициальная пневмония» (ИИП) диагноз был подтвержден в большинстве случаев – в 85,4%. Канцероматоз подтвержден только у 39,1% пациентов. В группе пациентов, у которых в направительном диагнозе нозология не была уточнена, в большинстве случаев (66,7%) был установлен диагноз «саркоидоз». В структуре больных, у которых ДПЛ было выявлено только при обследовании в нашей клинике, большую часть составили больные с ИИП (48,6%, $n=35$) и саркоидозом (31,9%, $n=23$). У 2-х пациентов, поступивших в отделение с подозрением на «диффузные болезни соединительной ткани», диагноз был подтвержден.

Структура расхождений направительного и клинического диагнозов представлена в таблице 1.

Морфологическая верификация диагноза проведена у 375 пациентов 1-й группы (81,7%). Превалирующим методом забора биопсийного материала в структуре инвазивных диагностических вмешательств была ТББЛ, которая выполнена у 79% ($n=296$) пациентов. Биопсия легкого при проведении медиастиноплевроскопии (МПС) и видеоторакоскопической резекции легких (ВТС) выполнена соответственно у 9,1% ($n=34$) и 9,1% ($n=34$) больных. Другие виды биопсий (биопсия периферических лимфатических узлов, кожи, плевры) применялись редко (2,9%, $n=11$). Структура методов забора биопсийного материала представлена на рисунке 5.

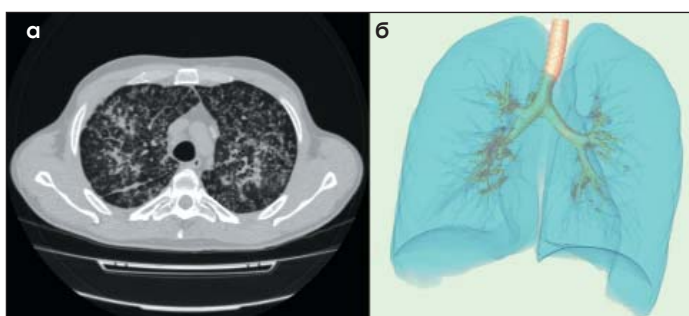


Рис. 1. Преобразование КТ-данных в формате DICOM (а) в 3D-модель органов грудной клетки (б)

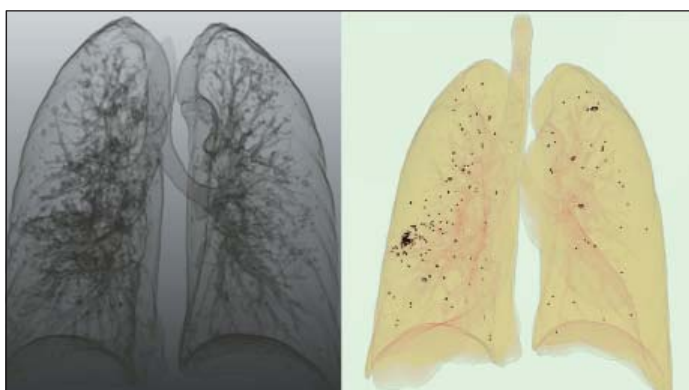


Рис. 2. 3D-модель легких с элементами диссеминации без подкраски (черно-белое и цветное изображение)

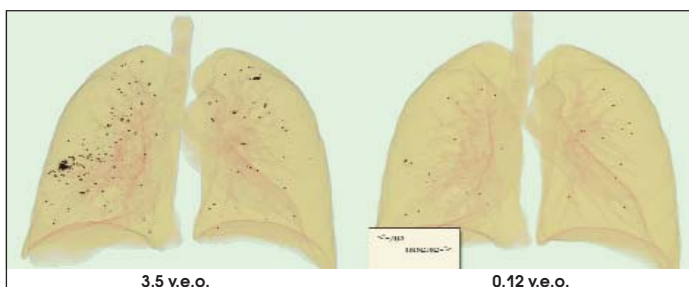


Рис. 3. Подсчет объема пораженной ткани до и после лечения

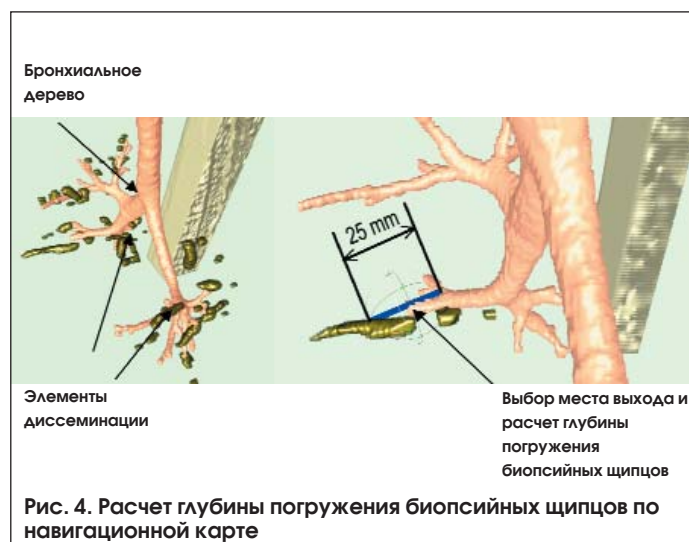


Рис. 4. Расчет глубины погружения биопсийных щипцов по навигационной карте

Таблица 1. Структура расхождений направительного и клинического диагнозов

Направительный диагноз	Клинический диагноз											
	Диссеминированный туберкулез		Саркоидоз		ИПП		Канцероматоз		Пневмокониозы		Редкие заболевания ¹	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Диссеминированный туберкулез, n=131	9	6,9	84	64,1	23	17,6	9	6,9	1	0,8	3	2,3
Саркоидоз, n=133	1	0,8	130	97,7	2	1,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0
ИПП, n=41	0	0,0	3	7,3	35	85,4	2	4,9	0	0,0	1	2,4
Канцероматоз, n=23	5	21,7	9	39,1	0	0,0	9	39,1	0	0,0	0	0,0
Пневмокониозы, n=7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	42,9	0	0,0
Редкие заболевания ¹ , n=9	1	11,1	0	0,0	1	11,1	0	0,0	0	0,0	7	77,8
ВИЧ ² , n=5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ревматические болезни ³ , n=2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Нозология не уточнена, n=36	1	2,8	24	66,7	0	0,0	0	0,0	4	11,1	0	0,0
Прочие заболевания ⁴ , n=72	2	2,8	23	31,9	35	48,6	5	6,9	0	0,0	0	0,0
Итого, n=459	19	4,1	273	59,5	96	20,9	25	5,4	8	1,7	11	2,4

¹ Гистиоцитоз Х, альвеолярный протеиноз, лейомиоматоз; ² диссеминированный туберкулез в сочетании с пневмонией, вызванной *Pneumocystis carinii*; ³ системная красная волчанка, васкулиты, ревматоидный артрит; ⁴ заболевания преимущественно группы ХОБЛ

В большинстве случаев ТББЛ была информативна при канцероматозе и саркоидозе – у 85,7 и 57,9% пациентов соответственно. При диссеминированном туберкулезе легких и ИПП частота морфологической верификации была значительно ниже и составила 20,0 и 30,3% больных соответственно. При пневмокониозах диагноз был подтвержден у 33,3% пациентов. При альвеолярном протеинозе морфологическая верификация составила 100%, однако из-за небольшого количества случаев (3) эти данные не являются статистически значимыми. В группе ревматических болезней и при сочетании ДПЛ с ВИЧ морфологически подтвердить диагноз не удалось. Диагностическая информативность ТББЛ при различных нозологиях приведена в таблице 2.

Таким образом, по нашим данным, диагностическая информативность ТББЛ – одного из широко применяемых методов диагностики ДПЛ – недостаточно высока, в т. ч. при наиболее часто встречающейся патологии легких – саркоидозе и диссеминированном туберкулезе легких (см. табл. 1). Это определило необходимость совершенствования проводимой «вслепую» стандартной методики ТББЛ, а именно на основе 3D-моделирования органов дыхания и построения виртуальной навигационной карты для оптимизации выбора места биопсии.

Мы пришли к выводу, что при выполнении ТББЛ применение 3D-моделирования позволяет измерить и объективно оценить объем пораженной ткани и динамику течения заболевания при ДПЛ, а применение 3D-навигации повышает шанс получить информативный материал в 1,6 раза в сравнении с традиционной ТББЛ. Этот вывод подтверждается тем, что материал, на основе которого установлен диагноз, получен у 90% (n=18) пациентов. Во всех случаях при морфологическом исследовании в материале были выявлены изменения, наиболее характерные для саркоидоза, в виде эпителиоидно-клеточных гранул без некроза. Не удалось получить измененную легочную ткань у 10% (n=2) пациентов. У этих пациентов была исследована респираторная ткань – без патологических изменений.

Сравнение информативности традиционной ТББЛ и ТББЛ с 3D-навигацией

Для сравнения информативности традиционной ТББЛ и ТББЛ с 3D-навигацией у пациентов с ДПЛ проанализировано 50 биоптатов ткани легкого, полученных при ТББЛ. Результаты сравнения представлены в таблице 3.

Шанс получения информативного материала во 2-й группе равен 1,125. Шанс получения информативного материала в 3-й группе – 0,143. Статистическая достоверность: $p < 0,05$. Стандартная ошибка отношения шансов – 0,83. Отношение шансов – 7,875, (ДИ 95%: 1,547; 40,092). Относительный риск – 1,688 (ДИ 95%: 1,171; 2,431). Стандартная ошибка относительного риска – 0,186.

Выводы

1. Наибольшее число диагностических ошибок зарегистрировано в случаях дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза, что обусловле-

но гипердиагностикой диссеминированного туберкулеза. После обследования в клинике направительный диагноз «диссеминированный туберкулез» был изменен у 93,3% пациентов. Обратной закономерности не наблюдалось: в группе пациентов с направительным диагнозом «саркоидоз» процент расхождений составил 2,3% (см. табл. 1).

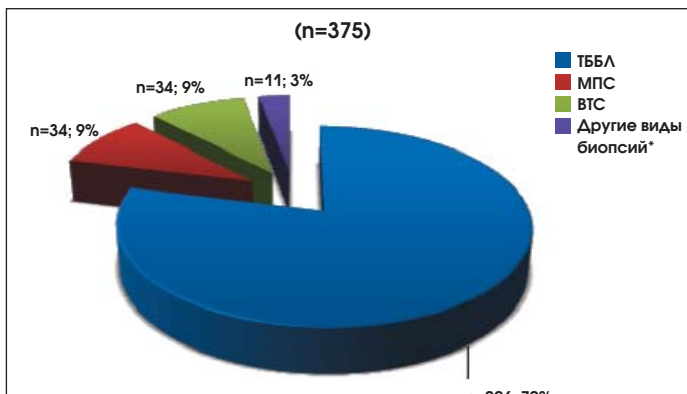


Рис. 5. Структура инвазивных диагностических вмешательств в исследуемых группах

Примечание. ТББЛ – трансбронхиальная биопсия легких;

МПС – медиастиноплевроскопия;

ВТС – видеоторакоскопическая резекция легких.

* биопсия кожи – 2; биопсия периферических лимфатических узлов – 5; биопсия плевры – 4

Таблица 2. Диагностическая информативность ТББЛ при различных нозологиях, сопровождающихся ДПЛ

Диагноз	Кол-во информативных ТББЛ, %
Диссеминированный туберкулез	20,0
Пневмоконииозы	33,3
Пневмоцистная пневмония +В20*+туберкулез	0
Саркоидоз	57,9
Канцероматоз	85,7
ИПП	30,3
Ревматические болезни	0
Альвеолярный протеиноз	100,0
Всего	54,4

* класс МКБ-10

Таблица 3. Сравнение информативности традиционной ТББЛ и ТББЛ с 3D-навигацией у пациентов с ДПЛ

Метод исследования	Результат		Сумма по строке
	Наличие патологически измененной легочной ткани	Неизмененная легочная ткань	
	абс.	абс.	абс.
ТББЛ с 3D-навигацией (2-я группа)	18	2	20
Традиционная ТББЛ (3-я группа)	16	14	30
Сумма	34	16	50

2. По нашим данным, в структуре инвазивных диагностических вмешательств преобладает ТББЛ, однако полученный для гистологического исследования материал неинформативен в 46,6% из-за малого размера биоптата и «слепого» проведения манипуляции.

3. Использование индивидуальной виртуальной навигационной карты, построенной на основании данных КТ органов грудной клетки, позволяет получать информативный биоматериал при проведении ТББЛ в 1,69 раза чаще, чем при традиционной ТББЛ, что приводит к снижению сроков пребывания пациента в стационаре, диагностической нагрузки и расходов медицинской организации на оказание помощи больному при диссеминированном поражении легких.

Литература

1. Котляров П.М., Юдин А.Л., Георгиади С.Г. Дифференциальная рентгенодиагностика диффузных заболеваний легких. Часть 1 // Мед. визуализация. 2003. № 4. С. 20–28 [Kotlyarov P.M., Judin A.L., Georgiadi S.G. Diferencial'naja rentgenodiagnostika diffuznyh zabolevanij legkih. Chast' 1 // Med. vizualizacija. 2003. № 4. S. 20–28 (in Russian)].
2. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы // РМЖ. Т. 9. 2001. № 21 [Shmelev E.I. Diferencial'naja diagnostika disseminirovannyh zabolevanij legkih neopuholevoj prirody // RMZh. T. 9. 2001. № 21 (in Russian)].
3. Spagnolo Paolo, Tonelli Roberto, Cocconcelli Elisabetta, Stefani Alessandro, Richeldi Luca. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnostic pitfalls and therapeutic challenges // Multidisciplinary respiratory medicine. 2012. Vol. 7(1). P. 42. doi:10.1186/2049-6958-7-42.
4. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз // Пульмонология. 2015. Т. 25. № 5. С. 600–609 [Avdееv S.N. Idiopaticeskij legochnyj fibroz // Pul'monologija. 2015. T. 25. № 5. S. 600–609 (in Russian)].
5. Ершова К.И., Терпигорев С.А., Кузмичев В.А., Мазурин В.С., Шабаров В.Л. Оценка эффективности различных методов биопсии легкого внутригрудных лимфоузлов при саркоидозе // Альманах клинической медицины. 2011. Вып. 25 [Ershova K.I., Terpigorev S.A., Kuzmichev V.A., Mazurin V.S., Shabarov V.L. Ocenka jeffektivnosti razlichnyh metodov biopsii legkogo vnutrigrudnyh limfouzlov pri sarkoidoze // Al'manah klinicheskoy mediciny. 2011. Vyp. 25 (in Russian)].
6. Koontz C.H., Joyner L.R., Nelson R.A. Transbronchial lung biopsy via the fiberoptic bronchoscope in sarcoidosis // Ann. Intern. Med. 1976. V. 85. P. 64–66.
7. Interstitial Lung Diseases // European Respiratory Society Monograph. 2009. Vol. 46. doi: 10.1183/1025448x.ERM4609.
8. Амосов В.И. Лучевая диагностика редких интерстициальных заболеваний легких // Торакальная радиология: сб. тр. конгресса. СПб., 2012. С. 222–226 [Amosov V.I. Luchevaja diagnostika redkih intersticial'nyh zabolevanij legkih // Torakal'naja radiologija: sb. trudov kongressa. SPb., 2012. S. 222–226 (in Russian)].
9. Амосов В.И., Сперанская А.А. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких // СПб. 2015. С. 8–47 [Amosov V.I., Speranskaja A.A. Luchevaja diagnostika intersticial'nyh zabolevanij legkih // SPb. 2015. S. 8–47 (in Russian)].
10. Интерстициальные заболевания легких: руководство для врачей / под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. СПб.: Нордмедиздат, 2005. С. 288–328 [Intersticial'nye zabolevanija legkih: rukovodstvo dlja vrachej // pod red. M.M.Ilkovicha, A.N. Kokosova. SPb.: Nordmedizdat, S. 288–328 (in Russian)].
11. Карепина Н., Посаженикова С., Перфильев А. и др. Диагностические ошибки при инфильтративных изменениях легких // Врач. 2015. № 7. С. 59–64 [Karepina N., Posazhennikova S., Perfil'ev A. i dr. Diagnosticheskie oshibki pri infil'trativnyh izmenenijah legkih // Vrach. 2015. № 7. S. 59–64 (in Russian)].
12. Филатова Е.А., Репин Д.В., Савельев А.В., Скорняков С.Н., Черняев Е.А., Гольдштейн С.Л., Маркина С.Э., Гайниязов И.М. Патент на промышленный образец № 90058 от 16.09.2014. Схема алгоритма подсчета объема измененной ткани при диссеминированном поражении легких (ДПЛ) с применением метода трехмерной реконструкции. УНИИФ, УрФУ [Filatova E.A., Repin D.V., Savel'ev A.V., Skornjakov S.N., Chernjaev E.A., Gol'dshtejn S.L., Markina S.E., Gajniyarov I.M. Patent na promyshlennyj obrazec № 90058 ot 16.09.14. Shema algoritma podscheta objema izmenennoj tkani pri disseminirovannom porazhenii legkih (DPL) s primeneniem metoda trehmernoj rekonstrukcii. UNIF, UrFU (in Russian)].
13. Гайниязов И.М., Маркина С.Э. Метод выявления диссеминированных поражений легких и их количественная оценка [Электронный ресурс] // Научное сообщество студентов XXI столетия. Технические науки: сб. ст. по мат. VII междунар. студ. науч.-практ. конф. № 7. URL: <http://sibac.info/archive/technic/7.pdf> (дата обращения: 15.12.2015) [Gajniyarov I.M., Markina S.E. Metod vyjavlenija disseminirovannyh porazhenij legkih i ih kolichestvennaja ocenka // Nauchnoe soobshhestvo studentov XXI stolitija. tehicheskie nauki: sb. st. po mat. VII mezhhdunar. stud. nauch.-prakt. konf. № 7. URL: <http://sibac.info/archive/technic/7.pdf> (in Russian)].

Раннее лечение простуды – профилактика постинфекционного кашля

К.м.н. И.А. Клячкина

ФГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) дыхательных путей оказывают существенное влияние на качество жизни больного. ОРВИ – мультисимптомное заболевание, но наиболее частыми симптомами ОРВИ все же являются кашель и риносинуситы. Ежегодно во всем мире миллиарды долларов тратятся больными на покупку лекарственных препаратов, облегчающих симптомы этого заболевания. Существует множество безрецептурных лекарственных препаратов, помогающих в борьбе с насморком и кашлем. Лечение ОРВИ как мультисимптомного заболевания требует применения нескольких лекарственных средств для подавления нескольких симптомов: противовирусных, антигистаминных, противокашлевых препаратов, топических деконгестантов, антипиретиков, бронхолитиков и т. д. Необходимость купирования всех симптомов ОРВИ приводит к самой настоящей полипрагмазии. В то же время многие пациенты нередко пытаются лечиться домашними средствами. Однако отсутствие своевременного правильного лечения ОРВИ может приводить к развитию тяжелых осложнений – бронхита, пневмонии, постинфекционного кашля.

Подчеркивается необходимость раннего назначения комбинированных препаратов, что позволяет уменьшить количество и кратность приема лекарственных средств. Приводятся данные многочисленных исследований, согласно которым наиболее эффективными фиксированными комбинациями мукоактивных препаратов являются комбинации сальбутамола, бромгексина, гвайфенезина и левоментола (в составе сиропа Аскорил экспекторант®) и сальбутамола, бромгексина и гвайфенезина (в составе таблеток Аскорил®).

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, простуда, инфекции дыхательных путей, кашель, постинфекционный кашель, вирусные инфекции, качество жизни, фиксированная комбинация, Аскорил®, Аскорил экспекторант®.

Для цитирования: Клячкина И.А. Раннее лечение простуды – профилактика постинфекционного кашля // РМЖ. 2016. № 16. С. 1051–1058.

ABSTRACT

Early treatment of the common cold - post-infectious cough prevention

Klyachkina I.L.

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Acute respiratory viral infections (ARVI) have a significant impact on patients' quality of life. ARVI is a multisymptom disease, but the most common symptoms are still cough and rhinosinusitis. Every year billions of dollars are spent by patients around the world to purchase medicines to relief ARVI symptoms. There are many over-the-counter (OTC) drugs for common cold and cough treatment. As ARVI is a multisymptom disease it requires several drugs to relief symptoms: antiviral, antihistamines, antitussives, topical decongestants, antipyretics, bronchodilators, etc. The need to relief all ARVI symptoms leads to polypharmacy. At the same time, many patients try to treat themselves with home remedies. However, the lack of timely correct ARVI treatment can lead to severe complications - bronchitis, pneumonia, post-infectious cough.

The paper emphasizes the necessity of early prescription of combination drugs that can reduce the number and frequency of drug intake. The data of numerous trials are provided, whereby the most effective fixed combinations of mucoactive drugs are combinations of salbutamol, bromhexine, guaifenesin and levomenthol (of syrup Ascoril expectorant®) and salbutamol, bromhexine and guaifenesin (of Askoril® tablets).

Key words: acute respiratory viral infection, common cold, respiratory tract infection, cough, post-infectious cough, viral infections, quality of life, fixed combination, Askoril®, Ascoril expectorant®.

For citation: Klyachkina I.L. Early treatment of the common cold - post-infectious cough prevention // RMJ. 2016. № 16. P. 1051–1058.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ, син.: простуда) – это группа заболеваний со сходными признаками, характеризующихся в основном поражением органов дыхания [1]. В эпидемический период могут болеть до 20% населения, а при пандемиях – до 50% (каждый второй!). По расчетам пульмонологов Великобритании [2], взрослые переносят ОРВИ 2–5, а дети – 5–7 раз в год. Известно, что ОРВИ самые частые инфекционные заболевания респираторного тракта. Однако их относительная доброкачественность и кратковременность способствуют самолечению домашними средствами и/или безрецептурны-

ми лекарственными препаратами. Больные далеко не всегда обращаются за медицинской помощью, и поэтому статистика по заболеваемости ОРВИ остается явно неполной.

ОРВИ резко ухудшают качество жизни заболевших. Несмотря на то что ОРВИ – мультисимптомное заболевание, именно кашель заставляет больных обращаться за медицинской помощью. Поэтому больные с острым кашлем на фоне простудных заболеваний составляют большинство пациентов на приеме у врача первичного звена [3, 4]. Только в США количество визитов к врачу по поводу простуды достигает 100 млн в год, а косвенные расходы, связанные с пропуском работы и учебных занятий, доходят до 40 бил-

лионов долларов ежегодно. Немалые деньги тратятся и на покупку многочисленных безрецептурных лекарств «от простуды» [5].

Простуда – острое заболевание, которое обычно продолжается не более 1,0–1,5 нед. Небольшая продолжительность болезни, тенденция к самоизлечению способствуют тому, что многие врачи расценивают ОРВИ как «доброкачественное заболевание» и в большинстве случаев рекомендуют немедикаментозную терапию «народными средствами».

Однако отсутствие адекватного лечения с первых же дней заболевания может привести к развитию тяжелых осложнений (пневмония, бронхит, синуситы и др.).

Несмотря на большую частоту случаев ОРВИ, клиника заболевания изучена недостаточно. Во многом это связано с относительной внезапностью развития симптомов и быстротечностью недуга. Наиболее типичными симптомами ОРВИ являются боль в горле, головная боль, чиханье, кашель, ринорея, заложенность носа.

T.J. Witek et al. [6] проанализировали 226 эпизодов простуды, развившихся на протяжении 4-х лет у 104 человек. Первые симптомы простуды развивались в течение первых 24 часов после переохлаждения. Предвестником болезни была боль в горле, сопровождающаяся першением, повышенной чувствительностью в ротоглотке, нередко покашливанием. Затем в течение короткого времени (как правило, не более суток) развивались и другие симптомы заболевания (ринорея, чиханье, першение в горле, дисфония, головная боль, заложенность носа, кашель, боль в области придаточных пазух носа, слезотечение, потеря аппетита, мышечные боли, ознобы, умеренная лихорадка, проблемы со сном, недомогание и дискомфорт). Сочетание нескольких вышеперечисленных симптомов, как правило, наблюдается на протяжении всего заболевания (неделю и более). То, что не все указанные симптомы развиваются в каждом случае простуды, не противоречит представлению об ОРВИ как о мультисимптомном синдроме (табл. 1) [1]. Выраженность отдельных симптомов во многом зависит от вируса, вызвавшего заболевание. В то же время развитие

только одного какого-либо симптома (например, боли в горле) противоречит диагнозу «простуда».

Симптомы риносинусита выходят на первый план на 2–5-е сутки болезни. В это же время могут появиться шум в ушах и понижение слуха. К 6-му дню заболевания заметно уменьшаются головная боль, чиханье и боль в горле. Но при этом сохраняется умеренная ринорея, а самое главное, продолжает беспокоить и даже нарастать кашель, особенно у нелеченных больных. Сухой кашель продолжается на протяжении всего заболевания, становясь все более мучительным, «надоедливым» к 6–7-м суткам болезни. Характерно, что с выздоровлением от простуды в целом на первый план в клинике заболевания выходит кашель. И во многом продолжительность кашля зависит от эффективности лечения простуды [3].

Таким образом, несмотря на то что ОРВИ определяется как мультисимптомное заболевание, кашель, особенно сухой, является самым выраженным и мучительным симптомом этого заболевания.

Патогенез острого кашля при ОРВИ носит многофакторный характер. Предположительно механизмами вирусиндуцированного кашля считаются:

- воздействие на эпителий дыхательных путей – воспаление и высвобождение цитокинов (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, GRO- α , IL-11, GM-CSF);
- повышенный уровень нейромедиаторов дыхательных путей – вещества P;
- снижение активности нейтральной эндопептидазы в дыхательных путях;
- повышенный уровень чувствительности рецепторов кашлевого рефлекса;
- транзиторная модуляция нейронной активности афферентных рецепторов;
- влияние на парасимпатические проводящие пути (бронхоспазм, гиперреактивность дыхательных путей);
- увеличение продукции лейкотриенов;
- гиперпродукция вязкого бронхиального секрета [7].

Боль в горле в первые часы после переохлаждения связана с развитием воспалительного процесса на фоне ви-

Таблица 1. Сравнительные симптомы ОРВИ, вызванные разными вирусами (1)

Признак	Риновирусная инфекция	Грипп	Парагрипп	Аденовирусная инфекция	РСВ
Начало	Острое	Острое, с внезапным ухудшением состояния	Подострое	Подострое	Подострое
Лихорадка	Отсутствует или субфебрильная	Высокая, до 38–40° С	Субфебрильная	Высокая, длительная	Умеренная, с постепенным развитием
Симптомы интоксикации	Слабо выражены	Сильная головная боль, боль в глазах, мышцах, слабость	Слабо выраженные головная боль, слабость	Слабо выраженные головная боль, слабость	Умеренная головная боль, слабость
Катаральные явления	Насморк, чиханье, ринорея	Сухой кашель, сухость и першение в горле, реже – заложенность носа, ринорея	С первого дня сухой кашель, грубый, осиплый голос, гиперемия зева	Выраженная ринорея, гиперемия зева, отек миндалин	Сухой кашель с обструктивным компонентом
Лимфаденит	Нет	Редко	Нет	Часто генерализованный	Редко
Осложнения	Отит, синусит, обострение БА и ХОБЛ	Острый бронхит, пневмония, неврологические осложнения, поражение сердечно-сосудистой системы, почек, обострение БА и ХОБЛ, синдром Рейе	Острый бронхит, обострение БА и ХОБЛ	Ангина, отит, синусит, миокардит, обострение БА и ХОБЛ	Пневмония и обострение БА и ХОБЛ

Примечание. ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции. РСВ – респираторно-синцитиальный вирус. БА – бронхиальная астма. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

русной инфекции. Воспалительный процесс в ротоглотке, в свою очередь, провоцирует повышение чувствительности рецепторов кашлевого рефлекса (РКР) в ротоглотке [8]. Усугубляет ситуацию развитие постназального затека (риносинусит с задней ринореей): стимуляция РКР происходит, прежде всего, в результате прямого механического воздействия на них назального секрета, стекающего по задней стенке глотки. В то же время содержащиеся в этом секрете воспалительные медиаторы (брадикинин, простагландин, тахикинины) поддерживают активность воспалительного процесса. Угасание воспалительного процесса, как правило, приводит к нормализации чувствительности рецепторов кашлевого рефлекса и купированию кашля, особенно если он связан преимущественно с постназальным затеком. Запоздалое начало лечения способствует сохранению высокого уровня чувствительности РКР и затяжному, упорному течению кашля.

Развитие острого вирусного бронхита манифестирует переходом сухого кашля во влажный, т. е. продуктивный кашель. Гиперпродукция вязкого бронхиального секрета закономерно приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса (МЦК), развитию мукостаза. Мукостаз усугубляет кашель, затрудняя экспекторацию. Свой вклад в симптоматику мучительного кашля вносит и развивающаяся при этом гиперреактивность бронхов (ГРБ), сопровождающаяся изменениями их проходимости. Следует отметить, что в отличие от ГРБ, наблюдающейся при бронхиальной астме, для развития кашля необходимы значительные концентрации аэрополлютантов, аллергенов во вдыхаемом воздухе. И хотя колебания проходимости дыхательных путей (ДП) по данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД), не выходят за пределы должных величин, больные могут предъявлять жалобы на удушье. Особенно выраженный бронхообструктивный синдром (БОС) отмечается при развитии ОРВИ у маленьких детей.

Продолжительность острого кашля определена во всех руководствах по диагностике и лечению кашля [2, 9] в 3 нед. именно потому, что он в большинстве случаев развивается при ОРВИ, которые, как правило, продолжаются не более 2–3-х недель.

Итак, мы привыкли считать, что кашель при ОРВИ – острый. Острый кашель продолжается до 3-х недель, от 3-х до 8 нед. кашель считается как подострый (постинфекционный), а более 8 нед. – хронический.

По определению острый кашель – это кашель, который продолжается не более 3-х недель, однако любой остро начавшийся кашель можно назвать острым только тогда, когда он закончится, к исходу 3-й недели от начала заболевания [10]. Продолжение кашля после разрешения основной симптоматики ОРВИ является симптомом постинфекционного (подострого) кашля. Следует отметить, что для постинфекционного кашля характерно не только отсутствие признаков (клиники ОРВИ), но и рентгенологических признаков пневмонии. На продолжительность кашля при ОРВИ влияет не только тяжесть течения заболевания, обусловленная конкретным вирусом, но и корректность терапии, назначенной больному.

Хоть кашель нередко становится самым заметным, самым «надоедливым» знаком простуды, он не единственный симптом заболевания. Естественно, что лечение мультисимптомного заболевания требует и терапии, предназначенной для лечения нескольких симптомов, а не только кашля: противовирусные препараты, топические деконге-

станты, антигистаминные препараты, антипиретики, препараты для лечения кашля, бронхолитики и т. д. [3].

В результате лечение ОРВИ становится ярким примером полипрагмазии, в связи с необходимостью купирования каждого симптома.

Итак, многообразие и взаимосвязь патогенетических механизмов простуды определяют необходимость применения одновременно нескольких препаратов, направленных на различные звенья патогенеза заболевания и прежде всего продуктивного кашля, часто сопровождающегося значительными затруднениями экспекторации мокроты. Необходимость одновременного приема нескольких лекарственных препаратов, требующих определенного режима приема (одновременно или отдельно, до или после еды и т. д.), заметно снижает комплаентность больных. Для исключения полипрагмазии желателен применение комбинированных препаратов. Применение комбинированных препаратов позволяет уменьшить количество и кратность приема лекарственных средств. В настоящее время в программе лечения заболеваний органов дыхания все чаще используются фиксированные комбинации лекарственных средств. Среди них одной из наиболее эффективных является фиксированная комбинация сальбутамола, бромгексина, гвайфенезина, и левоментола (в составе сиропа) – Аскорил экспекторант® (Гленмарк, Индия. Сироп, таблетки).

• **Сальбутамол** – селективный β_2 -агонист, один из самых безопасных бронходилататоров: оказывает бронхолитическое действие, предупреждает и купирует бронхоспазм, увеличивает жизненную емкость легких, уменьшает сопротивление в ДП и явления ГРБ.

Помимо этого сальбутамол оказывает ряд небронхолитических эффектов. Так, у него отчетливо выражено мембраностабилизирующее действие – торможение выброса биологически активных веществ, гистамина, медиаторов воспаления (факторов хемотаксиса нейтрофилов, медленно реагирующей субстанции, лейкотриенов и др.) из тучных клеток и базофилов, устранение антиген-зависимого подавления МЦК и выделения факторов хемотаксиса нейтрофилов, что, в свою очередь, уменьшает выраженность ГРБ, особенно у больных, страдающих аллергическими заболеваниями.

Важным компонентом эффекта сальбутамола является стимуляция МЦК – увеличение секреции серозного компонента БС (бронхиальной слизи, уменьшение вязкости) и активация реснитчатого эпителия. Кроме того, препарат стимулирует митотическую активность и восстановление реснитчатого эпителия ДП.

Подавление холинергической трансмиссии способствует уменьшению ГРБ (противокашлевой эффект), а также продукции не только БС, но и назальной слизи, что немаловажно для устранения симптомов ринита.

И, наконец, сальбутамол уменьшает проницаемость капилляров, что предотвращает развитие отека слизистых оболочек как верхних, так и нижних ДП. То есть в случае перорального применения действует как деконгестант, уменьшая заложенность носа.

Следует отметить, что эффекты сальбутамола, и в первую очередь небронхолитические, более отчетливо выражены при пероральном приеме, чем при ингаляционном введении вследствие системного воздействия на слизистую ДП. Биодоступность препарата при ингаляционном введении 85%, при пероральном – 100%.

• **Бромгексин гидрохлорид** – оказывает муколитическое и отхаркивающее действие посредством деполимеризации и разрушения мукопротеинов и мукополисахаридов, входящих в состав мокроты. Кроме того, стимулирует деятельность секреторных клеток слизистых оболочек бронхов (клеток Клара) и пневмоцитов 2-го типа, продуцирующих бронхиальный и альвеолярный сурфактант. Сурфактант обеспечивает стабильность альвеол в процессе дыхания, защиту от неблагоприятных факторов, а также улучшение реологических свойств БС (уменьшение адгезивности, формирование 2-х фаз БС – слоев золя и геля), способствующих лучшей ее экспекторации. Кроме того, бромгексин демонстрирует противокашлевой эффект.

• **Гвайфенезин** – отхаркивающее средство. Стимулирует секрецию жидких частей БС (нейтральные мукополисахариды), повышает активность цилиарного эпителия ДП. Уменьшает поверхностное натяжение и адгезивные свойства БС, снижает его вязкость, увеличивает объем мокроты и облегчает эвакуацию из ДП. Кроме того, гвайфенезин потенцирует активность реснитчатого аппарата слизистой ДП. Важный дополнительный эффект гвайфенезина – его мягкое успокаивающее действие. Гвайфенезин снижает тревожность, уменьшает психогенную вегетативную симптоматику, улучшает качество жизни.

• **Левоментол** (только в составе сиропа) оказывает спазмолитическое действие, мягко стимулирует секрецию жидкой части БС, обладает антисептическими свойствами и восстанавливает функцию мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов. Кроме того, оказывает противовоспалительное и местное смягчающее действие на воспаленную слизистую оболочку верхних ДП. Противомикробная активность проявляется избирательным поражением микробных клеток. Раздражающий (отвлекающий) эффект способствует понижению болевых ощущений. Местнораздражающее средство, оказывает коронародила-

тирующее рефлекторное, вентонизирующее, антиангинальное, анальгетическое и противовоспалительное местное действие. Эффект левоментола в основном обусловлен рефлекторными реакциями, связанными с раздражением чувствительных рецепторов слизистых оболочек ДП, и стимуляцией образования и высвобождения эндогенных биологически активных веществ (энкефалинов, эндорфинов, пептидов, кининов), участвующих в регуляции болевых ощущений, проницаемости сосудов и других процессах, что обеспечивает его обезболивающее и отвлекающее действие. Учитывая эффекты левоментола, целесообразно при ОРВИ применять Аскорил® в виде сиропа.

Все компоненты обладают синергичным действием, потенцируя мукоцилиарный клиренс, регулируя секрецию менее вязкого БС, улучшая его реологические свойства, снижая избыточный тонус бронхов (рис. 1). В результате происходит быстрое очищение ДП от измененного БС и уменьшение/прекращение кашля.

Таким образом, Аскорил экспекторант® одновременно воздействует практически на все звенья патогенеза ОРВИ, и в первую очередь кашля, особенно сопровождающегося образованием трудноотделяемого вязкого БС.

Открытое сравнительное рандомизированное исследование по оценке клинической эффективности и безопасности применения комплексного препарата Аскорил экспекторант® («Гленмарк», Индия) и стандартной терапии ОРВИ у курильщиков, протекающей с кашлем, явлениями гиперреактивности ДП, было проведено в марте – мае 2008 г. [11]. В исследование были включены амбулаторные пациенты (n=60 в возрасте от 23 до 72 лет), отобранные согласно критериям включения и исключения. Все пациенты получали лекарственные препараты общепринятые при терапии ОРВИ (гриппа): жаропонижающие, противовоспалительные средства, деконгестанты и т. д. Для назначения мукоактивных препаратов пациенты были

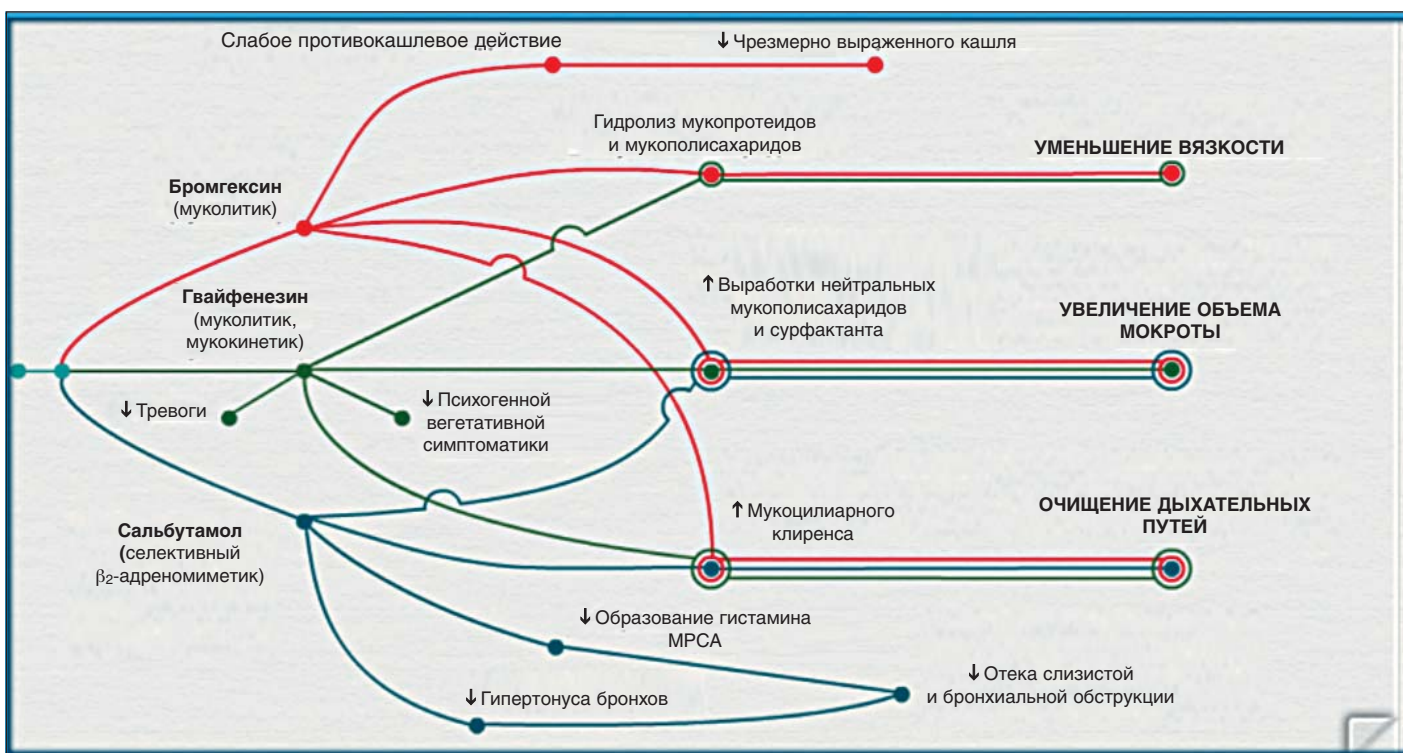


Рис. 1. Основные пути реализации эффектов Аскорила. Синергичное действие компонентов

рандомизированы методом случайной выборки на 2 группы: группа А (31 пациент), получала Аскорил®, группа СТ (29 пациентов), получала стандартную терапию ОРВИ + любой из известных отхаркивающих или муколитических препаратов (бромгексин, ацетилцистеин, амброксол, растительные отхаркивающие средства и др.).

Оценку эффективности терапии проводили на основании изучения динамики выраженности дневного и ночного кашля, характера и количества откашливаемой мокроты, затруднений при экспекторации. У больных группы А на фоне приема Аскорила к 5–6-му дню степень выраженности, частоты, интенсивности дневного кашля была достоверно ниже, чем у пациентов группы СТ, настолько, что около 70% больных самостоятельно прекратили прием препарата. В то же время более 80% больных группы СТ продолжали лечение 9–10 дней. Ночной кашель отступил уже в первые сутки приема Аскорила, больные группы СТ страдали от ночного кашля гораздо дольше. Увеличение объема мокроты, облегчение экспекторации отметили почти все больные группы А (96,7%). К 10-м суткам лечения, к моменту выписки на работу, только 1 пациент группы А предъявлял жалобы на продолжение кашля с экспекторацией мокроты. И, наконец, по сведениям, полученным от врачей поликлиники, ни один из пациентов группы А не предъявил жалоб на развитие постинфекционного кашля. Таким образом, Аскорил® облегчает течение ОРВИ, положительно влияя на динамику

симптомов, а также защищает от перехода заболевания в затяжную и более тяжелую форму.

В 2011–2012 гг. было проведено международное многоцентровое неинтервенционное исследование в поликлиниках и семейных врачебных амбулаториях Республики Казахстан (Астана, Алма-Ата, Караганда, Шымкент, Актобьинск) и поликлиниках Республики Узбекистан (Ташкент) [12]. В исследовании приняло участие большое количество больных (16 312) и врачей. Все взрослые больные и дети старше 12 лет принимали Аскорил® (сироп) в дозе 10 мл 3 раза в день, дети в возрасте до 6 лет – 5 мл 3 раза в день, в возрасте 6–12 лет – 5–10 мл 3 раза в день.

Оценка эффективности проводилась на основании динамики общего состояния пациентов, температуры тела, интенсивности кашля и объема мокроты, продолжительности приема препарата, а также субъективной оценки лечащими врачами результатов лечения Аскорилом.

В республике Казахстан в исследовании приняли участие 9312 пациентов в возрасте от 18 до 79 лет. Эффективность препарата можно оценить по продолжительности его приема при различных заболеваниях, сопровождающихся влажным продуктивным кашлем. Так, при ОРВИ (6345 пациентов) средняя продолжительность приема Аскорила составила $3,9 \pm 0,3$ дня, при остром бронхите (1998 пациентов) – $5,0 \pm 0,2$ дня, а обострение хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких (884 пациентов) потребовало приема препарата в течение $7,3 \pm 0,9$ дня.

В Республике Узбекистан приняли участие 7000 пациентов, в т. ч. 1349 детей (616 – до 7 лет и 733 – от 7 до 16 лет). Результаты использования Аскорила экспекторанта отдельно анализировались по критериям «тяжесть кашля» и «объем мокроты» независимо от возраста пациента и диагноза. Узбекские врачи отмечают преимущественно очень высокую эффективность – значительное уменьшение кашля с 1-го дня приема препарата с полным прекращением кашля на 3-й день, отсутствие субъективных жалоб, нормализацию аускультативных данных. Такую оценку дали 80,6% врачей, участвовавших в исследовании. Применение Аскорила значительно изменило характер кашля, причем у 84% пациентов днем и у 82% ночью к концу лечения прекратился кашель, а мокрота перестала выделяться у 94% пациентов.

Таким образом, препарат Аскорил экспекторант® в стандартных дозах является высокоэффективным симптоматическим мукоактивным препаратом для лечения продуктивного кашля. Большинство пациентов отмечают облегчение состояния, уменьшение выраженности дневного и ночного кашля в первые сутки лечения (84% и 82% соответственно). 91% врачей, назначавших Аскорил®, оценивают этот препарат как высокоэффективный. После окончания лечения пациенты, как правило, не предъявляли жалоб на постинфекционный кашель. Применение препарата в стандартных дозах хорошо переносится больными и не сопровождается развитием нежелательных явлений.

В 2014 г. было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование по изучению сравнительной эффективности и переносимости препаратов Аскорил® и Лазолван® в стандартных дозировках у взрослых пациентов с продуктивным кашлем на фоне острой респираторной инфекции, предположительно, вирусной этиологии [13]. Для анализа препаратов проведено обследование

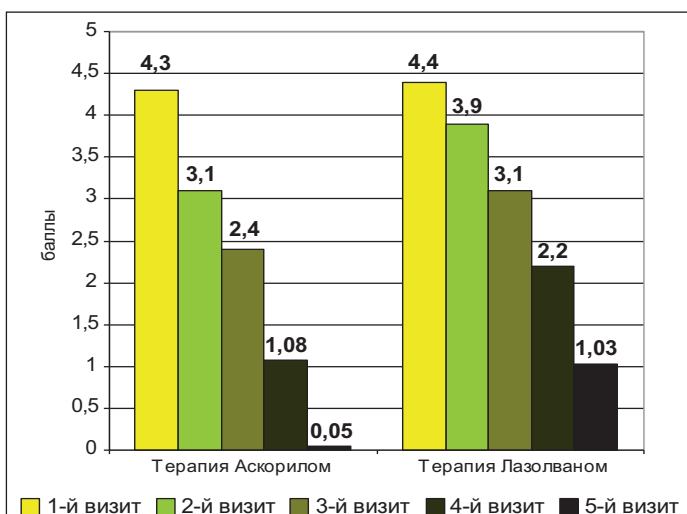


Рис. 2. Сравнительная динамика выраженности дневного кашля при приеме Аскорила и Лазолвана

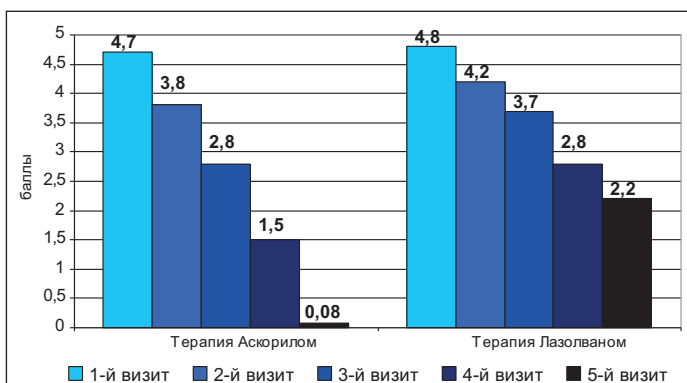


Рис. 3. Сравнительная динамика выраженности ночного кашля при приеме Аскорила и Лазолвана

120 пациентов с продуктивным кашлем на фоне ОРВИ, отобранных согласно критериям включения/исключения, разделенных на 2 группы по 60 человек, равнозначных по возрасту ($34,76 \pm 12,19$ и $32,03 \pm 7,43$ соответственно) и полу. 1-я группа принимала препарат Аскорил® в таблетированной форме (2 мг салбутамола сульфата + 8 мг бромгексина гидрохлорида + 100 мг гвайфенезина в 1 таблетке) внутрь по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 5–10 дней. 2-я группа – препарат Лазолван® в таблетированной форме (30 мг амброксола гидрохлорида) внутрь по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 5–10 дней. Пациенты вели дневник, отмечая интенсивность дневного и ночного кашля в баллах: в день рандомизации (1-й визит), на 3, 6 и 10–11-е сутки лечения (2–4-й визиты) и 15–20-е сутки (5-й визит). Сравнительная динамика выраженности дневного (рис. 2) и ночного (рис. 3) кашля показала достоверно лучшие результаты по купированию кашля на 2-м и 3-м визитах ($p < 0,05$). С 4-го визита до 5-го визита, когда лечение не проводилось, у ряда пациентов выраженность кашля продолжала уменьшаться, однако были зафиксированы случаи его рецидива: в 1-й группе – у 2 человек, во 2-й группе – у 6 ($p > 0,05$).

К основным преимуществам препарата Аскорил® следует отнести высокую эффективность, превышающую таковую при терапии Лазолваном по ранней оценке эффективности (3-й визит) в 1,4 раза, по оценке эффективности (4-й визит), клинической оценке эффективности (5-й визит) – в 1,2 раза, и по субъективной оценке эффективности лечения – в 2 раза ($p < 0,05$).

Показателем оценки качества жизни (КЖ) пациентов явилась динамика результатов опросника sf-36 за периоды с 1-го визита по 3-й визит и с 1-го визита по 4-й визит в группах сравнения. В результате анализа установлено, что кашель оказывает существенное влияние на КЖ по всем исследуемым параметрам, проявляясь нарушением как физических, так и психоэмоциональных возможностей. Эффективность терапии кашля сопровождалась улучшением всех показателей КЖ по опроснику sf-36, однако по сравнению с терапией Лазолваном отмечается достоверно лучшая динамика социальной активности, жизненной активности и общего состояния здоровья.

У детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения, отмечается наиболее высокий уровень забо-

Таблица 2. Эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации препаратов Аскорил экспекторант® (салбутамол + бромгексин + гвайфенезин + левоментол) при лечении кашля у детей

Ссылка	Группа пациентов	Препараты сравнения	Результаты лечения	
			Основная группа	Группа сравнения
Мещеряков В.В. и др. [18]	60 детей (5–15 лет) с легкими/средней тяжести обострениями БА	[салбутамол + бромгексин + гвайфенезин + левоментол] vs1 салбутамол + бромгексин vs2 плацебо	Бронхолитическое действие	
			к 2–4-му дню	vs1 – к 5–6-му дню vs2 – к 7–8-му дню
Коршунова Е.В., Сорока Н.Д. [15]	29 детей (3–16 лет) с ОПБ, ООБ, пневмонией, осложненным БОС	[салбутамол + бромгексин + гвайфенезин + левоментол]	Бронхолитическое действие	
			к 2–4-му дню	–
			Отхождение мокроты (улучшение)	
			к 2–4-му дню	–
			Обратная динамика аускультативных данных	
			к 2–4-му дню	–
Геппе Н.А. и др. [16]	65 детей (2–10 лет) с ОРВИ	[салбутамол + бромгексин + гвайфенезин + левоментол] vs бромгексин: 7–10 дней	Улучшение показателей ФВД	
			к 4-му дню	–
			Дневной кашель (уменьшение)	
			к 3–4-му дню	vs – к 6–7-му дню
			Ночной кашель (улучшение)	
			к 4–5-му дню	vs – к 7–8-му дню
Геппе Н.А. и др. [19]	40 детей (2–5 лет) с ОРВИ	[салбутамол + бромгексин + гвайфенезин + левоментол]: 7–10 дней	Отхождение мокроты (улучшение)	
			к 2–3-му дню	vs – к 4–5-му дню
			Уменьшение дневного кашля	
			к 3–4-му дню	–
			Уменьшение ночного кашля	
			к 4–5 дню	–
			улучшение отхождения мокроты	
			В 93% случаев к 2–3-му дню лечения	–
			Положительная динамика одышки, количества мокроты	
			к 3–4-му дню	–

Примечание. Нежелательных явлений ни в одном исследовании не отмечено.
БА – бронхиальная астма.
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции.
ОПБ – острый простой бронхит.

ООБ – острый обструктивный бронхит.
РБ – рецидивирующий бронхит.
БОС – бронхообструктивный синдром.
ФВД – функция внешнего дыхания.
* Аскорил экспекторант® («Гленмарк», Индия)

Эффективная терапия кашля при ОРВИ* у детей и взрослых^{1,3}

АСКОРИЛ®



* Острая респираторная вирусная инфекция

1. Н. А. Гелпе, Н. А. Селиверстова, В. С. Мальшев, Н. Г. Машукова, Н. Г. Колосова. Причины бронхальной обструкции у детей и направления терапии. РМЖ №22, 2011.
2. А. А. Зайцев, С. В. Оковитый. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. Терапевтический архив 12, 2014.
3. И. Л. Клячкина. Лечение кашля при ОРВИ и гриппе. РМЖ 1, 2012
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил®

Краткая информация по применению препарата Аскорил®

Торговое название препарата: Аскорил экспекторант/Аскорил. Фармакотерапевтическая группа: отхаркивающее комбинированное средство. Лекарственная форма: сироп 100 и 200мл, таблетки № 10, № 20, № 50. Состав: сальбутамол сульфат: 2мг, бромгексина гидрохлорид: 4мг (в таблетке 8мг), гвайфенезин 100мг. Фармакологические свойства: оказывает бронхолитическое, отхаркивающее и муколитическое действие. Предупреждает или устраняет спазм бронхов, снижает сопротивление в дыхательных путях, увеличивает жизненную емкость легких. Активирует реснички мерцательного эпителия, снижает вязкость мокроты, увеличивает ее объем. Показания к применению: в составе комбинированной терапии острых и хронических бронхолегочных заболеваний, сопровождающихся образованием трудноотделяемого вязкого секрета, трахеобронхит, обструктивный бронхит. Противопоказания: тахикардия, нарушения ритма сердца, повышенная чувствительность к компонентам препарата. Особые указания: в период беременности применять не рекомендуется. Побочное действие: головная боль, головокружение, нарушение сна, тремор. Пер. уд. сироп: ПН_с 015290/01. Пер. уд. таблетки: ЛСР № 003332/09.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной медицинской инструкцией по применению.

леваемости респираторными инфекциями – в среднем 5–7 в год [2]. Известно, что тяжелая вирусная инфекция может вести к развитию БОС у ранее здорового ребенка [14]. Предрасполагающими факторами развития БОС у детей раннего возраста являются анатомо-физиологические особенности строения ДП [15]. К современным тенденциям лечения этих состояний относится ингаляционное применение комбинации бронхолитика и муколитика [16]. Однако в педиатрической практике ингаляционное лечение не всегда возможно, поскольку затруднительно выполнение необходимого дыхательного маневра детьми раннего детского возраста (особенно до 3–5 лет). Кроме того, необходимость приобретения спейсеров, небулайзеров, дороговизна средств доставки препятствуют использованию этого вида лечения [15, 17]. Немалое значение имеет и необходимость назначения нескольких мукоактивных препаратов в дополнение к бронхолитикам. Назначение сложных комбинаций лекарственных средств снижает комплаентность и детей и родителей. В 2003–2010 гг. был проведен ряд открытых сравнительных исследований педиатрами с применением Аскорила (табл. 2) [15, 16, 18, 19]. Результаты этих исследований показали безопасность и большую эффективность перорального препарата Аскорил® в сравнении с ингаляционным.

По данным проведенных исследований эффективности и безопасности препарата Аскорил экспекторант®, у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями органов дыхания в России и за рубежом была отмечена высокая эффективность препарата (78–96%) [11, 20–23]. Начало действия препарата отмечено уже к концу первого дня лечения. Как правило, при этом не отмечалось серьезных побочных эффектов, однако у 6–8% пациентов наблюдались кратковременное сердцебиение и тремор рук при приеме дозы 30 мл/сут [15, 23], при снижении дозы препарата эти явления проходили. Исследования показали высокую безопасность Аскорила [15–19].

Таким образом, Аскорил® одновременно воздействует практически на все звенья патогенеза симптомов ОРВИ, в первую очередь ринита и кашля. Раннее начало приема препарата позволяет уменьшить риск развития осложнений ОРВИ (бронхита, пневмонии и др.), и конечно постинфекционного кашля.

Применение Аскорила сокращает количество одновременно принимаемых препаратов, а минимальные концентрации действующих веществ в препарате снижает риск развития нежелательных явлений. К тому же отмечена фармакоэкономическая выгода использования Аскорила по сравнению с комбинацией муколитика и бронхолитика [23].

Литература

1. Зайцев А.А., Клочков О.И., Миронов М.Б., Синопальников А.И. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, лечение и профилактика. М., 2008. 37 с. [Zaytsev A.A., Klochkov O.I., Mironov M.B., Sinopal'nikov A.I. Ostryye respiratornyye virusnyye infektsii: etiologiya, diagnostika, lecheniye i profilaktika. M., 2008. 37 s. (in Russian)].
2. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. On behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group Recommendations for the management of cough in adults // Thorax. 2006. Vol. 61. P. 1–24.
3. Eccles R., Turner R.B., Dicipinigitis P.V. Treatment of Acute Cough Due to the Common Cold: Multi-component, Multi-symptom Therapy is Preferable to Single-Component, Single-Symptom Therapy-A Pro/Con Debate // Lung. 2016 Feb. Vol. 194(1). P. 15–20. doi: 10.1007/s00408-015-9808-5. Epub 2015 Sep 29.

4. Dicipinigitis P.V. Clinical perspective – cough: an unmet need // Curr Opin Pharmacol. 2015 Jun. Vol. 22. P. 24–28. doi: 10.1016/j.coph.2015.03.001. Epub 2015 Mar 13.
5. Blaiss M.S., Dicipinigitis P.V., Eccles R., Wingertzahn M.A. Consumer attitudes on cough and cold: US (ACHOO) survey results // Curr Med Res Opin. 2015 Aug. Vol. 31(8). P. 1527–1538. doi: 10.1185/03007995.2014.1002558.
6. Witek T.J., Ramsey D.L., Carr A.N., Riker D.K. The natural history of community-acquired common colds symptoms assessed over 4-years // Rhinology. 2015 Mar. Vol. 53(1). P. 81–88. doi: 10.4193/Rhin14.149.
7. Footitt J., Johnston S.L. Cough and viruses in airways disease: mechanisms. Pulm Pharmacol Ther. 2009 Apr. Vol. 22(2). P. 108–113.
8. Dicipinigitis P.V. Effect of viral upper respiratory tract infection on cough reflex sensitivity // J Thorac Dis. 2014 Oct. Vol. 6 (Suppl 7):S708–711. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.02.
9. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006. Vol. 129. 1S–290S.
10. Dicipinigitis P.V., Colice G.L., Goolsby M.J. et al. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. // Cough. 2009. Vol. 5. P. 11. URL: <http://www.coughjournal.com/content>.
11. Клячкина И.Л. Лечение кашля при острых респираторных вирусных инфекциях у пациентов группы риска // PMЖ. 2009. № 7. С. 40–45. [Klyachkina I.L. Lecheniye kashlya pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiyakh u patsiyentov grupy riska // RMZ. 2009. № 7. S. 40–45 (in Russian)].
12. Нургажин Т.С., Гуляев А.Е., Ерембаева Б.А., Жаугашева С.К., Абуова Г.Т., Ан Э.А. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного исследования эффективности и безопасности Аскорила экспекторанта при лечении кашля, проведенного в Республике Казахстан и Республике Узбекистан // Клини. мед. 2013. № 6. С. 50–55. [Nurgazhin T.S., Gulyayev A.Ye., Yermekbayeva B.A., Zhaugasheva S.K., Abuova G.T., An E.A. Rezul'taty mezhdunarodnogo mnogotsentrovogo neinterventsionnogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti Aaskorila ekspektoranta pri lechenii kashlya, provedennogo v respublike Kazakhstan i respublike Uzbekistan. Med klin. 2013. № 6. S. 50–55 (in Russian)].
13. Овчинников А.Ю., Панякина М.А., Коростелев С.А., Митюк А.М. Возможности терапии кашля при ОРВИ в практике оториноларинголога // Вестник оториноларингологии. 2014. № 2. С. 86–89 [Ovchinnikov A.YU., Panyakina M.A., Korostelev S.A., Mityuk A.M. Vozmozhnosti terapii kashlya pri ORVI v praktike otorinolaringologa // Vestnik otorinolaringologii. 2014. № 2. S. 86–89 (in Russian)].
14. Генне Н.А., Селиверстова Н.А., Малышев В.С. и др. Причины бронхальной обструкции у детей и направления терапии // PMЖ. 2011. Т. 19. № 22. С. 1371–1374 [Seliverstova N.A., Malyshev V.S., i dr. Prichiny bronkhial'noy obstruktsii u detey i napravleniya terapii // RMZ. 2011. T. 19. № 22. S. 1371–1374 (in Russian)].
15. Коршунова Е.В., Сорока Н.Д. Особенности мукоактивной терапии острых респираторных инфекций у детей, протекающих с бронхообструктивным синдромом. Terra medica nova (Педиатрия). 2009. № 4–5. С. 17–19 [Korshunova Ye.V., Soroka N.D. Osobennosti mukoaktivnoy terapii ostrykh respiratornykh infektsiy u detey, protekayushchikh s bronkhoobstruktivnym sindromom. Terra Medica Nova (Pediatriya), 2009. № 4–5. S. 17–19 (in Russian)].
16. Генне Н.А., Селиверстова Н.А., Бераи Т.Т. и др. Совершенствование терапии кашля у детей // Вопросы практической педиатрии. 2009. № 4. С. 20–25 [Geppe N.A., Seliverstova N.A., Beraia T.T. i dr. Sovershenstvovaniye terapii kashlya u detey // Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2009. № 4. S. 20–25 (in Russian)].
17. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Ибрагимова Ж.Р. Изучение клинической эффективности и безопасности комбинированной терапии кашля при остром бронхите у детей // Практическая медицина. 2013. Т. 74(5). С. 174–177 [Vakhitov Kh.M., Pikuza O.I., Ibragimova Zh.R. Izucheniye klinicheskoy effektivnosti i bezopasnosti kombinirovannoy terapii kashlya pri ostrom bronkhite u detey // Prakticheskaya meditsina. 2013. T. 74(5). S. 174–177 (in Russian)].
18. Мещеряков В.В., Синевич О.Ю., Павлинова Е.Б. и др. Эффективность и безопасность оральной формы салбутамола (на примере препарата Аскорил) в лечении обострений бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. 2003. № 6. С. 68–70 [Meshcheryakov V.V., Sinevich O.Yu., Pavlinaeva Ye.B. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' oral'noy formy sal'tbutamola (na primere preparata Askoril) v lechenii obostreniy bronkhial'noy astmy u detey // Pediatriya. 2003. № 6. S. 68–70 (in Russian)].
19. Генне Н.А., Селиверстова Н.А., Утюшева М.Г. Направление совершенствования терапии кашля у детей // Вопросы практ. педиатр. 2010. № 5. С. 89–92 [Geppe N.A., Seliverstova N.A., Utyusheva M.G. Napravleniye sovershenstvovaniya terapii kashlya u detey // Voprosy prakt. Pediatr. 2010. № 5. S. 89–92 (in Russian)].
20. Prabhu Shankar S., Chandrashekar S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study // J Indian Med Assoc. 2010 May. Vol. 108(5). P. 313–314, 316–318, 320.
21. Ainapure S.S., Desai A., Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough – National Study Group report // J Indian Med Assoc. 2001 Feb. Vol. 99(2). P. 111, 114.
22. Jajaram S., Anish Desai. Efficacy and Safety of Ascoril Expectorant and Other Cough Formula // JIMA. 2000. Vol. 2. P. 1–4.
23. Федосеев Г.Б., Орлова Н.Ю., Шалюга Л.В. Применение препарата «АСКОРИЛ» в амбулаторной практике // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2002. Т. 1(19). С. 69–70 [Fedoseyev G.B., Orlova N.YU., Shalyuga L.V. Primeneniye preparata «ASKORIL» v ambulatornoy praktike. Novyye Sankt-Peterburgskie vrachebnyye vedomosti. 2002. T. 1(19). S. 69–70 (in Russian)].

Будесонид/формотерол в режиме SMART в терапии бронхиальной астмы: от влияния на воспаление до терапии фенотипов

Профессор Р.С. Фассахов

Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального Университета, Казань

РЕЗЮМЕ

Несмотря на существенный прогресс в понимании механизмов развития воспаления воздухоносных путей, до настоящего времени основной терапией для подавляющего большинства пациентов остаются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), дополняемые при необходимости, как правило, длительно действующими бета-2 агонистами (ДДБА) в составе комбинированных препаратов, либо другими препаратами, угнетающими воспаление воздухоносных путей. Традиционно противовоспалительная терапия – ИГКС, а также содержащие их в своем составе комбинированные препараты – назначалась в стандартных дозировках, а при необходимости купирования возникающих на фоне такой терапии симптомов бронхиальной астмы (БА) рекомендовалось использование коротко действующих бета-2-адреномиметиков. В случае их неэффективности терапия усиливалась за счет повышения дозы ИГКС, а при достижении эффекта и сохранении контроля БА на протяжении не менее чем 3 мес. снижалась (ступенчатый подход). Однако появление ДДБА с быстрым началом действия, прежде всего формотерола, привело к созданию нового режима противовоспалительной терапии, который получил название SMART (Single Maintenance And Reliever Therapy). В статье представлен обзор последних клинических исследований эффективности SMART-терапии БА, включающей будесонид/формотерол в ингаляторе Турбухалер (Симбикорт).

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие бета-2-агонисты, SMART, Симбикорт, будесонид/формотерол.

Для цитирования: Фассахов Р.С. Будесонид/формотерол в режиме SMART в терапии бронхиальной астмы: от влияния на воспаление до терапии фенотипов // РМЖ. 2016. № 16. С. 1059–1064.

ABSTRACT

SMART mode of budesonide / formoterol in asthma treatment: from influence on inflammation to phenotypes therapy

Fassahov R.S.

Institute of fundamental medicine and biology of Kazan (Volga) Federal University, Kazan

Recently a significant progress in understanding the mechanisms of airway inflammation has been observed. However main therapy for the vast majority of patients is still inhaled corticosteroids (ICS) and as a rule long-acting beta-2 agonist (LABA) in combined preparations, or other drugs depressing inflammation of airways. Traditionally, anti-inflammatory therapy (ICS), as well as combined drugs with ICS, are prescribed in standard doses. Symptoms of bronchial asthma (BA) can be additionally stopped with short-acting beta-2-agonists (on demand). In case of treatment failure the increase of ICS dose was recommended. After achieving the effect and maintaining asthma control for at least 3 months, the dose can be decreased (graded approach). However, LABA appearance with rapid onset of action, particularly formoterol, led to creation of new regime of anti-inflammatory therapy, called SMART (Single Maintenance And Reliever Therapy). The paper reviews recent clinical trials on effectiveness of SMART-treatment of asthma, including budesonide/formoterol in Symbicort Turbuhaler.

Key words: bronchial asthma, inhaled corticosteroids, long-acting beta-2-agonists, SMART, Symbicort, budesonide / formoterol.

For citation: Fassahov R.S. SMART mode of budesonide / formoterol in asthma treatment: from influence on inflammation to phenotypes therapy // RMJ. 2016. № 16. P. 1059–1064.

Несмотря на существенный прогресс в понимании механизмов развития воспаления воздухоносных путей (ВП), до настоящего времени основной терапией для подавляющего большинства пациентов остаются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), дополняемые при необходимости, как правило, длительно действующими бета-2 агонистами (ДДБА) в составе комбинированных препаратов либо другими препаратами, подавляющими воспаление ВП.

Терапия комбинированными препаратами, содержащими в своем составе ИГКС и ДДБА, продемонстрировала высокую клиническую эффективность как в отношении симптомов бронхиальной астмы (БА), показателей проходимости бронхов, в снижении потребности в препаратах

скорой помощи, так и в значительном снижении рисков последующих обострений заболевания, в т. ч. тяжелых, что дало основание для включения этой группы препаратов в качестве средств первой линии терапии в основополагающие руководства по терапии БА, среди которых наиболее авторитетным, включая коллектив экспертов, является GINA (Global Initiative For Asthma – Глобальная инициатива по астме) [1], регулярно публикуемые пересмотры которой служат основой для создания национальных руководств и клинических рекомендаций по диагностике и лечению БА в большинстве стран мира.

Традиционно противовоспалительная терапия – ИГКС, а также содержащие их в своем составе комбинированные препараты назначались в стандартных дозировках, с учетом

фармакокинетики конкретных ИГКС и ДДБА, обычно 2 раза (реже – 1 раз) в сутки, а при необходимости купирования возникающих на фоне такой терапии симптомов БА рекомендовалось использование коротко действующих бета-2-агонистов (КДБА). В случае неэффективности терапия усиливалась за счет повышения дозы ИГКС, а при достижении эффекта и сохранении контроля БА на протяжении не менее 3-х месяцев – снижалась (ступенчатый подход). Однако появление ДДБА с быстрым началом действия, прежде всего формотерола, привело к созданию нового режима противовоспалительной терапии, который получил название SMART (Single Maintenance And Reliever Therapy) [2, 3]. При этом режиме комбинированный препарат, в состав которого входит ИГКС (в классических исследованиях – будесонид) в комбинации с формотеролом, 160/4,5 мкг, в ингаляторе Турбухалер (Симбикорт), назначается в стабильной дозировке (1 или 2 дозы в день, в зависимости от выбранной ступени терапии), но в отличие от классической схемы, при необходимости купирования возникающих на фоне постоянной терапии симптомов, назначается не КДБА, а тот же самый комбинированный препарат. Рандомизированные клинические исследования [2–5] показали высокую эффективность и безопасность такого режима терапии, что позволило включить его в рекомендации GINA пересмотра 2014 г. в терапию начиная с 3-й ступени [1]. На основании результатов последующих исследований, включая проведенные в условиях реальной клинической практики, в последней версии GINA 2016 г. применение терапии в режиме гибкого дозирования еще более конкретизировано: согласно рекомендациям ведущих экспертов, на 3-й ступени предпочтительной терапией для взрослых и подростков является сочетание низкой дозы ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающего лечения плюс КДБА при необходимости или сочетание низкой дозы ИГКС (будесонид или беклометазона дипропионат) в комбинации с формотеролом – и как средство базисной терапии, и в качестве средства скорой помощи. При этом отмечается, что «для пациентов с наличием факторов риска терапия комбинацией ИГКС/формотерол значительно уменьшает количество обострений и обеспечивает сходные уровни контроля астмы при относительно более низких дозах ИГКС по сравнению с терапией фиксированными дозами ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии или более высокими дозировками ИГКС в качестве монотерапии, с использованием КДБА по потребности в обоих последних режимах» (уровень доказательности А) [1].

При назначении на 4-й ступени терапия в режиме SMART стоит уже на 1-м месте: «комбинация ИГКС в низкой дозе плюс формотерол как для поддерживающей терапии, так и в качестве средства неотложной помощи» предлагается в качестве альтернативы «средней дозе ИГКС с ДДБА в качестве поддерживающей терапии и КДБА по потребности» (GINA, 2016). Кроме этого, указывается, что для взрослых и подростков с более чем одним обострением БА в течение предыдущего года терапия в режиме SMART более эффективна, со снижением количества обострений, чем терапия фиксированными дозами ИГКС/ДДБА или более высокими дозами ИГКС (уровень доказательности А). «Терапия в этом режиме комбинацией ИГКС/формотерол может начинаться с тех же дозировок, что и при 3-й ступени, с повышением поддерживающей дозы при необходимости» [1].

Таким образом, терапия в режиме SMART имеет четкие показания, соответствующие показаниям стандартной

базисной терапии БА, и особенно предпочтительна у больных БА с повышенным риском обострений.

Понимание бронхиальной астмы как гетерогенного заболевания представляет новые возможности для повышения качества диагностики и позволяет индивидуализировать подход к терапии одного из наиболее распространенных обструктивных заболеваний легких. На спектр клинических проявлений и их выраженность оказывают существенное влияние различные факторы, включая основополагающие, такие как характер воспаления ВП, а также различные воздействия эндогенного и экзогенного характера – сопутствующие заболевания, склонность к обострениям, курение, неблагоприятные экологические условия и др. Отражением гетерогенности заболевания является активно разрабатываемая в настоящее время концепция о фенотипах бронхиальной астмы [6–9].

В этой связи представляют интерес проведенные в последние годы исследования, результаты которых позволяют по-новому, с точки зрения современных представлений взглянуть на использование в лечении БА комбинации будесонид/формотерол в режиме SMART.

Влияние терапии в режиме SMART на воспаление ВП при БА

В связи с тем что терапия в режиме SMART приводит, как правило, к снижению суммарной дозы получаемых больным ИГКС, были высказаны предположения, что в результате этого снижается контроль воспаления ВП и ремоделирования бронхов [10, 11].

Однако проведенные в последние годы исследования не подтвердили этих опасений.

В исследовании K. Takeyama et al. больных БА, перенесших в анамнезе по крайней мере 1 обострение за предшествующий год, и получающих терапию ИГКС/ДДБА, рандомизировали на 2 группы: 1-я (32 человека) получала будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в день по потребности, 2-я группа – ту же поддерживающую терапию, но сальбутамол по потребности, на протяжении 48 нед. [12]. Период времени до первого обострения в группе, получающей терапию в режиме SMART, был достоверно больше, а частота легких и тяжелых обострений, равно как и использование препаратов по потребности, было существенно ниже в группе, получавшей по потребности будесонид/формотерол, по сравнению с группой, получающей сальбутамол. Кроме того, отмечено значительное снижение уровня эозинофильного катионного белка и триптазы в сыворотке крови, и количества эозинофилов и тучных клеток в мокроте в группе поддерживающей терапии будесонидом/формотеролом по потребности, что позволило авторам прийти к заключению о более выраженном противовоспалительном эффекте SMART-терапии.

В 12-месячном исследовании в реальной клинической практике сравнивали влияние терапии будесонидом/формотеролом 80/4,5 мкг через Турбухалер 2 вдоха в день и по потребности (54 пациента) и стандартной терапии (48 больных) на гиперреактивность бронхов и контроль БА [13]. К 12-му месяцу исследования уровень гиперреактивности бронхов снизился сопоставимо в сравниваемых группах, однако потребовавшаяся для этого среднесуточная доза ИГКС при SMART-терапии оказалась существенно ниже (326 мкг в эквиваленте беклометазона дипропионата, 95% ДИ: 254–399), чем в группе, получавшей стандартную терапию (798 мкг в эквиваленте беклометазона ди-

пропионата, 95% ДИ: 721–875) ($p < 0,001$). Показатели утренней и вечерней пиковой скорости выдоха (ПСВ) были достоверно выше в группе SMART-терапии, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), симптомы БА и уровень контроля согласно шкале контроля симптомов астмы (ACQ-5) оказались сопоставимы в сравниваемых группах. Таким образом, SMART-терапия оказалась эффективной наравне со стандартной терапией, несмотря на более чем двукратное уменьшение дозы ИГКС.

Одним из показателей, отражающих активность эозинофильного воспаления ВП при БА, является уровень оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, определение которого рассматривается как один из перспективных подходов к оценке эффективности терапии БА [14].

S. Hozawa et al. [15] сравнили эффект принимаемых в течение 4-х недель 2-х комбинированных препаратов: 1) будесонид/формотерол (Симбикорт) 160/4,5 мкг 2 раза в день и по потребности и 2) новой комбинации флутиказон/фуроат/вилантерол 100/25 мкг 1 раз в день и сальбутамол по требованию – на различные показатели, включая уровень NO (FeNO) в выдыхаемом воздухе. Результаты исследования показали высокую клиническую и противовоспалительную эффективность для обоих режимов, но в группе получавших SMART-терапию, к окончанию исследования уровень FeNO снизился достоверно более значительно, чем в группе сравнения.

В другом многоцентровом исследовании принимали участие 120 стероид-наивных больных с неконтролируемой БА, уровень FeNO у которых превышал 40 ppb. Пациенты были разделены на 3 группы, 1-я из которых получала будесонид/формотерол в дозе 320/9 мкг/сут и по потребности, 2-я – 640/18 мкг/сут и по потребности, пациенты 3-й группы получали только КДБА – тербуталин [16]. Показатели проходимости бронхов, количество воспалительных клеток в мокроте и уровень NO в выдыхаемом воздухе оценивали исходно, через 6 часов после первой ингаляции препаратов, а затем в динамике в условиях реальной клинической практики в течение 24 нед. Показано значимое (как минимум, двукратное) снижение уровня FeNO уже на 4-й неделе терапии и сохранявшееся на протяжении всего периода исследования, которое коррелировало с увеличением ОФВ₁ и снижением ACQ-5, что можно расценивать как высокую противовоспалительную активность режима SMART в условиях реальной клинической практики.

Таким образом, анализ проведенных исследований показывает высокую противовоспалительную активность терапии в режиме SMART, проявляющуюся как в снижении уровня маркеров эозинофильного воспаления (количества эозинофилов и тучных клеток, уровня триптазы и ECP, уровня NO в выдыхаемом воздухе), так и в снижении выраженности вызванной воспалением ВП гиперреактивности бронхов, причем на фоне более низких, по сравнению с традиционными схемами терапии, суточных доз ИГКС.

Исследования в реальной клинической практике. Клинические рекомендации основываются на серьезной доказательной базе, которая в последнее время в обязательном порядке включает, наряду с результатами многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ), и исследования в условиях реальной клинической практики.

Дело в том, что реальный пациент, приходящий на прием в поликлинику для подбора или коррекции терапии БА или обращающийся за неотложной помощью, серьезно отличается от отобранного по жестким критериям участника

РКИ. У подавляющего большинства больных кроме БА имеются различные сопутствующие заболевания, многие пациенты курят – это далеко не полный перечень факторов исключения из РКИ. Подсчитано, что при проведении РКИ по исследованию больных с обструктивными заболеваниями легких, в связи со строгими критериями, из общего числа больных примерно 95% больных БА и 90% больных ХОБЛ не попадают в поле зрения исследователей [17].

Помимо объективной оценки эффективности и безопасности препаратов, исследования реальной клинической практики позволяют оценить эффективность различных методов лечения, бремя болезни и стоимость лечения, а также, что немаловажно, выявить неудовлетворенные медицинские потребности пациентов. В то время как классические РКИ демонстрируют результаты лишь по достаточно узкой группе пациентов, исследования в реальной клинической практике включают пациентов из общей популяции – имеющих сопутствующие заболевания, ведущих обычный образ жизни, получающих обычное лечение – и могут давать результаты, которые не известны проводимым по правилам строгого отбора РКИ [18].

Исследование эффективности комбинации будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и средства скорой помощи в реальной клинической практике, включая сравнение со стандартной терапией комбинацией флутиказон/пропионат/сальметерол, оценивалось изначально в 4-х крупных исследованиях с участием значимого количества центров, включая РФ (EuroSMART), в которых в общей сложности приняли участие более 23 тыс. больных с астмой [19–22]. Результаты продемонстрировали, что при SMART-терапии больные достигали контроля БА, используя меньшие дозы ИГКС, чем при традиционной терапии [22], реже использовали системные ГКС [19, 22].

Результаты проведенного в 8 странах Азии исследования в условиях реальной клинической практики – SMART-Asia (862 больных БА) и субанализ исследования пациентов из Китая (407 больных) продемонстрировали высокую эффективность терапии будесонидом/формотеролом (Симбикорт) в режиме единого ингалятора у больных с неконтролируемой астмой, проявившуюся в улучшении симптомов БА, снижении показателя ACQ-5, улучшения качества жизни, определяемого по опроснику AQLQ-S [23, 24].

Авторы опубликованного в 2015 г. исследования [25] изучали эффективность SMART-режима в 12-месячном европейском наблюдательном исследовании (с включением центров в 12 странах), где больные были разделены на следующие группы: получавшие будесонид/формотерол 80/4,5 мкг, 1 доза 2 раза в день; 160/4,5 мкг 1 доза 2 раза в день; 160/4,5 мкг 2 дозы 2 раза в день (и во всех группах дополнительно по потребности). В исследование был включен в общей сложности 4581 больной БА (из них 64% женщин; средний возраст 48,4 года; дозу 80/4,5 мкг получали 119 больных; 160/4,5 мкг – 3106 больных; 2×160/4,5 мкг – 1355 больных). Среднее количество используемых доз Симбикорта в день составило 2,48 (2,11), 2,53 (2,14) и 4,27 (4,05) для 80/4,5 мкг, 160/4,5 мкг и 2×160/4,5 мкг соответственно; среди них по потребности – 0,68 (0,17), 0,73 (0,26) и 1,08 (0,45) соответственно. Комбинация будесонид/формотерол по потребности практически не использовалась в дни без симптомов, которые составили 61–66% за 12 мес. исследования, более 4-х приемов в день по потребности использовалось в среднем лишь в 0,4–2,5% дней для всех используемых ре-

жимов дозирования. Полученные авторами результаты позволили заключить, что в рутинной клинической практике все изученные дозировки комбинации будесонид/формотерол при использовании в SMART-режиме ассоциируются с высоким количеством бессимптомных дней, что демонстрирует приемлемый уровень контроля заболевания.

Данные о превосходстве комбинации будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора над комбинацией флутиказона фуоат/вилантерол были получены в уже упоминавшемся выше исследовании при сравнении двух групп больных БА (по 15 человек в каждой группе), у которых не удавалось достигнуть контроля ($ACQ-5 > 1,5$) на средних дозах монотерапии ИГКС (беклометазон 800 мкг/сут, флутиказон 400 мкг/сут). Через 2 и 4 нед. терапии $ACQ-5$ значительно снизился в обеих группах, с достоверно лучшим показателем для группы SMART-терапии по сравнению с получавшими флутиказона фуоат/вилантерол ($-0,28$, $p=0,02$). $ОФВ_1$ повышался в процессе терапии сопоставимо в обеих группах, но улучшение FEF_{25-75} среди получавших будесонид/формотерол было достоверно более значимым ($+6,47\%$, $p=0,045$), равно как и потребность в использовании препаратов скорой помощи [15].

Опасения, которые высказываются по поводу самостоятельного принятия пациентом решения об увеличении приема комбинации ИГКС/формотерол при терапии в режиме SMART, касаются главным образом передозировки. В исследовании W. Boonsawat et al. [26] изучили контроль БА и возможность передозировки в условиях реальной клинической практики у 792 пациентов с БА, получавших терапию в SMART-режиме не менее 3-х месяцев. В этом многоцентровом исследовании средняя продолжительность терапии составила 28,2 мес., причем на использование будесонида/формотерола для купирования симптомов указали лишь 22,2% участвовавших в исследовании. Средний показатель АСТ (Asthma Control Test) равнялся $22,5 \pm 3,0$, превысив 20 (уровень, после которого БА считается контролируемой), у 685 (86,5%) из 792 включенных в исследование пациентов (95% ДИ: 84,1–88,9).

Обращения за неотложной помощью составили в среднем 0,18 на пациента в год, 3,16% больных были госпитализированы по крайней мере 1 раз в год, что составило 0,39 на пациента в год. При разделении больных на пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА было показано, что при неконтролируемой БА частота госпитализаций существенно (почти в 10 раз) превышала таковую при контролируемой БА ($АСТ > 20$) и составила 26,17 и 2,77% соответственно.

Средняя доза ИГКС составила $355,3 \pm 154,9$ мкг/сут (95% ДИ: 344,5–366,1). Среди 792 больных с суммарным сроком наблюдения 2376 человеко-месяцев лишь 1 пациент указал на использование будесонида/формотерола суммарно более 12 доз в течение 3-х дней, что составило 0,015 дня на пациента в год (95% ДИ: 0,003–0,044), без каких-либо неблагоприятных последствий.

SMART у больных с частыми обострениями

В принятой на сегодня концепции определения уровня контроля бронхиальной астмы важная роль, наряду с оценкой симптомов, отводится и категоризации рисков неблагоприятных исходов [1], среди которых на 1-м месте стоят риски обострений заболевания, а современные классификации фенотипов выделяют особый фенотип астмы с риском тяжелых обострений.

В 24-недельном исследовании, проведенном в 4-х центрах первичной медико-санитарной помощи и одном госпитале в Новой Зеландии, 303 пациента (возраст 16–65 лет) с обострением БА были рандомизированы в соотношении 1:1, где первая группа (151 больной) получала терапию будесонидом/формотеролом в SMART-режиме (200/6 мкг по 2 вдоха 2 раза в день и по потребности), вторая (152 больных) – в стандартном режиме (будесонид/формотерол в той же дозировке и сальбутамол 100 мкг 1–2 вдоха по потребности) [27]. Первичной точкой являлся процент участников хотя бы с 1 эпизодом частого (более 8 ингаляций будесонида/формотерола или 16 доз сальбутамола по потребности) применения препаратов по потребности.

Существенных различий между группами по основной конечной точке не выявлено: доля больных с частым использованием препаратов по потребности среди получавших терапию в режиме SMART и стандартную терапию составило 84 (56%) против 68 (45%) соответственно (относительный риск (ОР) 1,24; 95% ДИ: 0,99–1,56; $p=0,058$), однако количество дней с частым использованием было существенно ниже в группе SMART-режима: в среднем 5,1 дня в группе сравнения. Суммарная средняя суточная доза ИГКС была выше у получавших терапию в SMART-режиме – 943,5 мкг/сут будесонида против 684,3 мкг/сут будесонида, $p=0,006$), однако терапия единым ингалятором привела почти к двукратному снижению потребности в системном приеме ГКС: в среднем 77,5 мг преднизолона против 126,6 мг преднизолона в группе сравнения.

Одним из важных результатов явилось то, что у больных, получавших терапию в режиме SMART, за период исследования развилось существенно меньше тяжелых обострений БА – 35 против 66 в группе сравнения ($p=0,004$), что позволило авторам рекомендовать режим SMART как предпочтительный для взрослых пациентов с риском тяжелых обострений БА.

SMART у курящих больных БА

Одним из факторов, ухудшающих прогноз течения астмы, увеличивающих риск обострений, а также вероятность развития необратимой обструкции и снижения эффективности противовоспалительной терапии БА, является курение [1]. При этом исследования показывают, что в Европе среди страдающих астмой курят более трети (39%) больных [28], а количество курящих среди больных БА в США составляет 21% [29]. Ситуация приобретает парадоксальный характер в возрастной группе 18–35 лет: по данным американских исследователей, процент курящих среди больных БА здесь значительно выше, чем среди контингента не страдающего астмой – 27,6 и 20,4% соответственно [30]. Именно курение является одним из ведущих факторов в формировании фенотипа БА с необратимой обструкцией.

Изучение эффективности терапии с использованием комбинации будесонид/формотерол в качестве поддерживающей терапии и по потребности было проведено в рамках уже упоминавшегося выше открытого рандомизированного 6-месячного исследования, сравнивающего применение двух различных дозировок будесонида/формотерола в режиме SMART у больных с сохраняющимися, несмотря на терапию ИГКС или ИГКС/ДДБА, симптомами БА (EuroSMART) [31].

Среди включенных в исследование 8424 больных БА была выделена группа (886 человек) курящих пациентов моложе 40 лет, а также пациенты старше 40 лет со сроком курения не более 10 пачко-лет, которых сравнивали с по-

Симбикорт® Турбухалер® в режиме SMART*— один ингалятор для поддерживающей и симптоматической терапии БА



Жизнь становится лучше, если правильные вещи вместе



- Снижает частоту обострений БА¹
- Быстро облегчает симптомы²
- Действует на воспаление при каждой ингаляции²
- Обеспечивает достижение контроля БА¹

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Symbicort Turbuhaler)†

Регистрационный номер: П N013167/01. Торговое название: Симбикорт® Турбухалер®. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированных. Показания к применению: бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая приёмом ингаляционных ГКС и бета2-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию, или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета2-адреностимуляторами длительного действия). ХОБЛ (Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ₁ < 50% от предполагаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, включая одышку, кашель, хрипы, свистящее дыхание, в том числе в ночное время, и/или ограничение физической активности). Противопоказания: повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе, детский возраст до 6-ти лет, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: туберкулез легких (активная или неактивная форма), грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитоз, сахарный диабет, неконтролируемая гипоклемия, идиопатический субартериальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QTc-интервала). Способ применения и дозы: Бронхиальная астма. Симбикорт Турбухалер не предназначен для персонального лечения бронхиальной астмы интермиттирующего и легкого персистирующего течения. Подбор дозы препаратов, входящих в состав Симбикорта, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. А. Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии. Пациенту необходимо постоянно иметь при себе отдельный ингалятор с бета2-адреностимулятором короткого действия для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1–2 ингаляции два раза в день. После достижения оптимального контроля над симптомами бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в день, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема препарата один раз в день в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия в комбинации с бронходилататором длительного действия. В. Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: рекомендованная доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером, или 2 ингаляции однократно только утром или только вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции два раза в сутки. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендуется обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии. Дети и подростки до 18 лет: Симбикорт Турбухалер в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам. ХОБЛ. Взрослые: 2 ингаляции Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Особые группы пациентов: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о приеме Симбикорта пациентами с почечной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол главным образом выводятся при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедление скорости выведения препарата. Дети до 6 лет: Симбикорт Турбухалер не рекомендован детям до 6 лет. Побочные действия: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для б2-адреномиметиков нежелательные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Форма выпуска: порошок для ингаляций дозированных 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза, содержащий 60 доз и 120 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

БА – бронхиальная астма.

* SMART – Симбикорт® Турбухалер® в режиме единичного ингалятора для поддерживающей терапии и купирования приступов БА.

1. Rabe K. F., Pizzichini E. et al., Chest. 2006 Feb; 129(2): 246-256.

2. Balanag V. H. et al. Pulm. Pharmacol. Ther. 2006; 19(2): 139-147.

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N 013167/01 от 28.09.2011 г.

SUM_931 931 011_19/11/2015

Дополнительная информация предоставляется по требованию.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»

Адрес: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1

Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

Реклама

AstraZeneca

добранной группой некурящих больных со сходными характеристиками. Исходно у курящих пациентов были выявлены более низкие показатели ПСВ после приема бронхолитика, а также худшие показатели обратимости ПСВ, курящие пациенты чаще пользовались препаратами скорой помощи. При сравнении оценивали количество тяжелых обострений, а также контроль БА по показателям АСQ-5 по сравнению с исходным.

Через 6 мес. терапии количество тяжелых обострений существенно снизилось, но в сравниваемых группах практически не различалось: 48 среди курящих и 47 среди некурящих. Сравнение среднего времени до первого тяжелого обострения также не выявило различий в исследуемых группах. Изменение АСQ-5 было выражено значительно в группе некурящих больных БА, чем в группе курящих. При сопоставлении двух используемых режимов поддерживающей терапии будесонидом/формотеролом (Симбикорт Турбухалер) было показано, что в режиме 2 дозы (по 160/4,5 мкг) 2 раза в день срок до первого тяжелого обострения был значительно продолжительнее, чем в режиме 1 доза 2 раза в день, у курящих пациентов в отличие от некурящих. У курящих больных БА снижение показателя АСQ-5, симптомов астмы, а также использование препарата по потребности и ночные пробуждения, связанные с БА, были также более выражены среди получавших 4 дозы (2 ингаляции 2 раза в день) по сравнению с получавшими 1 дозу 2 раза в день.

Терапия в режиме двух сравниваемых дозировок хорошо переносилась, при этом различия по частоте серьезных нежелательных явлений между курящими и некурящими больными отсутствовали.

Среди неблагоприятных последствий курения для течения БА выделяют увеличение риска обострений, в том числе тяжелых. Эффективность терапии с использованием комбинации будесонид/формотерол в режиме SMART изучили J. Pichler et al. [32]. Был проведен вторичный анализ открытого 24-недельного рандомизированного исследования 303 взрослых больных БА с высоким риском обострений, получавших будесонид/формотерол по 2 вдоха 2 раза в день и по потребности, и больных, получавших аналогичную дозировку будесонида/формотерола и сальбутамол в дозировке 100 мкг 1–2 раза в день по потребности. По отношению к курению больные были разделены на 3 группы: курящие (59 человек), бросившие курить (97) и никогда не курившие (147). Результаты исследования показали, что количество больных с тяжелыми обострениями было ниже в группе получавших терапию в режиме SMART (ОР 0,45; 95% ДИ: 0,26–0,77; $p=0,004$), на основании чего авторы пришли к заключению, что терапия в режиме SMART является предпочтительной для больных с высоким риском обострений вне зависимости от отношения к курению. Вывод: терапия в режиме SMART эффективно улучшает симптоматику БА и, что особенно важно, достоверно снижает риск последующих обострений, в т. ч. тяжелых, у курящих пациентов, относящихся к группе риска по этому признаку.

Таким образом, анализ последних исследований показывает, что терапия с использованием комбинации будесонид/формотерол (Симбикорт) в режиме SMART эффективно подавляет воспаление ВП у больных БА, что приводит в условиях реальной клинической практики к уменьшению симптомов бронхиальной астмы и снижению количества обострений, а также улучшению качества жизни, в т. ч. у пациентов из групп риска.

Литература

1. <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
2. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P. et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005. Vol. 171(2). P. 129–136.
3. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomized controlled, double-blind study // *Lancet*. 2006. Vol. 368. P. 744–753.
4. Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J. et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone // *Respir. Med*. 2007. Vol. 101. P. 2437–2446.
5. Kuna P., Peters M.J., Manjra A.I. et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations // *Int. J. Clin. Pract*. 2007. Vol. 61. P. 725–736.
6. Lockey R.F. Asthma phenotypes: an approach to the diagnosis and treatment of asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. Vol. 2. P. 682–685.
7. L'vall J. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011. Vol. 127. P. 355–360.
8. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. // *Nature Medicine*. 2012. Vol. 18(5). P. 716–725.
9. Siroux V., Basagan X., Boudier A. et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach // *Eur Respir J*. 2011. Vol. 38. P. 310–317.
10. Pavord I.D., Jeffery P.K., Qiu Y. et al. Airway inflammation in patients with asthma with high-fixed or low-fixed plus as-needed budesonide/formoterol // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2009. Vol. 123. P. 1083–1089.
11. Chapman K.R., Barnes N.C., Greening A.P. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal // *Thorax*. 2010. Vol. 65. P. 747–752. doi:10.1136/thx.2009.128504.
12. Takeyama K., Kondo M., Tagaya E. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in moderate-to-severe asthma: effects on eosinophilic airway inflammation // *Allergy Asthma Proc*. 2014. Vol. 2. P. 141–147. doi:10.2500/aap.2014.35.3729.
13. Riemersma R.A., Postma D., van der Molena T. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in primary care asthma management: effects on bronchial hyperresponsiveness and asthma control // *Prim Care Respir J*. 2012. Vol. 21(1). P. 50–56.
14. Raed A., Dweik, Peter B., Boggs, Serpil C., Erzurum et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications // *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. Vol. 184. P. 602–615. doi:10.1164/rccm.912011ST.
15. Hozawa S., Terada M., Haruta Y., Hozawa M. Comparison of early effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone furoate/vilanterol for asthma patients requiring step-up from inhaled corticosteroid monotherapy // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2016. Vol. 37. P. 15–23.
16. Lin C.H., Hsu J.Y., Hsiao Y.H. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma control: Acute, dose-related effects and real-life effectiveness // *Respirology*. 2015. Vol. 20. P. 264–272. doi: 10.1111/resp.12425.
17. Herland K., Akselsen J.P., Skjongsberg O.H. et al. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? // *Respir Med*. 2005. Vol. 99. P. 11–19.
18. Price D., Brusselle G., Roche N., Freeman D., Chisholm A. Real-world research and its importance in respiratory medicine // *Breathe*. 2015. Vol. 11(1). P. 26–38.
19. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? // *Eur. Respir. J*. 2005. Vol. 26. P. 819–828.
20. Demoly P., Louis R., Soes-Petersen U. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice // *Respir. Med*. 2009. Vol. 103. P. 1623–1632.
21. Aubier M., Buhl R., Ekstrom T. et al. Comparison of two twice-daily doses of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy // *Eur. Respir. J*. 2010. Vol. 36. P. 524–530.
22. Stallberg B., Naya I., Ekelund J. et al. Follow-up programme for patients using Symbicort® Turbuhaler® maintenance and reliever therapy in real-world clinical practice // *Prim. Care Respir. J*. 2013. Vol. 22. A11.
23. Zhong N., Lin J., Mehta P. et al. Real-life effectiveness of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma patients across Asia: SMARTASIA study // *BMC Pulmonary Medicine*. 2013. Vol. 3. P. 13–22.
24. Lin J., Tang Y., Xiu Q. et al. Real-life effectiveness of budesonide/formoterol therapy in asthma: A subanalysis of the SMARTASIA study // *Allergy Asthma Proc*. 2016. Vol. 37(1). P. 7–34. doi: 10.2500/aap.2016.37.3910.
25. St Ilberg B., Naya I., Ekelund J., Eckerwall G. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy // *International J of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2015. Vol. 53(6). P. 447–455.
26. Boonsawat W., Thinkhamrop B. Role of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: a pragmatic study // *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014. Vol. 32. P. 60–165.
27. Patel M., Pichler P., Pritchard A. et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial // *Lancet Resp Med*. 2013. Vol. 1(1). P. 32–42.
28. Partridge M.R., Dal Negro R.W., Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study // *Prim Care Respir J*. 2011. Vol. 20(3). P. 315–323.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Asthma/Data and Surveillance/Tables and Graphs Accessed 5 September 2014.
30. Eisner M., Yellin E., Trupin L., Blanc P. Asthma and smoking status in a population-based study of California adults // *Public Health Reports*. 2001. Vol. 116. P. 48–157.
31. Schayck O., Haughney J., Aubier M. et al. Do asthmatic smokers benefit as much as non-smokers on budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy? Results of an open label study // *Respiratory Medicine*. 2012. Vol. 106. P. 189–196.
32. Pichler J., Patel M., Reddel H. Effect of smoking status on the efficacy of the SMART regimen in high risk asthma // *Respirology*. 2016. Vol. 21. P. 858–866.

Расширение возможностей повышения эффективности и безопасности лечения силикоза

Профессор А.С. Шпигель, к.м.н. Н.В. Вакурова

ФГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Необратимость течения силикоза и отсутствие патогенетических методов лечения делают особенно актуальной задачу поиска новых методов фармакотерапии.

Приводится теоретическое и практическое обоснование целесообразности изучения возможности использования для лечения и профилактики силикоза лимфотропного лекарственного средства – Лимфомиозот, препарата нормализующего функциональные процессы в слизистой бронхов – Мукоза композитум и универсального антиатравматического лекарства – Траумель С.

Цель: изучение лечебного эффекта лекарственных средств при силикозе и изучение их протективного действия в группе лиц, которым был поставлен диагноз «подозрение на силикоз».

Материал и методы: диагноз «силикоз» выставлялся с учетом данных санитарно-гигиенических условий труда, клинического, рентгенологического и функционального исследования в соответствии с классификацией пневмокониозов. Проведенное клиническое исследование является проспективным рандомизированным плацебо-контролируемым.

Результаты и обсуждение: об эффективности фармакотерапии у больных силикозом свидетельствует положительная динамика изменений субъективных и объективных клинических признаков, показателей функции внешнего дыхания, бронхофиброскопии и гистогрaмм биоптатов слизистой оболочки бронхов. Протективный эффект подтвержден в группах лиц с подозрением на силикоз. Назначение препаратов снижало вероятность развития неблагоприятного исхода. Неблагоприятным исходом считалась постановка диагноза в группах лиц с подозрением на силикоз, получавших и не получавших антигомотоксические лекарственные средства в течение 2-х лет. Предложены соответствующие схемы лечения и профилактики. Схема лечения: Мукоза композитум 2 раза в неделю с интервалом в 3 дня внутримышечно по 2,2 мл. В промежутках между днями инъекций чередовать через день 3-разовый прием по 10 капель препаратов Лимфомиозот и Траумель в 1/4 стакана воды. Схема профилактической фармакотерапии: введение Мукоза композитум 2 раза в неделю с интервалом в 3 дня внутримышечно по 2,2 мл (10 ампул) 2 раза в год пациентам с подозрением на силикоз (силикоз 0-1).

Ключевые слова: силикоз, проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, Лимфомиозот, Мукоза композитум, Траумель С.

Для цитирования: Шпигель А.С., Вакурова Н.В. Расширение возможностей повышения эффективности и безопасности лечения силикоза // РМЖ. 2016. № 16. С. 1065–1072.

ABSTRACT

Expanding possibilities to improve efficacy and safety of silicosis treatment

Shpiegel A.S., Vakurova N.V.

Samara State Medical University

Irreversible silicosis course and absence of pathogenic treatment make it particularly urgent to find new methods of pharmacotherapy. The paper provides theoretical and practical rationale for using lymphotropic drug - Limfomiozot for silicosis prevention and treatment; Mucosa compositum - for normalization of functional processes in bronchial mucosa- and universal antitraumatic drug Traumeel S.

Objective: To evaluate therapeutic effect of all drugs in patients with silicosis and to study protective effect in the group of patients with suspected silicosis.

Material and Methods: The diagnosis "silicosis" was established on the basis of sanitary and hygienic characteristics of working conditions, clinical, radiographic, and functional examinations in accordance with pneumoconiosis classification. Prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial was conducted.

Results and discussion: Positive dynamics in subjective and objective clinical signs, indicators of respiratory function, bronchofibroscopy and histograms of bronchial mucosa biopsies shows evidence of pharmacotherapy efficacy in patients with silicosis. Protective effect is confirmed in patients with suspected silicosis. Drugs prescription reduced the risk of unfavorable outcome, that was established diagnosis in the group with suspected silicosis, treated and not treated with antihomotoxic drugs during 2 years. Appropriate treatment and prevention regimens are suggested. Treatment plan: Mucosa compositum, 2.2 ml, biw, im, with 3 days interval. During intervals between injections alternate days with Limfomiozot, 10 drops, tid, or Traumeel, 10 drops, tid, in 1/4 cup of water. Preventive pharmacotherapy: Mucosa compositum, 2.2 ml (10 ampoules) biw, im, with 3 days interval 2 times a year in patients with suspected silicosis (silicosis 0-1).

Key words: silicosis, prospective, randomized, placebo controlled clinical trial, Limfomiozot, Mucosa compositum, Traumeel S.

For citation: Shpiegel A.S., Vakurova N.V. Expanding possibilities to improve efficacy and safety of silicosis treatment // RMJ. 2016. № 16. P. 1065–1072.

Введение

Необратимость течения силикоза и отсутствие патогенетических методов лечения делают особенно актуальной задачу поиска новых методов фармакотерапии [1–3].

Наше внимание к оценке возможности использования современных гомеопатических препаратов для лечения и профилактики силикоза обусловлено общеизвестным обстоятельством, согласно которому патологические синдромы и симптомы, наблюдаемые в клинике профессиональных болезней, служат поводом для разработки гомеопатических лекарственных средств.

Возникновение силикоза, с одной стороны, подтверждает правомерность гомеопатического постулата, согласно которому инертное вещество при растирании, измельчении может стать биологически активным, с другой – технология приготовления гомеопатических препаратов путем последовательного их потенцирования или динамизации в определенной мере имеет сходство с активированием кварцевой пыли в организме. Без последовательной смены процесса фагоцитоза, гибели и распада кониофагов пыль, даже кварцевая, не обладает прямым фиброгенным эффектом [4].

Теоретические предпосылки возможности использования препаратов Лимфомиозот, Мукоза композитум и Траумель С для лечения и профилактики силикоза

Очищение легких от пыли происходит преимущественно бронхогенным путем, меньшее количество пылевых частиц выводится через лимфатические пути в трахеобронхиальные узлы [1].

Однако чрезмерная пылевая нагрузка приводит к активации лимфогенного пути выведения пыли, перегрузка лимфогенного пути – к инфильтрации кониофагами (макрофагами, поглотившими пыль) зоны корней лимфатических сосудов, затем и более крупных сосудов. Развивается кониотический лимфангит, который способствует формированию кониотических гранулем [4, 5].

Внедрение и широкое использование бронхофиброскопии с биопсией и гистологическим изучением биоптатов, исследование бронхоальвеолярного секрета, иммунологические, цитологические, цитохимические и другие методы исследования позволили получить дополнительные данные о сущности патологических процессов в органах дыхания, механизмах формирования и течения заболеваний, возникающих от воздействия промышленных аэрозолей различного состава [5–7].

Под пневмокониозом следует понимать профессиональные заболевания легких от воздействия промышленной пыли, проявляющиеся хроническим диффузным пневмонитом с развитием фиброза легких.

Пневмокониоз, как диффузный пневмонит, морфологически проявляет себя в 2-х главных формах: интерстициальной и интерстициально-гранулематозной. При обеих формах тканевые нарушения в легких складываются до определенного момента из однотипных морфологических изменений, хотя длительность и степень их выраженности могут варьировать в зависимости от характера и вида пыли.

Длительное присутствие пыли в организме приводит к вовлечению в патологический процесс все новых и новых участков легких, в связи с чем у одного и того же больного кониотический процесс находится в различных сегментах легкого на разных стадиях морфологического развития.

Патоморфологически в развитии любой формы и вида пневмокониоза предложено выделить 2 периода: 1-й – воспалительно-дистрофических нарушений; 2-й – продуктивно-склеротических изменений.

Первый период длится до тех пор, пока преобладают тканевые нарушения первых 3-х стадий морфогенеза пневмокониоза: альвеолярного липопроотеиноза, серозно-десквамативного альвеолита и кониотического лимфангита. Первый период воспалительно-дистрофических нарушений завершается стадией кониотического лимфангита. В этот период формируются предпосылки следующего за ним периода – продуктивно-склеротических изменений. Практически этот 2-й период совпадает с IV стадией морфогенеза пневмокониоза – стадией кониотического пневмофиброза. Главной чертой этого периода является прогрессирующее развитие пневмофиброза во всех структурах ацинусов и долек легкого. При этом в основе бурного развития соединительной ткани лежит несколько причин. Основной из них является нарушение лимфодинамики органа. Выведение пылевых частиц лимфогенно, через лимфатические коллекторы ацинуса, в условиях продолжающегося воздействия пыли является центральным звеном в формировании кониотического процесса в легких [4–6]. Полагают, что в патологический процесс на первых его этапах включаются лимфатические капилляры вокруг посткапиллярных венул кровеносных сосудов малого круга кровообращения. Более крупные лимфатические коллекторы и кровеносные сосуды вовлекаются в процесс позднее.

В респираторных отделах легких развивается серозно-десквамативный альвеолит, которому предшествует альвеолярный липопроотеиноз. Указанный альвеолит завершается десквамативной инфильтративной обтурацией альвеол и бронхиол, что приводит к формированию кониотического лимфангита.

При этом в слизистой оболочке бронхов разворачиваются компенсаторно-приспособительные процессы, которые можно обозначить как хронический эндобронхит, прогрессирующий от катарального до катарально-склерозирующего и склерозирующего вида эндобронхита [4–6].

Вышеописанные положения явились теоретическим обоснованием целесообразности изучения возможности использования для лечения и профилактики силикоза лимфотропного лекарственного средства Лимфомиозот, препарата нормализующего функциональные процессы в слизистой бронхов – Мукоза композитум и универсального антитравматического лекарства – Траумель С.

Цель: изучить лечебный эффект гомеопатических лекарственных средств при силикозе и их протективное действие в группе лиц, которым был поставлен диагноз «позднее на силикоз».

Материал и методы исследования

Для подтверждения или исключения диагноза проводилось рентгенологическое исследование в соответствии с требованиями, предъявляемыми к этой процедуре. Функциональные исследования органов дыхания и бронхофиброскопические исследования проводили с помощью компьютерного пневмотахографа «Custo Vit» (Германия). Исследуемые величины выражались в процентах к должным.

Радиоизотопные исследования выполнены на кафедре лучевой диагностики СамГМУ.

Для оценки регионарной вентиляции легких на фоне гомеопатической фармакотерапии у 14 человек применя-

лась ингаляционная аэрозольная скintiграфия легких, которая выполнялась с помощью установки «Venticis II» (CIS International, Франция). Информативность данного метода в выявлении регионарных нарушений вентиляции превосходит возможности функциональных тестов и обладает некоторыми преимуществами перед исследованиями с применением радионуклидов инертных газов [12].

Бронхофиброскопия проводилась под местной анестезией 10% раствором лидокаина на аппарате «Olympus BF» тип P10 с записью на видеоблоке ОТВ/F-3 с последующей биопсией слизистой оболочки со шпор сегментарных бронхов бронхиального дерева и гистологическим исследованием биоптатов.

Фиксация биопсийного материала осуществлялась в 10% растворе формалина с последующей заливкой в парафиновые блоки. Срезы толщиной до 10 мкм окрашивались гематоксилин-эозином. Микропрепараты консультировались на кафедре патологической анатомии СамГМУ. При бронхофиброскопическом исследовании и гистологическом изучении биоптатов слизистой оболочки бронхов до лечения были выявлены общеизвестные признаки длительного воздействия производственной пыли [2, 6].

Для изучения возможности расширения показаний к антигомотоксической фармакотерапии была разработана собственная программа клинических испытаний. Согласно принципам клинической фармакологии настоящая работа может быть отнесена к клиническим испытаниям IV фазы, суть которых заключается в расширении показаний к применению комплексных антигомотоксических лекарств у больных силикозом. Проведенное клиническое исследование является проспективным рандомизированным простым слепым плацебо-контролируемым. В качестве контрольных лекарственных средств использовали плацебо или общепринятое лечение силикоза. Так как ни одно из известных лекарственных средств не имеет высокой эффективности при силикозе и на первых этапах заболевание даже без лечения протекает относительно доброкачественно, для оценки эффективности антигомотоксического лечения сравнение проводили с группой больных, получавших плацебо. По внешнему виду плацебо и исследуемое лекарственное средство были идентичными. Для реализации слепого метода контроля специального изготовления веществ не требовалось. Физиологический раствор при парентеральном введении и водно-спиртовой раствор соответствующей концентрации по внешнему виду, консистенции, вкусу были идентичны исследуемым лекарственным средствам.

Процедура рандомизации была разработана до начала клинических испытаний. Случайное распределение вида лечения определено методом случайных чисел на компьютере. Перед проведением рандомизации обследуемые и больные были стратифицированы по параметрам, включая профмаршрут (работа на одном предприятии – горно-обогатительном комбинате), санитарно-гигиенические условия труда.

Наблюдения проводились в заранее определенные протоколом промежутки времени: до начала лечения, в ходе лечения, по завершении лечения. Оценку эффективности проводили после окончания первоначального и 2-х последующих курсов в стационаре (через 1 и 2 года). Больные в течение года, предшествующего исследованиям, не лечились от данного заболевания.

Результаты вмешательства оценивались в соответствии с принципами доказательной медицины [9–11]. Эффектив-

ность лечения определялась числом исследуемых, у которых произошло улучшение клинико-функциональных характеристик. Использовали систему количественных шкал – определенный набор изменений клинической картины заболевания по сравнению с исходным уровнем. Высокая оценка в баллах могла быть дана в зависимости от количества субъективных и объективных признаков заболевания. Таким образом, чем меньше степень исчезновения этих признаков, тем выше оценка в баллах. Оценки представляли собой произвольно выбранные числа, которые несли только информацию, показывающую, что при оценке «6 баллов» состояние больного лучше, чем при оценке «3 балла», но не свидетельствовали, что состояние первого больного в 2 раза лучше, чем второго.

Результаты и обсуждение

Диагноз «силикоз» выставлялся с учетом санитарно-гигиенических условий труда, данных клинического, рентгенологического и функционального исследования в соответствии с классификацией пневмокониозов.

Содержание кремнийсодержащей (кварцевой) пыли в воздухе производственных помещений в отдельные моменты технологического процесса значительно превышало предельно допустимые концентрации, содержание свободной двуокиси кремния достигало 98,2%, с размерами пылевых частиц менее 2 мкм – 26%, 2–5 мкм – 65%. Высокая степень дисперсности обеспечивает длительное пребывание пыли в воздухе производственных помещений и глубокое проникновение в органы дыхания работающих. Условия труда были отнесены к III степени вредности с повышенной опасностью развития профессиональных заболеваний по пылевому фактору. Относительные показатели профессиональной заболеваемости на изучаемом производстве превышали областной показатель и были значительно выше в целом по отрасли.

Влияние изучаемой фармакотерапии на изменение субъективных и объективных клинических признаков

Основное препятствие при оценке эффективности лечения и профилактики силикоза изучаемыми препаратами – это скудность клинической симптоматики силикоза и малая эффективность применяемой симптоматической терапии [2, 3, 8]. В связи с этим оценка состояния больного (с точки зрения исчезновения симптомов заболевания) по конечным показателям для сравнения эффективности изучаемых и контрольных лекарственных средств была затруднена. Поэтому рассчитывать на высокую демонстративность исчезновения субъективных и объективных признаков заболевания не представлялось возможным. Сроки разрешения объективных и субъективных признаков заболевания лишь в известной мере могли служить критерием относительной эффективности испытываемой и обычной терапии.

Эффективность гомеопатического лечения силикоза оценена в динамике в течение 2-х лет у 89 человек: 29 получавших антигомотоксическое лечение; 30 – плацебо; 30 – обычную общепринятую фармакотерапию.

По возрасту и стажу работы группа контактных пациентов и группа больных не имела достоверных отличий ($p > 0,05$). Мужчины составляли 78%, женщины – 22%. Лица со стажем работы более 10 лет составили 80%.

Пациенты 1-й группы получали лечение изучаемым методом в течение 21 дня пребывания в профцентре по схеме: Мукоза композитум внутримышечно по 2,2 мл 2 раза в

неделю с интервалом в 3 дня. В промежутках между днями инъекций через день чередовали 3-разовый прием по 10 капель препаратов Лимфомиозот и Траумель С в 1/4 стакана воды. Вторая группа получала плацебо, третья – обычное, общепринятое в областном профцентре лечение.

Во 2-й и 3-й группах в процессе лечения субъективные и объективные изменения оказались относительно одинаковыми. По-видимому, это связано не только с неэффективностью общепринятого лечения силикоза, но и с тем, что его проведение в настоящее время минимально или вообще не проводится. В связи с вышеизложенным мы сочли возможным и корректным приводить результаты оценки эффективности изучаемого метода в основном по сравнению с группой больных, получавших плацебо.

На рисунках 1 и 2 соответственно представлены изменения субъективных и объективных признаков силикоза в динамике лечения в стационаре изучаемым методом (1-я группа) и методом плацебо (2-я группа). Из рисунков видно, что после 1-го курса лечения в стационаре в 1-й группе самочувствие и состояние больных изменилось в большей мере, чем во 2-й и 3-й группах.

Особенно четко это прослеживается при сравнении суммарной оценки эффективности результатов лечения. На рисунке 3 приведены результаты контроля эффективности лечения на основе использования суммарной оценки субъективных и объективных признаков патологии бронхолегочной системы.

Суммарная оценка складывалась из 7 отдельных оценок от 0 (симптом отсутствует) до 1 – симптом имеется. Максимально достижимая суммарная оценка составляла 7 баллов. Результаты оценивались в динамике до и после 1-го курса лечения в стационаре, через 1 и 2 года (повторное наблюдение и лечение в стационаре).

Как видно из представленных данных, суммарная оценка при проведении гомеопатической фармакотерапии значительно снизилась после курса лечения и имела тенденцию к снижению после повторных курсов лечения. Общепринятое лечение и плацебо-лечение тоже приводило к снижению данного показателя, но в меньшей степени, и не отмечалось тенденции к его уменьшению при проведении повторных курсов обычной фармакотерапии.

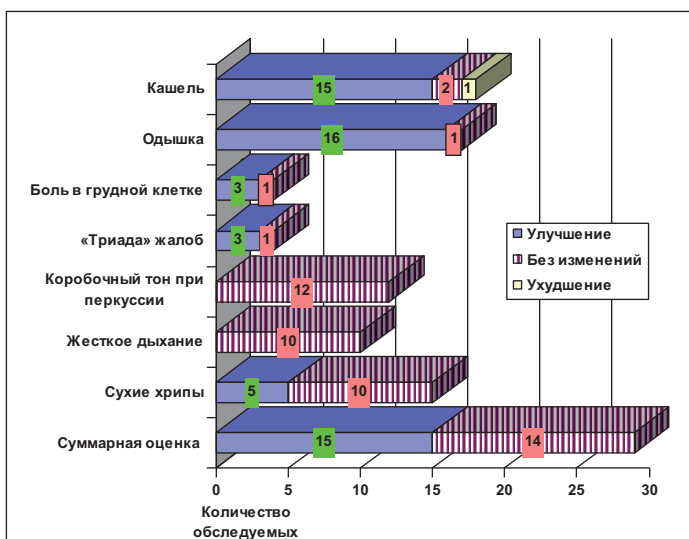


Рис. 1. Динамика отдельных признаков бронхолегочной патологии у больных силикозом на фоне антигомтоксического лечения (n=29)

Используя суммарную оценку, мы составили таблицу сопряженности, где приведены возможные исходы эффективности лечебного воздействия (табл. 1).

В конкретном количественном выражении динамика суммарной оценки на фоне лечения в 1-й группе выглядела следующим образом: у 15 больных отмечалось улучшение, у 14 – изменений не отмечено. Во 2-й группе на фоне плацебо улучшение отмечено только у 7, у 21 изменений не выявлено, у 2-х больных наблюдалось ухудшение. То есть у 23 пациентов отмечено отсутствие эффекта в лечении, наличие неблагоприятного исхода, большая выраженность симптомов.

Согласно этим данным рассчитаны ключевые показатели эффективности лечения в 1-й группе пациентов, получавших антигомтоксическую фармакотерапию, в сравнении со 2-й группой пациентов, получавших плацебо (табл. 2).

Результаты, приведенные в таблице 2, характеризуют довольно высокую частоту неблагоприятных исходов в группе контроля – 77% (у пациентов, получавших плацебо) по сравнению с группой больных, принимавших антигомтоксические лекарственные средства – 48% ($p < 0,05$). Снижение относительного риска (COP): 38% при колебании доверительного интервала (ДИ) 6–60. Снижение абсолютного риска (CAP) – 29% при ДИ 4–50. Число больных, которых необходимо лечить, чтобы предупредить один неблагоприятный исход (ЧБНЛ) (большая выраженность симптомов) равно 3 при ДИ 2–27. Обращает на себя внимание высокая граница доверительного верхнего интервала. Однако отношение шансов (ОШ) 0,28 при ДИ 0,09–0,87 свидетельствует, что риск неблагоприятного исхода при антигомтоксическом лечении в 3 раза меньше, чем при приеме плацебо ($p < 0,03$). То есть эффективность изучаемой фармакотерапии в плане уменьшения выраженности симптомов силикоза выше, чем при приеме плацебо и общепринятой терапии.

Результаты исследования показателей функции внешнего дыхания и регионарной вентиляции легких

Функциональные параметры дыхания находились в диапазоне нормы. Анализ результатов указывает на общую тенденцию прироста функциональных показателей за период 1-го курса лечения в стационаре в обеих группах. Выявленная динамика сохраняется через 1 и 2 года. Вместе с тем мы не склонны переоценивать полученные данные из-за значительного разброса индивидуальных значений каждого параметра в группах обследованных. Индивидуаль-

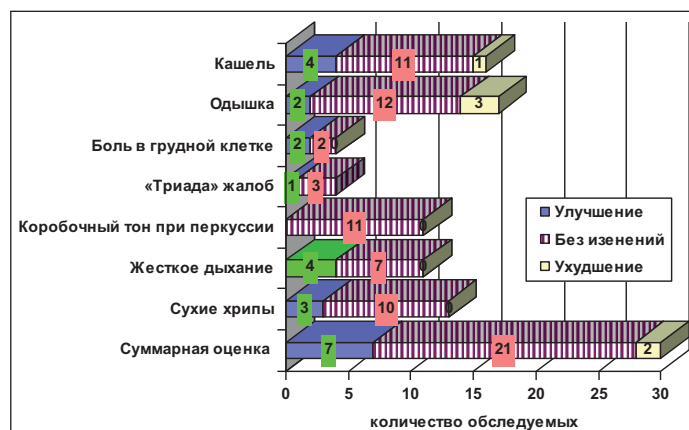


Рис. 2. Динамика отдельных признаков бронхолегочной патологии у больных силикозом на фоне приема плацебо (n=30)

ный частотный анализ нарушений функции внешнего дыхания показал, что этот параметр на фоне лечения изменяется в большей степени у больных, которым в клинко-функциональной характеристике диагноза «силикоз» был установлен «хронический бронхит». Обращают на себя внимание результаты оценки регионарной вентиляции легких на фоне изучаемой фармакотерапии.

У 4-х из 7 больных силикозом, получавших гомеопатическую фармакотерапию, отмечена положительная динамика. В группе лиц, которым назначалась обычная фармакотерапия, улучшение регионарной вентиляции произошло только в 1 случае из 7.

Изучение изменений регионарной вентиляции легких на фоне изучаемой терапии по данным аэрозольной сцинтиграфии довольно наглядно показало улучшение вентиляции легких под влиянием изучаемой терапии.

До лечения: множественные зоны снижения вентиляции и яркие очаги гиперфиксации аэрозоля в участках обструкции бронхов.

После лечения: заметное улучшение регионарной вентиляции: исчезновение очагов накопления аэрозоля в бронхах и исчезновение зон резкой гиповентиляции, улучшение однородности распределения аэрозоля.

Результаты бронхофиброскопии и анализ гистологического исследования слизистой бронхов

В основном выявлялся двусторонний диффузный эндобронхит, сочетающийся с трахеобронхиальной дискинезией разной степени выраженности. Две первые формы эндобронхита встречались гораздо реже.

Особое значение при бронхофиброскопическом исследовании придавали обнаружению признаков, характеризующих нарушения моторики бронхиального дерева (изменение дыхательной подвижности различных отделов, наличие дистонии мембранозной стенки трахеи и главных бронхов, дискинезии сегментарных бронхов), его архитектоники в виде деформации и аксиальной девиации (развороты, загибы бронхов), увеличения складчатости слизистой оболочки. Учитывались различные отклонения от нормального анатомического строения бронхиального дерева и трахеи, степень обтурации бронхов слизью. Такой признак пылевого воздействия, как татуировка слизистой оболочки бронхов (скопление макрофагов, заполненных пылью, в подслизистом слое), в наших исследованиях обнаружен не был.

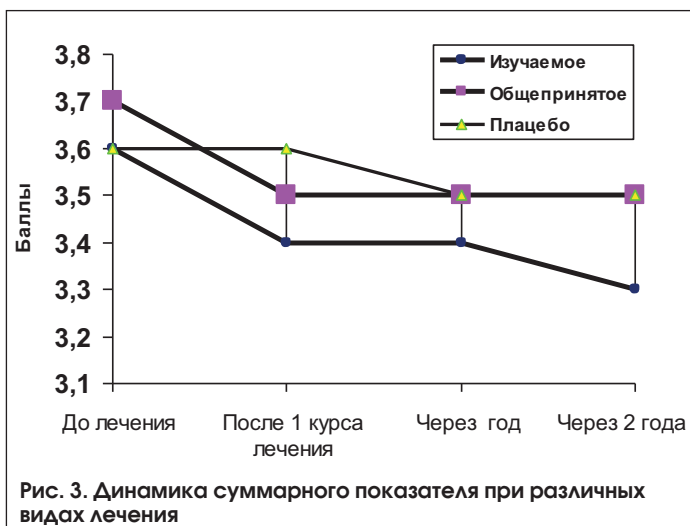


Рис. 3. Динамика суммарного показателя при различных видах лечения

У половины больных выявлялась дистония мембранозной стенки трахеи, главных бронхов и дискинезия сегментарных бронхов. Практически у всех больных регистрировались диффузные атрофические и склерозирующие изменения слизистой оболочки. При атрофии отмечалась четкая выраженность хрящевых колец с глубоким западением межхрящевых промежутков, расширение и запустевание бронхиальных желез, выраженная заостренность шпор бронхов. Субатрофические и атрофические процессы слизистой оболочки проявлялись ее истончением, бледным цветом, заострением карины трахеи и шпор бронхов, хорошей контурируемостью хрящей бронхов, расширением их устьев, повышением проходимости до бронхов 5–6-го порядка. Регистрировалась контактная кровоточивость, расширение устьев бронхиальных желез. Трахеобронхиальная дискинезия проявлялась пролабированием стенок трахеи и бронхов 2–6-го порядка.

Из признаков, претерпевших изменения в процессе лечения, мы можем лишь отметить уменьшение атрофических изменений у 25 из 89 больных. Изменения, которые были распространены по всей просматриваемой части бронхиального дерева, ограничивались главными и сегментарными бронхами, уменьшаясь к дистальным отделам.

Мы пытались проанализировать частоту различий между субатрофическими и атрофическими процессами слизистой в группах до и после лечения, однако они оказались незначительными.

Для расшифровки характера структурных изменений в отдельных участках стенки бронхов на фоне лечения проводились бронхоскопические биопсии.

Известно, что каждая структура бронхиальной стенки выполняет свою определенную функцию, но состояние покровного эпителия можно считать функционально наиболее важным. В этом плане существенным признаком является состояние реснитчатого покрова бронхиальной слизистой оболочки. Большинство авторов [1, 2, 5, 6] считают нарушение функции ресничек, а тем более потерю их наиболее ответственным моментом в патогенезе хронического бронхита. Потеря реснитчатого окаймления даже при полном или частичном сохранении секреторобразующей функции бокаловидными клетками и слизисто-белковыми железами подслизистой оболочки приводит к нарушению движения слизи по клеточной поверхности. В дальнейшем создается порочный круг, т. к. нарушение выведения слизи угнетает ее секрецию.

При определении состояния покровного эпителия выделяют 4 формы его структурных изменений, каждая из которых связана с определенной степенью нарушения функции.

Таблица 1. Количество больных с неблагоприятным исходом при проведении антигомотоксического лечения (1-я группа) и при лечении плацебо (2-я группа)

Изучаемые группы	Изучаемый эффект (исход), большая выраженность симптомов		
	Есть	Нет	Всего
1-я группа	14 (А)	15 (В)	29 (А+В)
2-я группа	23 (С)	7 (D)	30 (C+D)
Всего	37	22	59

К 1-й форме относят случаи, когда покровный эпителий имеет характер многорядного цилиндрического. Ядра клеток овальные, крупные, сравнительно светлые, содержат в основном одно ядрышко. Бокаловидные клетки заполнены большими светлыми гранулами секрета, некоторые из них выделяются в просвет. Поверхность некоторых клеток, переполненных гранулами, выбухает своей «вершиной» в просвет бронха. «Пустые» бокаловидные клетки встречаются крайне редко. Соотношение бокаловидных и реснитчатых клеток на этой стадии составляет 1:4; 1:5. Такие биоптаты бронхов встречаются при нормальной бронхоскопической картине. У наших больных они не наблюдались.

Вторая форма характеризуется тем, что при общем сохранении структуры многорядного цилиндрического эпителия появляются признаки альтерации отдельных клеток. Иногда видны целые группы бокаловидных клеток, занимающие значительную часть эпителиального покрова, их гранулы выделяются в просвет. В эпителии обнаруживают дегенерирующие клетки. Базальные клетки обычно мало изменены. Отмечается расширение межклеточных пространств, которые заполнены экссудатом.

Третья форма характеризуется значительным нарушением реснитчатого покрова. Стадия гиперсекреции, обнаруживаемая ранее в бокаловидных клетках, сменяется их дегенерацией: клетки уменьшаются в объеме. Дегенерирующие клетки выделяются в просвет бронха. Изменения при этой форме характеризуются значительным нарушением структуры бронхиального эпителия и выявлением признаков начинающейся плоскоклеточной метаплазии.

При 4-й форме в эпителии имеются убедительные признаки истинной его метаплазии. Реснитчатое окаймление отсутствует, эпителиальный пласт состоит из плоских клеток. Ядра плоских клеток крупные, неправильной формы.

Таким образом, 1-я форма характеризуется нормальным строением бронхиального эпителия, могут наблюдаться лишь признаки гиперсекреции. При 2-й форме обнаруживаются довольно значительные патологические изменения, но они носят обратимый характер. Наконец, 3-я и 4-я формы характеризуются глубокими и необратимыми изменениями эпителия.

Гистологические исследования биоптатов слизистой бронхов больных силикозом подтверждали характер атрофических процессов: выявлялась атрофия и метапластическая перестройка клеток мерцательного эпителия слизистой бронхов в многослойный плоский, уменьшались толщина эпителиального пласта и его рядность, отмечалось утолщение базальной мембраны.

Изучение бронхиальных биоптатов до и после изучаемой фармакотерапии позволило обнаружить интересный феномен. В группе больных, получавших изучаемое лечение, происходила реверсия многослойного плоского или атро-

фированного бронхиального эпителия в многорядный цилиндрический. Существенно, что гиперпластическая трансформация бронхиального эпителия после антигомотоксической фармакотерапии происходила чаще, чем в группе с общепринятым лечением. Зависимость изменений бронхиального эпителия от восстановления естественного морфологического фенотипа представлена в таблице 3.

Согласно этим данным рассчитаны ключевые показатели эффективности вмешательства в группе пациентов, получавших антигомотоксическую фармакотерапию (1-я группа), в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо (2-я группа) (табл. 4).

Результаты, приведенные в таблицах 3 и 4, характеризуют высокую, но значительно меньшую частоту неблагоприятных исходов в группе антигомотоксической терапии по сравнению с таковой в группе плацебо.

При анализе показателей таблицы 4 обращает на себя внимание следующее обстоятельство: невысокие значения СОР и САР, высокие значения верхних границ ДИ для ЧБНЛ и ОШ. Это позволяет отметить лишь тенденцию к реверсии многослойного плоского или атрофированного бронхиального эпителия в многорядный цилиндрический на фоне антигомотоксической фармакотерапии. Безусловно, требуются целенаправленные дальнейшие исследования. Однако выявленное нами обстоятельство уже сейчас заслуживает определенного внимания, поскольку при общепринятом лечении и приеме плацебо такого феномена не наблюдается.

Профилактическое действие антигомотоксической фармакотерапии на развитие силикоза

Возможность протективного действия антигомотоксической фармакотерапии на развитие силикоза было показано нами ранее [13].

У 62 человек с подозрением на силикоз (силикоз 0-1) после рандомизации проведено исследование возможности протективного действия антигомотоксических лекарственных средств: 32 пациента получали антигомотоксические лекарственные средства и 30 – не получали.

Профилактическая фармакотерапия осуществлялась при очередном ежегодном обследовании. Пациентам с подозрением на силикоз (силикоз 0-1) назначалось профилактическое введение Мукоза композитум 3 раза в неделю с интервалом через день внутримышечно по 2,2 мл (9-10 ампул) в течение 3-х недель. Через 6 мес. курс повторяли в амбулаторных условиях.

Конечные показатели обосновывались действием изучаемых лекарственных средств на естественное течение заболевания. Неблагоприятным исходом считалось подтверждение диагноза в группах пациентов с подозрением на силикоз, получавших и не получавших антигомотокси-

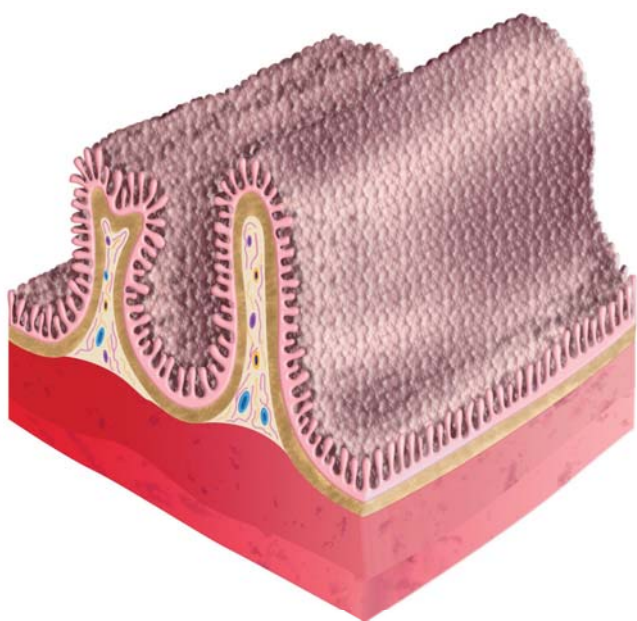
Таблица 2. Показатели оценки результатов антигомотоксического лечения (1-я группа) в сравнении с результатами лечения плацебо (2-я группа)

Группа сравнения	Показатель						
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР, 95% ДИ	САР, 95% ДИ	ЧБНЛ, ДИ	ОШ	χ^2
1-я группа	48	77	38	29	3	0,28	5,0
2-я группа			6–60	4–50	2–27	0,09–0,87	8

Примечание (здесь и в табл. 4): ЧИЛ – число неблагоприятных исходов в группе принимавших антигомотоксические лекарственные препараты; ЧИК – число исходов в группе принимавших плацебо; СОР – снижение относительного риска; САР – снижение абсолютного риска; ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить, чтобы предупредить один неблагоприятный исход; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Мукоза композитум

При заболеваниях слизистых оболочек



- Комплексный препарат на основе натуральных компонентов
- Обладает противовоспалительным, иммуностимулирующим, репаративным и антигеморрагическим действием
- Показан для терапии воспалительных заболеваний слизистых оболочек различной локализации (гастрита, колита, дуоденита, синуситов, цистита, пиелонефрита и пр.)
- Отлично сочетается с лечением пробиотиками, обеспечивая синергический эффект
- Выпускается в виде раствора для внутримышечного и подкожного введения



Регистрационное удостоверение
ПН №12916/01 от 22.12.2010

Реклама

-Heel
www.heel.com

ческие лекарственные средства в течение 2-х лет. Результаты лечения в группе пациентов, получавших антигомотоксическую фармакотерапию (1-я группа), показали значительное снижение неблагоприятных исходов на фоне антигомотоксической профилактики по сравнению с группой пациентов, не получавших лекарственных средств (2-я группа). Снижение относительного риска: 65%, при колебании ДИ 11–88. Число пациентов с подозрением на силикоз, которым необходимо провести протективное назначение гомеопатических лекарственных средств, чтобы не допустить развития силикоза у одного из них, равно 4 (ДИ 3–34). Отношение шансов 0,25 при ДИ 0,07–0,89 достоверно ($p < 0,05$) свидетельствует, что риск возникновения неблагоприятного исхода при проведении антигомотоксической профилактики уменьшался в 4 раза.

Выводы

1. Дано обоснование лечения и проведения профилактики силикоза антигомотоксическими лекарственными средствами.
2. Целесообразность и эффективность антигомотоксического лечения и профилактики силикоза подтверждена в соответствии с принципами клинической фармакологии, на основе проспективного рандомизированного простого слепого плацебо-контролируемого клинического исследования.
3. Об эффективности антигомотоксической фармакотерапии у больных силикозом свидетельствует положительная динамика изменений субъективных и объективных клинических признаков, показателей функции внешнего дыхания, бронхофиброскопии и гистогрaмм биоптатов слизистой оболочки бронхов.
4. Протективный эффект антигомотоксической фармакотерапии подтвержден в группах пациентов с подозрением на силикоз. Профилактика снижала вероятность развития неблагоприятного исхода. Неблагоприятным исходом считался случай постановки диагноза в группах пациентов с подозрением на силикоз, получавших и не получавших антигомотоксические лекарственные средства в течение 2-х лет.

Таблица 3. Количество больных с неблагоприятным исходом при проведении антигомотоксического лечения (1-я группа) в сравнении с лечением плацебо (2-я группа)

Исследуемая группа	Исследуемый эффект (исход – отсутствие восстановления эпителия)		
	Есть	Нет	Всего
1-я группа, человек	13(A)	6 (B)	19 (A+B)
2-я группа, человек	19 (C)	1 (D)	20 (C+D)
Всего	32	7	39

5. Схема лечения силикоза антигомотоксическими лекарственными средствами: Мукоза композитум 2 раза в неделю с интервалом в 3 дня внутримышечно по 2,2 мл. В промежутках между днями инъекций чередовать через день 3-разовый прием по 10 капель препаратов Лимфомиозот и Траумель С в 1/4 стакана воды.

6. Схема профилактической антигомотоксической фармакотерапии: введение Мукоза композитум 2 раза в неделю с интервалом в 3 дня внутримышечно по 2,2 мл (10 ампул) 2 раза в год пациентам с подозрением на силикоз (силикоз 0-1).

Литература

1. Величковский Б.Т. Новые представления о патогенезе профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии // Пульмонология. 1995. № 1. С. 6–16 [Velichkovskiy B.T. Novyye predstavleniya o patogeneze professional'nykh zabolevaniy legkikh pylevoy etiologii // Pul'monologiya. 1995. № 1. С. 6–16 (in Russian)].
2. Измеров Н.Ф., Монаенкова А.М., Артамонова В.Г. и др. Профессиональные заболевания / под ред. Н.Ф. Измерова. В 2 т. М.: Медицина, 1996. Т. 2. 480 с. [Izmerov N.F., Monayenkova A.M., Artamonova V.G. i dr. Professional'nyye zabolevaniya / pod red. N.F. Izmerova. V 2 t. M.: Meditsina, 1996. T. 2. 480 s. (in Russian)].
3. Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с. [Professional'naya patologiya: natsional'noye rukovodstvo / pod red. N.F. Izmerova. M.: GEOTAR-Media, 2011. 784 s. (in Russian)].
4. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные механизмы развития заболеваний органов дыхания пылевой этиологии (актовая речь). М., 1997. 33 с. [Velichkovskiy B.T. Molekulyarnyye i kletochnyye mekhanizmy razvitiya zabolevaniy organov dykhaniya pylevoy etiologii (aktovaya rech'). M., 1997. 33 s. (in Russian)].
5. Лошилов Ю.А. Патогенез пневмокониоза (история вопроса и современные представления) // Пульмонология. 1997. № 4. С. 82–86 [Loshchilov YU.A. Patogeneze pnevmokonioza (istoriya voprosa i sovremennyye predstavleniya) // Pul'monologiya. 1997. № 4. С. 82–86 (in Russian)].
6. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М. Морфогенез и прижизненная патоморфологическая диагностика хронических патологических процессов в легких // Пульмонология. 1997. № 2. С. 7–16 [Nepomnyashchikh G.I., Nepomnyashchikh L.M. Morfogeneze i prizhiznennaya patomorfologicheskaya diagnostika khronicheskikh patologicheskikh protsessov v legkikh // Pul'monologiya. 1997. № 2. С. 7–16 (in Russian)].
7. Conforti A. et al. Experimentelle Untersuchungen zur entzündungshemmenden Wirkung eines homöopathischen Kombinationspräparates // Deut Zeitschrift f Sportmed. 1997. Vol. 10. P. 400–401.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов // Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 1. С. 36–49 [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike pnevmokoniozov // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2016. № 1. С. 36–49 (in Russian)].
9. Власов В.В. Введение в доказательную медицину М.: Медиа Сфера, 2001. 392 с. [Vlasov V.V. Vvedeniye v dokazatel'nyuyu meditsinu M.: Media Sfera, 2001. 392 s. (in Russian)].
10. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 242 с. [Kotel'nikov G.P., Shpigel' A.S. Dokazatel'naya meditsina. Nauchno obosnovannaya meditsinskaya praktika: monografiya. Izd. 2-ye, pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2012. 242 s. (in Russian)].
11. Шпигель А.С. Оценка эффективности антигомотоксической фармакотерапии в соответствии с принципами доказательной медицины // Биологическая медицина. 2002. № 2. С. 56–64 [Shpigel' A.S. Otsenka effektivnosti antigomotoksicheskoy farmakoterapii v sootvetstvii s printsipami dokazatel'noy meditsiny // Biologicheskaya meditsina. 2002. № 2. С. 56–64 (in Russian)].
12. Agnew J.E., Pavia D., Clarke S.W. Airways penetration of inhaled radioaerosol: an index to small airways function? // Eur. J. Respir. Dis. 1981. Vol. 62. № 4. P. 239–255.
13. Шпигель А.С., Вакурова Н.В. Силикоз как клиническая модель гомотоксикоза. Возможность регрессивной викариации с позиции доказательной медицины // Биологическая медицина. 2003. № 1. С. 45–55 [Shpigel' A.S., Vakurova N.V. Silikoz kak klinicheskaya model' gomotoksikoza. Vozmozhnost' regressivnoy vikariatsii s pozitsii dokazatel'noy meditsiny // Biologicheskaya meditsina. 2003. № 1. С. 45–55 (in Russian)].

Впервые статья была опубликована в журнале «Биологическая медицина». 2003. № 1. С. 45–55.

Таблица 4. Показатели оценки результатов антигомотоксического лечения (1-я группа) в сравнении с результатами лечения плацебо (2-я группа)

Группа сравнения	Показатели						
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР, 95% ДИ	САР, %, 95% ДИ	ЧБНЛ, ДИ	ОШ	χ^2
1-я группа	68	95	28	27	4	0,11	4,67
2-я группа			4–52	3–50	4	2–35	0,01–1,06
							0,03

Сравнительная эффективность терапии инфекционного и постинфекционного кашля при острых респираторных инфекциях у взрослых

Д.м.н. М.В. Вершинина, к.м.н. А.А. Хоменя, профессор Г.И. Нечаева

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский институт» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Кашель – один из самых частых симптомов острых респираторных инфекций (ОРИ), реализуется и поддерживается при участии всех его пусковых факторов и механизмов и является многофакторной проблемой.

Цель: оценка эффективности лечения кашля при ОРИ у взрослых с применением комплексных препаратов с разнонаправленным механизмом действия. Исследование проведено в амбулаторных условиях как открытое сравнительное рандомизированное.

Материал и методы: в исследование отобраны 60 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет, с ОРИ, которая развилась между 7-м и 14-м днями до скринингового визита. Основным критерием включения являлось наличие кашля, имеющего на момент скрининга непродуктивный/малопродуктивный характер, возникшего не позднее 7 сут до начала исследования. Для лечения кашля были использованы комплексные препараты Ренгалин® и Стоптуссин® по соответствующим схемам. Врач-исследователь проводил осмотр пациентов минимум 2 раза – на 1-м визите в момент включения в исследование, и на 2-м визите на 7-й (± 1) день лечения. Если на 2-м визите врач принимал решение продолжить терапию, назначался 3-й визит – на 14-й (± 1) день лечения.

Результаты: больные распределены на 2 группы, равные по численности. 1-я группа получала лечение Ренгалином, 2-я группа – Стоптуссином. Все 60 пациентов совершили 2 визита к врачу-исследователю. На 3-м визите присутствовали 12 пациентов (7 – из 1-й группы и 5 – из 2-й). Приведены характеристики кашлевого синдрома на всех визитах пациентов, клинической выраженности ОРИ, эффективности и безопасности проводимой терапии.

Обсуждение: применение Ренгалина в лечении постинфекционного кашля благодаря сочетанию противокашлевого, бронхолитического и выраженного противовоспалительного действия позволяет независимо от характера кашля добиться выраженных терапевтических эффектов в более короткие сроки, без развития нежелательных явлений, в т. ч. связанных с бактериальными осложнениями ОРИ.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, кашель, постинфекционный кашель, Стоптуссин®, Ренгалин®, терапия постинфекционного кашля.

Для цитирования: Вершинина М.В., Хоменя А.А., Нечаева Г.И. Сравнительная эффективность терапии инфекционного и постинфекционного кашля при острых респираторных инфекциях у взрослых // РМЖ. 2016. № 16. С. 1073–1081.

ABSTRACT

Comparative efficacy of infectious and post-infectious cough treatment in acute respiratory infections in adults

Vershinina M.V., Khomenya A.A., Nechaeva G.I.

Omsk State Medical University

Cough is one of the most common symptoms of acute respiratory infections (ARI), manifesting and maintaining with participation of all its launchers factors and mechanisms and is a multifactorial problem.

Objective: To estimate the efficacy of cough treatment in adults with ARI with complex drugs with different mechanisms of action. The study was open-label, comparative, randomized and included outpatients.

Material and Methods: the study included 60 patients aged 18 to 75 years, with ARI, developed between 7-14th days before the screening visit. The main inclusion criterion was cough, non-productive / unproductive at the time of screening, started not less than 7 days before the screening. Complex preparations. Rengalin® and Stoptussin® were prescribed in accordance with appropriate schemes. The investigator examined the patient at least for 2 times – on the 1st visit, at the time of enrollment, on the 2nd visit (on the 7th (± 1) day of treatment). If the doctor made the decision to continue therapy on the 2nd visit, he appointed the 3d visit (on 14th (± 1) day of treatment).

Results: Patients were divided into 2 groups ($n=30$). Group 1 was treated with Rengalin, Group 2 was treated with Stoptussin. All 60 patients visited the investigator for 2 times. 12 patients (7 – from group 1 and 5 – from group 2) had the 3d visit. Cough syndrome characteristics, clinical severity of ARI, efficacy and safety of the therapy are evaluated for all visits.

Discussion: Rengalin use in post-infectious cough treatment has significant therapeutic effects independently of the cough nature in shorter terms, without adverse events, including bacterial complications due to combination of antitussive, bronchodilator and anti-inflammatory effects.

Key words: acute respiratory infections, cough, post-infectious cough, Stoptussin®, Rengalin®, post-infectious cough therapy.

For citation: Vershinina M.V., Khomenya A.A., Nechaeva G.I. Comparative efficacy of infectious and post-infectious cough treatment in acute respiratory infections in adults // RMJ. 2016. № 16. P. 1073–1081.

Кашель – один из самых частых симптомов острых респираторных инфекций (ОРИ) – является многофакторной проблемой [1]. При внедрении инфекционного агента (чаще вирусной этиологии) запускается сразу несколько путей формирования патологического кашля: продукты воспаления оказывают триггерное действие на хеморецепторы, одновременно повышая чувствительность всех туссогенных (кашлевых) рецепторов. Нарушение мукоцилиарного клиренса наряду с изменениями объема и вязкостных свойств мокроты также участвует в патогенезе кашля. Непродуктивный характер кашля, имеющий место в первые дни заболевания, повышает реактивность бронхов и способствует уменьшению просвета бронхиального дерева за счет усиления воспалительных реакций [2]. Нередко даже на фоне разрешения остальных общих и местных симптомов ОРВИ кашель сохраняется более продолжительное время, по сути вновь переставая выполнять свою защитную функцию. Такой кашель предложено называть постинфекционным кашлем (ПИК). Частота развития ПИК после ОРВИ колеблется от 11 до 25% причем, без лечения его продолжительность может достигать 8 нед. [3]. Патогенетической основой ПИК является сочетание пониженного порога возбуждения кашлевых рецепторов, гипервозбудимости кашлевого центра и гиперреактивности бронхов в условиях сохраняющегося локального воспалительного процесса [4–6].

С точки зрения патогенеза для адекватного медикаментозного лечения ПИК необходимо разорвать образующийся патологический круг в нескольких местах: уменьшить возбудимость афферентной и центральной части кашлевого рефлекса (кашлевые рецепторы и кашлевой центр), нормализовать реактивность бронхиального аппарата, установить контроль над продукцией и вязкостью бронхиального секрета [6, 7]. Особенно важно в терапии ПИК добиться, чтобы все защитные компоненты дыхательной системы (кашлевой рефлекс, образование бронхиального секрета, мукоцилиарный клиренс и тонус бронхов) скоординированно и полноценно выполняли свои функции. Как правило, для достижения множественных эффектов предлагается использовать комплексные лекарства, состав которых обеспечивает не только многоцелевое воздействие, но и синергичность эффектов [6].

Цель настоящего исследования: оценка эффективности лечения кашля при ОРВИ у взрослых с применением комплексных препаратов с разнонаправленным механизмом действия. Исследование проведено в амбулаторных условиях как открытое сравнительное рандомизированное.

Материал и методы

В исследование включено 60 пациентов обоего пола 18–75 лет с ОРВИ, развившейся в промежуток между 7-м и 14-м днями до скринингового визита (все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании). Основным критерием включения являлось сохранение кашля, возникшего не позднее 7 сут до начала исследования и имеющего на момент скрининга непродуктивный/малопродуктивный характер. Пациенты с обострением или декомпенсацией хронических заболеваний (онкологические; заболевания, протекающие с синдромом хронического бронхита, признаками острых пневмоний или бронхита; бронхиальная астма) не включались в исследование. Также критериями невключения были: непереносимость любого из компонентов терапии; прием медикаментов, запрещенных для использования¹; участие в других клинических проектах в течение 1 мес. перед включением в данное исследование.

Согласно распределению в группы больные дополнительно к базисной терапии ОРВИ² для лечения кашля начинали получать исследуемые препараты Ренгалин и Стоптуссин. Ренгалин в форме таблеток для рассасывания (1 таблетка содержит по 6 мг активных веществ 3-х видов – антитела к брадикинину, к гистамину и к морфину в виде смеси трех активных разведений) назначался по следующей схеме: в первые 3 сут по 2 таблетки 3 раза в сутки; начиная с 4-х суток – по 1 таблетке 3 раза в сутки; всего на курс – 30 таблеток (при 7-дневном курсе) или 51 таблетка (при 14-дневном курсе). Стоптуссин (таблетки для приема внутрь, 1 таблетка содержит 4 мг бутамирата цитрата и 100 мг гвайфенезина) применялся по схеме: по 0,5–1,5 таблетки 3–4 раза в сутки (в зависимости от массы тела); всего на курс 14–42 таблетки (при 7-дневном курсе) или 28–84 таблетки (при 14-дневном курсе).

Согласно Протоколу, врач-исследователь проводил осмотр пациентов минимум 2 раза – при включении в исследование и на 7-й (± 1) день наблюдения (2-й визит); при необходимости продолжить терапию врач назначал 3-й визит – на 14-й (± 1) день наблюдения. На всех визитах осуществлялся осмотр пациента и полученные данные, включая подробную информацию о нежелательных явлениях, фиксировались в индивидуальной регистрационной карте. Течение ОРВИ оценивалось с учетом температуры тела, тяжести состояния и двух интегральных показателей, характеризующих синдром интоксикации (СБИ – суммарный балл интоксикации³ с максимальным значением 24 балла) и катаральный синдром (СБКС – суммарный балл катарального синдрома⁴, максимальное значение – 27 баллов). При оценке кашлевого синдрома контролиро-

¹ Согласно Протоколу за 15 сут до включения и на протяжении всего времени участия в исследовании не разрешалось применять препараты: обладающие антигистаминными, спазмо/бронхолитическими, противовоспалительными свойствами; противокашлевые центрального и периферического действия (кроме Ренгалина и Стоптуссина®); влияющие на свойства мокроты, объем и кинетику ее выделения (муколитики, мукокорректоры, мукокинетики, секретолитики, отхаркивающие); оказывающие раздражающее или подавляющее действие на кашлевой центр в ЦНС, в т. ч. в качестве побочного эффекта; стимулирующие или подавляющие рвотный рефлекс; ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы.

² В состав базисного комплекса разрешалось включать препараты: жаропонижающие; для лечения ринита (местные сосудосуживающие и растворы для местной элиминационной терапии); комбинированные с местным противовоспалительным и антисептическим действием и др. По показаниям допускалось назначение иммуномодулирующих и антибактериальных препаратов. Применение указанных средств не влекло досрочного исключения из исследования.

³ Значение СБИ является суммой показателей утренней и вечерней температуры тела в баллах и оценок выраженности в баллах (от 0 до 3) следующих симптомов: слабость, снижение аппетита, потливость, головная боль, боль в животе и в мышцах.

⁴ Значение СБКС является суммой балльных оценок (от 0 до 3) 9 симптомов: заложенность носа, слизисто-серозный насморк, слизисто-гнойный насморк, осиплость голоса, боль в горле, жесткое дыхание, сухие хрипы, влажные хрипы, конъюнктивит.

вались следующие показатели: характер кашля (непродуктивный, малопродуктивный, продуктивный), выраженность кашля в дневное и ночное время⁵, количество⁶ и продолжительность⁷ приступов кашля, а также интегральный показатель – индекс кашлевого синдрома (ИКС) (сумма перечисленных показателей, максимальное значение – 17 баллов).

На завершающем визите (2-м или 3-м) врачом-исследователем проводилась оценка эффективности и безопасности терапии по шкале CGI (Clinical global impression scale): от значения «4» (максимальная эффективность при полном отсутствии побочных эффектов), до минимального «0,25» (полное отсутствие улучшения при наличии побочных эффектов); со слов пациента оценивались эффективность, переносимость и приверженность терапии (от 2 до 5 баллов).

На 1-м визите пациенту выдавались исследуемый препарат и дневник для ежедневного учета выраженности кашлевого синдрома днем/ночью в баллах (см. прим. 5) и по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Пациент сдавал дневник врачу на завершающем визите.

При оценке эффективности применяемых препаратов сравнивались первичные критерии – доли пациентов, у которых кашель купировался на завершающем визите, и степень уменьшения ИКС и показателей отдельных характеристик кашля на 2-м и 3-м визитах относительно исходных значений (дельта⁸). Дополнительно анализировались значения показателя относительного улучшения⁹ (ОУ, отношение степени уменьшения показателей кашлевого синдрома на 2-м и 3-м визите к исходному значению на 1-м визите), данные дневников пациентов, оценка терапии по шкале CGI-EI, а также показатели удовлетворенности, переносимости и приверженности пациентов лечению. Степень безопасности терапии определялась по частоте развития нежелательных реакций и ухудшений течения заболевания.

Анализ полученных данных проводился с помощью параметрических и непараметрических методов статистики, с представлением средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (SD) и доверительных интервалов (95% CI); медианы и 1-го и 3-го квартилей – Me (Q₁; Q₃). Сравнение количественных данных двух независимых выборок проводилось с использованием U-теста Манна – Уитни. Для оценки распределения качественных признаков в группах применялся частотный анализ. Межгрупповые различия при сравнении частот выявлялись по критерию χ^2 Пирсона и 2-стороннему критерию Фишера (в зависимости от величины сравниваемых частот). Величина ошибки первого рода (α) была установлена при $p=0,05$.

Результаты

Все участники исследования (1-я группа, 30 человек, получала лечение Ренгалином и 2-я группа, 30 человек, получала лечение Стоптуссином) совершили 2 визита к врачу-исследователю. На 3-м визите присутствовали 12 пациентов (7 – из 1-й группы и 5 – из 2-й). Дневники были собраны у всех участников исследования. Один из участников не присутствовал на 3-м визите (по причинам, не связанным с исследованием), но передал врачу дневник. Таким образом, при оценке эффективности терапии на 2-м визите анализировались данные дневников всех 60 пациентов, а при оценке эффективности терапии на 3-м визите – данные дневников 13 пациентов (8 – из 1-й группы и 5 – из 2-й). Оценку эффективности проводили, сравнивая данные 1-го и 2-го визитов, отдельно анализировали данные пациентов, совершивших 3 визита. Безопасность оценивали по данным всех пациентов, получавших исследуемые препараты.

Сравниваемые группы не имели значимых различий по половому и возрастному составу, срокам начала терапии, сопутствующей патологии, клинической картине ОРВИ и выраженности кашлевого синдрома к началу участия в исследовании (табл. 1 и 2). В основном участники начинали терапию кашля на 7–8-е сутки от начала ОРВИ. 43–46% больных в группах страдали хроническими заболеваниями: наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой и пищеварительной систем.

Медиана давности кашля в обеих группах составляла 7 сут. Кашель был частым, более чем у половины больных имел непродуктивный характер. Днем в обеих группах кашель нарушал привычную активность больных, ночью – был сильнее у больных 1-й группы.

Второй визит позволил оценить клиническую картину спустя 7 сут терапии исследуемыми препаратами. На фоне лечения в обеих группах в целом была отмечена выраженная положительная динамика. Медианы показателей утренней и вечерней температуры тела не выходили за рамки нормальных значений, у подавляющего большинства участников исследования регистрировалось удовлетворительное состояние, интегральные характеристики интоксикации и катарального синдрома имели нулевые значения или приближались к ним. У 3-х больных из 2-й группы отмечалось состояние средней тяжести вследствие повышенной температуры тела, умеренно выраженных интоксикационного и катарального синдромов (медианы значений СБИ и СБКС 8 и 7 баллов соответственно). Таким образом, подавляющее большинство участников исследования ко 2-му визиту находились на стадии выздоровления.

⁵ Данные показатели оценивались по 6-балльной шкале: 0 баллов – кашель днем/ночью отсутствует; 1 балл – кашель проявляется однократно; 2 балла – 2–3 раза в сутки; 3 балла – частый, но не влияющий на обычную активность/сон; 4 балла – частый, влияющий на обычную активность/сон; 5 баллов – постоянный изнуряющий кашель.

⁶ Количество приступов за сутки оценивалось по 5-балльной шкале: 0 баллов – кашель отсутствует, 1 балл – 2–4 приступа, 2 балла – 5–9 приступов, 3 балла – 10–19 приступов, 4 балла – 20 и больше приступов.

⁷ Продолжительность приступов оценивалась по 3-балльной шкале: 1 балл – меньше 5 с, 2 балла – от 5 с до 1 мин, 3 балла – больше минут.

⁸ Значение дельты дневного кашля для 3-го визита, например, рассчитывается по формуле: $\text{Дельта}_{\text{ДКЗ}} = \text{ДК}_1 - \text{ДК}_3$ (баллы), где ДК_1 – показатель выраженности дневного кашля на 1-м визите; ДК_3 – показатель выраженности дневного кашля на 3-м визите. Показатель $\text{Дельта}_{\text{ДКЗ}}$ характеризует степень уменьшения выраженности дневного кашля на 3-м визите по сравнению с таковой на 1-м визите. Максимальное значение дельты равно значению показателя на 1-м визите, в случае усиления симптома значение дельты может быть отрицательным.

⁹ Значение ОУ ночного кашля на 2-го визите, например, рассчитывается по формуле: $\text{ОУ}_{\text{НК2}} = \text{Дельта}_{\text{НК2}} / \text{НК}_1 (\%)$, где $\text{Дельта}_{\text{НК2}}$ – показатель выраженности ночного кашля на 2-м визите по сравнению с таковой на 1-м визите; НК_1 – показатель выраженности ночного кашля на 1-м визите. Показатель ОУ ночного кашля характеризует степень купирования симптома, максимальное значение ОУ может достигать 100% (в случае если симптом полностью купирован).

Кашлевой синдром ко 2-му визиту также претерпел положительную динамику в обеих группах. Выраженность дневного и ночного кашля снизилась на 3,0–3,5 балла, количество приступов сократилось до 2–4-х в сутки, продолжительность приступов также существенно сократилась, медиана данного показателя в 1-й группе достигла 0 баллов. Влияние Ренгалина на выраженность дневного и ночного кашля, а также на продолжительность приступов в целом проявлялось в большей степени, чем у препарата сравнения.

Данные частотного анализа составили картину динамики кашлевого синдрома в группах (табл. 3).

Половина пациентов из 1-й группы и одна треть – из 2-й группы избавились от дневного кашля, доля тех, у кого купировался ночной кашель, была еще больше. Структура частоты приступов кашля также изменилась по сравнению с исходными данными. В обеих группах выросли доли пациентов с частотой приступов не более 4-х в сутки. Во 2-й группе у 6,7% больных по-прежнему отмечалось более 20 приступов в сутки (4 балла). У 40% пациентов в обеих группах приступы кашля длились не более 5 с, при этом доля пациентов, у которых сохранялся более продолжительный кашель, во 2-й группе была в 2,5 раза больше (33% против 13% в 1-й группе). У 46,7% участников 1-й группы и 26,7% – 2-й группы кашлевой синдром купировался полностью. В целом 80% участников 1-й группы и 70% – 2-й группы через 7 дней терапии не нуждались в дальнейшем лечении, поскольку кашель полностью прошел или его выраженность была минимальна (значение ИКС: 0–1 балл), однако у 13% больных 2-й группы значение ИКС по-прежнему было выше 10 баллов.

Дополнительно анализировали динамику кашлевого синдрома в зависимости от характера кашля. В 1-й группе из 17 человек, исходно имевших непродуктивный кашель, у 6 (35%) человек кашлевой синдром купировался полностью, у 7 (41%) – остаточный кашель сохранил прежний характер, у 1 пациента кашель перешел в малопродуктивный, а у 3-х – приобрел продуктивный характер, при этом ни у кого не наблюдалось ухудшения клинического состояния или усиления проявлений кашлевого синдрома (ИКС снизился в 1,6–2,2 раза). Во 2-й группе из 20 человек с непродуктивным кашлем у 5 человек (25%) кашель купировался, у 12 (60%) – остался непродуктивным на фоне снижения ИКС на 55%. У 3-х пациентов из 2-й группы появилась мокрота, причем у 2-х из них, несмотря на уменьшение выраженности кашля, было зарегистрировано повышение

температуры тела, что потребовало проведения антибактериальной терапии. У 8 пациентов из 1-й группы (61%) с исходно малопродуктивным кашлем было отмечено полное его купирование, а у оставшихся 5 пациентов под влиянием терапии Ренгалином отхождение мокроты полностью прекратилось на фоне существенного улучшения всех показателей кашлевого синдрома (ИКС уменьшился в 2,4 раза). Во 2-й группе на фоне терапии малопродуктивный кашель купировался только у 3-х пациентов, у оставшихся 7 пациентов сохранилось или усилилось отделение мокроты, однако у одного из них переход кашля в продуктивный сопровождался ухудшением клинической картины (подъем температуры тела, усиление кашлевого синдрома).

Основания формирования подгрупп пациентов, наблюдение за которыми продолжилось на 3-м визите, представлены в таблице 4. У этих пациентов проявления кашля на 2-м визите еще сохранялись на значимом уровне (ИКС на 2-м визите – 6 баллов и выше).

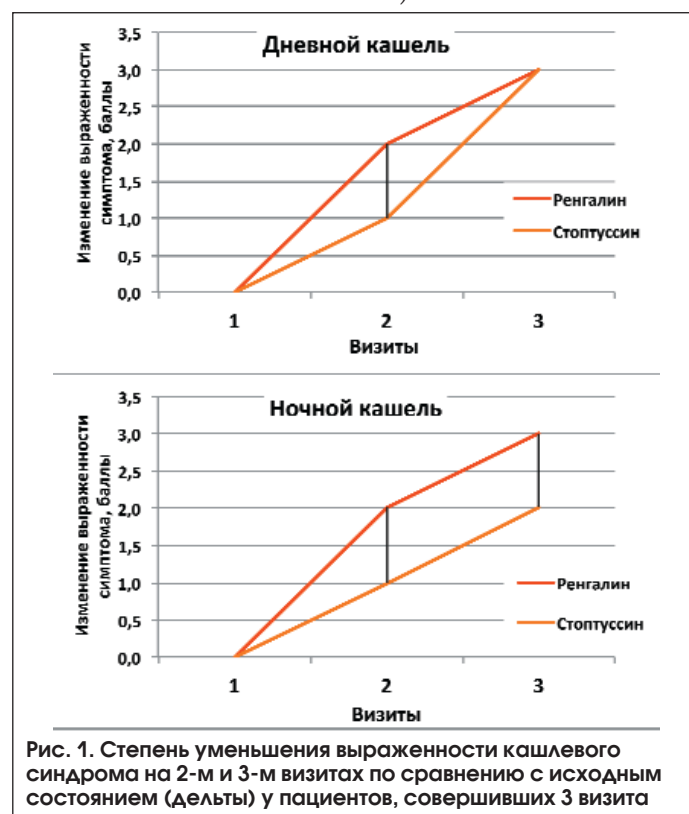


Таблица 1. Половозрастные характеристики пациентов, сроки начала лечения в сравниваемых группах и выраженность основных синдромов ОРВИ

Группа	1-я группа	2-я группа
Количество пациентов, n	30	30
Количество мужчин, %	40	43
Возраст, лет, Me (Q ₁ ; Q ₃)	40,5 (28,0; 55,0)	35,5 (24,0; 52,0)
Срок начала приема исследуемых препаратов от возникновения ОРВИ, дней, Me (Q ₁ ; Q ₃)	8 (7; 8)	7 (7; 11)
Длительность приема исследуемых препаратов, дней, Me (Q ₁ ; Q ₃)	7 (7; 9)	7 (7; 8)
Температура тела утром, °C, Me (Q ₁ ; Q ₃)	36,6 (36,6; 36,8)	36,6 (36,6; 36,8)
Температура тела вечером, °C, Me (Q ₁ ; Q ₃)	36,6 (36,6; 36,9)	36,6 (36,6; 37,0)
Оценка тяжести состояния, %	удовлетворительное	53
	средней тяжести	47
СБИ, баллов, Me (Q ₁ ; Q ₃)	4,0 (3,0; 7,0)	3,0 (1,0; 4,0)
СВКС, баллов, Me (Q ₁ ; Q ₃)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (1,0; 5,0)

Кашлевой синдром у больных, которые продолжили наблюдение на 3-м визите, был более выражен, чем в группах в целом. Так, на 1-м визите медианы показателей дневного и ночного кашля у них были выше общегрупповых на 1 балл, а медианы ИКС – на 2–4 балла (табл. 2 и 5). Ко 2-му визиту у этих пациентов в обеих подгруппах наблюдалась положительная динамика, вместе с тем ни один из параметров кашлевого синдрома не достиг уровня общегрупповых значений, превышая их на 2–3 балла по отдельным показателям и на 6,5–7,0 балла – по ИКС. По данным 3-го визита, в обеих подгруппах проявления кашля значительно уменьшились: единичные приступы продолжительностью менее 5 с отмечались лишь в дневное время. У 3-х больных из 1-й группы и у 1 – из 2-й группы кашель был купирован полностью. Таким образом, в результате двухнедельного приема исследуемых препаратов значения отдельных показателей у этих пациентов достигли общегрупповых уровней на 2-м визите.

Более наглядно действие исследуемых препаратов можно оценить с помощью относительных показателей – дель-

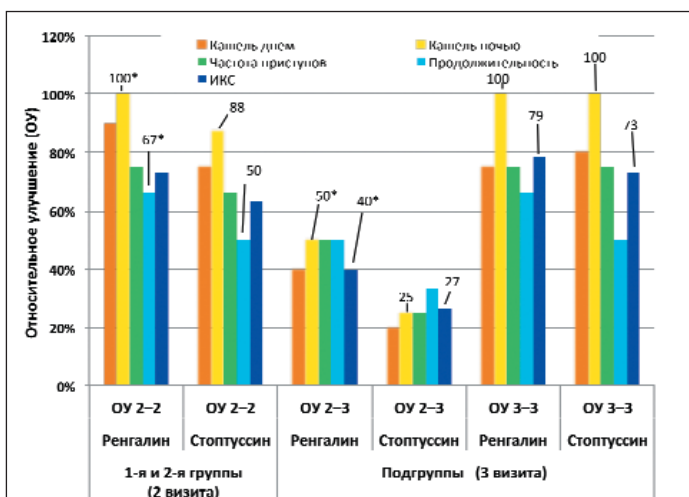


Рис. 2. Выраженность относительного улучшения при лечении кашля в группах пациентов, наблюдавшихся на протяжении 2-х и 3-х визитов. ОУ – относительное улучшение: 2-2 – на 2-м визите по сравнению с 1-м визитом у пациентов, прошедших 2 визита; 2-3 и 3-3 – на 2-м и 3-м визитах по сравнению с 1-м визитом в подгруппах пациентов, наблюдавшихся на протяжении 3-х визитов. *межгрупповые различия статистически значимы, U-тест, $p < 0,05$

ты и ОУ (рис. 1 и 2). Динамика уменьшения проявлений кашлевого синдрома (дельта ИКС, дельта дневного кашля и т. д.) свидетельствует, что оба препарата на протяжении всего курса терапии обеспечивали прогрессивное уменьшение выраженности отдельных показателей и кашля в целом (рис. 1 на примере показателей дневного и ночного кашля). В группе получавших лечение Ренгалином значимая динамика регистрировалась уже на 2-м визите, в то время как у пациентов, получавших Стоптуссин, аналогичные показатели были достигнуты только к 3-му визиту. Сокращение выраженности ночного кашля и продолжительности приступов в целом на 3-м визите у больных, получавших Ренгалин, было на 30–50% более значительным ($p > 0,05$).

Уменьшение выраженности симптомов (ОУ) в группах в целом и в подгруппах пациентов, осуществивших 3 визита, представлены на рисунке 2. Недельный курс Ренгалина обеспечивал облегчение симптомов на 70–100%, в группе сравнения кашлевой синдром уменьшился на 50–88% (по показателям ночного кашля и ИКС межгрупповые различия были значимы, U-тест, $p < 0,05$). У пациентов с более тяжелым состоянием оба препарата после 7 дней терапии обеспечивали умеренное улучшение показателей: на 40–50% в 1-й группе и меньше чем на 30% во 2-й группе (межгрупповые различия по ночному кашлю и ИКС значимы, U-тест, $p < 0,05$). По завершении 14-дневного курса лечения показатели ОУ достигали общегрупповых уровней. Таким образом, лечебный эффект Ренгалина, независимо от выраженности кашлевого синдрома, проявлялся в большей степени и развивался в более короткие сроки.

Анализ дневниковых записей позволил оценить ежедневную динамику кашлевого синдрома (рис. 3). В группе Ренгалина, по сравнению со 2-й группой, на всем протяжении лечения отмечалось более выраженное уменьшение всех показателей кашля (в 1,5–5,0 раза) и соответствующие эффекты развивались с опережением на 1 сут при 7-дневном лечении и на 2–4 сут – при 14-дневном лечении.

По данным проводимого в ходе исследования мониторинга не зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемых препаратов, а также других медикаментов, применяемых в комплексной терапии ОРВИ, за исключением описанных выше случаев подъема температуры тела и отказов участников исследования от продолжения лечения ввиду его неэффективности (2-я группа).

Показатели эффективности, безопасности/переносимости и приверженности лечению приведены в таблице 6.

Таблица 2. Характеристики кашлевого синдрома пациентов, совершивших 2 визита

Критерий, баллов		1-я группа (n=30)			2-я группа (n=30)		
		Медиана	Квартиль 25%	Квартиль 75%	Медиана	Квартиль 25%	Квартиль 75%
Выраженность кашля днем	1-й визит	4	3	4	4	3	5
	2-й визит	0,5	0	2	1	0	2
Выраженность кашля ночью	1-й визит	3	2	4	2	1	3
	2-й визит	0	0	1	0	0	1
Частота приступов	1-й визит	3	2	4	3	2	4
	2-й визит	1	0	1	1	0	2
Продолжительность приступов	1-й визит	2	1	2	2	2	3
	2-й визит	0	0	1	1	0	2
ИКС	1-й визит	11	9	13	11	8	13
	2-й визит	2,5	0	5	3	0	6

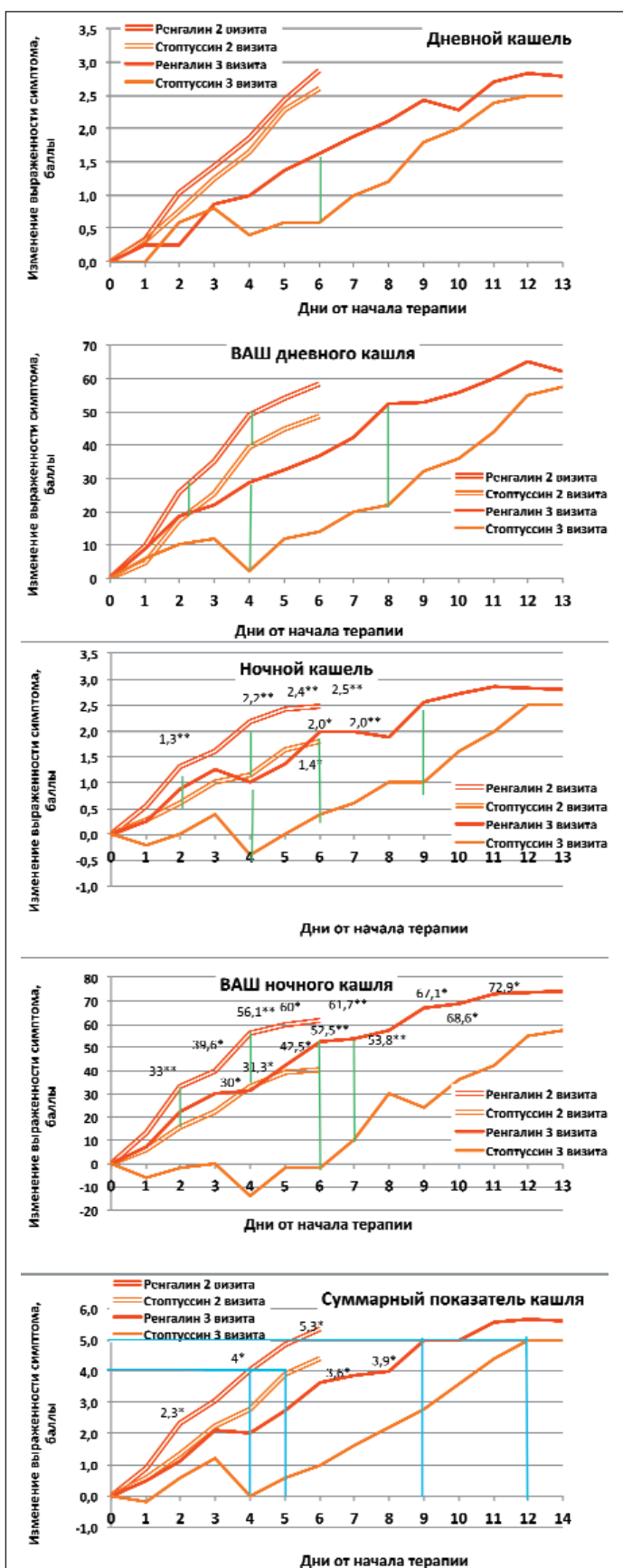


Рис. 3. Степень уменьшения характеристик кашлевого синдрома на 2-м и 3-м визитах по сравнению с исходным состоянием (дельта) по данным дневниковых записей в группах пациентов, наблюдавшихся на протяжении 2-х и 3-х визитов.
* межгрупповые различия значимы, $p < 0,05$. ** межгрупповые различия значимы, $p < 0,01$

Среднее значение оценки эффективности и безопасности, данной врачами-исследователями действию Ренгалина, составило 3,7 балла, при этом в 77% случаев эффект Ренгалина оценен максимальной оценкой – 4 балла и только в 7% случаев применена оценка 2 балла. В группе сравнения максимальная оценка эффективности применена только в 47% случаев (2, $p = 0,017$), в 23% – эффективность терапии оценивалась в 1,5–2,0 балла (критерий Фишера, $p = 0,03$), а среднее значение – 3 балла – было статистически значимо меньшим, чем в 1-й группе (U-критерий, $p = 0,04$). Сами участники исследования оценивали эффективность получаемого лечения в среднем в 4,6 балла и 4,3 балла с частотой использования максимальной оценки (5 баллов) 63% и 47% в 1-й и во 2-й группах соответственно ($p > 0,05$). Удовлетворительную оценку эффективности (3 балла) дали 6% участников из 1-й группы против 20% – из 2-й группы. Переносимость применяемых препаратов оценена следующим образом: в 1-й группе 5 баллов применили 96,7% пациентов, что статистически значимо больше, чем во 2-й группе (63%) (критерий Фишера, $p = 0,03$); оценки 3 и 2 балла в 1-й группе не регистрировались, в то время как во 2-й группе каждый 10-й участник оценил переносимость как удовлетворительную (3 балла). Средние значения оценки переносимости в 1-й и во 2-й группах составили 5 баллов и 4,5 балла соответственно (U-критерий, $p = 0,024$). Приверженность терапии была оценена в среднем на 4,7 балла в 1-й группе и на 4,4 балла во 2-й группе. По данным частотного анализа, частота использования максимально возможной оценки составила в 1-й группе 70% против 53% во 2-й группе.

Обсуждение

В исследование включались пациенты, у которых на поздних этапах течения ОРИ на фоне явной положительной динамики со стороны проявлений интоксикации и катарального синдрома основной жалобой являлся непродуктивный кашель. С учетом того, что кашель сохранялся на фоне купирования остальной симптоматики ОРИ, его можно расценивать как типичный постинфекционный остаточный кашель.

Как видно из представленных данных, сравниваемые препараты оказались эффективны в лечении кашлевого синдрома. У большинства пациентов выраженность кашля на фоне 7 сут лечения значительно уменьшилась и не требовала продолжения терапии. Данные частотного анализа продемонстрировали преимущество Ренгалина в терапевтическом действии. При отсутствии статистически значимых различий по отдельным параметрам в 1-й группе отмечалась более выраженная положительная динамика. Снижение выраженности кашля в 1-й группе было на 20–40% больше, чем в группе сравнения, а доля участников, полностью избавившихся от кашля, в 1-й группе составила 47% против 27% во 2-й группе.

У пациентов, нуждавшихся в 14-дневной терапии кашля, действие Ренгалина и Стоптуссина проявлялось на протяжении всего приема препаратов. При этом более быстро лечебные эффекты развивались в 1-й группе: на 2-м визите степень снижения выраженности кашлевого синдрома в группе Ренгалина была 1,5–2,0 раза больше, чем в группе Стоптуссина. К 3-му визиту лечебные эффекты Стоптуссина по ряду показателей достигали той же степени, что и лечебные эффекты Ренгалина. Вместе с тем в группе Ренгалина дельта выраженности ночного кашля и

дельта продолжительности приступов были соответственно в 1,5 и в 2 раза больше, чем в группе Стоптуссина.

Результаты анализа дневниковых записей подтвердили выявленные тенденции: терапевтическая активность Ренгалина проявлялась сильнее, а по ряду критериев статистически значимо превосходила сравниваемый препарат,

независимо от выраженности кашля и длительности курса терапии. Купирование кашля Ренгалином имело более быстрые темпы, особенно у пациентов, наблюдавшихся на протяжении 14 дней. Наибольшие различия при 7-дневном курсе терапии отмечались на 2-й и 4-е сутки, а при 14-дневном – на 4–5-е и 8–9-е сутки терапии.

Таблица 3. Данные частотного анализа параметров кашлевого синдрома на 2-м визите

Критерий	Кол-во пациентов 1-й группы, % (абс.)					Кол-во пациентов 2-й группы, % (абс.)				
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Дневной кашель	50 (15)	16,7 (5)	10 (3)	16,7 (5)	6,7 (2)	33,3 (10)	30 (9)	16,7 (5)	3,3 (1)	16,7 (5)
Ночной кашель	66,7 (20)	16,7 (5)	13,3 (4)	3,3 (1)	0	56,7 (17)	23,3 (7)	16,7 (5)	3,3 (1)	0
Частота приступов	46,7 (14)	33,3 (10)	10 (3)	10 (3)	0	26,7 (8)	46,7 (14)	6,7 (2)	13,3 (4)	6,7 (2)

Критерий	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Продолжительность приступов	46,7 (14)	40 (12)	13,3 (4)	0	26,7 (8)	40 (12)	30 (9)	3,3 (1)
Критерий	0 баллов	1–5 баллов	6–10 баллов	>10 баллов	0 баллов	1–5 баллов	6–10 баллов	>10 баллов
ИКС	46,7 (14)	33,3 (10)	20 (6)	0	26,7 (8)	43,3 (13)	16,7 (5)	13,3 (4)

Таблица 4. Формирование подгрупп пациентов, нуждающихся в продолжении лечения

Число пациентов (группа)		Значение ИКС на 2-м визите, баллов	Показания для продолжения лечения (рекомендации врача)	Решение пациента	Причина	Включение в подгруппы 3-кратного наблюдения
1-я подгруппа	5 (1)	8–10	Продолжить	Согласие	–	Включены
	1 (1)	8	Продолжить	Отказ	Нет потребности	Не включена
	2 (1)	5	Завершить	Продолжение	Хороший эффект за 7 дней терапии	Включены
2-я подгруппа	2 (2)	6	Завершить	–	–	Не включены
	5 (2)	10–12	Продолжить	Согласие	Нет эффекта за 7 дней терапии	Включены
	2 (2)	12–13	Продолжить	Отказ	Нет эффекта за 7 дней терапии	Не включены

Таблица 5. Динамика кашлевого синдрома у пациентов, совершивших 3 визита

Критерий, баллов		1-я подгруппа (n=7)			2-я подгруппа (n=5)		
		Медиана	Квартиль 25%	Квартиль 75%	Медиана	Квартиль 25%	Квартиль 75%
ИКС	1-й визит	13	11	15	15	11	15
	2-й визит	9	5	9	10	9	11
	3-й визит	3	0	4	3	3	4

Таблица 6. Оценка эффективности и безопасности терапии Ренгалином и Стоптуссином

Критерий, баллов	1-я группа (M±SD, 95% CI)	2-я группа (M±SD, 95% CI)
Индекс эффективности CGI	3,7±0,6 (3,5–3,9)*	3,0±1,0 (2,7–3,4)
Эффективность	4,6±0,6 (4,3–4,8)	4,3±0,8 (4,0–4,6)
Переносимость	5,0±0,2 (4,9–5,0)**	4,5±0,7 (4,3–4,8)
Приверженность	4,7±0,5 (4,5–4,9)	4,4±0,7 (4,2–4,7)

*межгрупповые различия статистически значимы, U-критерий, $p=0,016$.

**межгрупповые различия статистически значимы, U-критерий, $p=0,024$.

Интересные результаты получены при анализе терапевтических эффектов в зависимости от характера кашля. Изначально следует подчеркнуть, что изменение характера кашля в сторону продуктивного на фоне выздоровления после ОРИ может отражать как положительную динамику, так и, напротив, свидетельствовать о патологическом течении процесса. В типичных случаях, возникая на начальных этапах ОРИ, кашель не сопровождается отхождением мокроты и не выполняет защитных функций. По мере развития воспаления в соответствующих отделах респираторного тракта объем мокроты увеличивается, и кашель становится продуктивным, влажным, проходя через стадию малопродуктивного. В ходе санации воспаленной слизистой кашель претерпевает обратное развитие вплоть до полного прекращения. Если вирус локализуется в верхних отделах дыхательной системы, то кашель на всем протяжении инфекции остается непродуктивным. Если воспаление распространяется в нижние отделы респираторного тракта, то на фоне появления других признаков заболевания кашель вновь усиливается и становится в разной степени продуктивным, в зависимости от вида возбудителя.

Таким образом, при определении лечебной тактики и выборе соответствующих групп препаратов необходимо ориентироваться на стадию ОРИ, динамику кашлевого синдрома и показатели кашля. В случае развития ПИК, чаще всего не выполняющего защитную функцию, наиболее успешной стратегией является подавление избыточной активности звеньев кашлевого рефлекса, гиперреактивности бронхов и восстановление механизма удаления продуктов воспаления в виде остаточной мокроты.

Согласно представленным результатам, исследуемые препараты оказывали терапевтическое действие как на сухой кашель, так и на малопродуктивный. Вместе с тем в сравниваемых группах наблюдались определенные различия терапевтических эффектов в зависимости от характера кашля. Под влиянием Ренгалина у 35% пациентов с исходно непродуктивным кашлем и у 61% с малопродуктивным кашлем кашель был полностью купирован уже ко 2-му визиту. Среди остальных пациентов 1-й группы независимо от характера кашля отмечалось значительное уменьшение его выраженности. К завершению 7-дневного курса лечения Ренгалином у 47% пациентов 1-й группы кашель был купирован полностью, а в общей сложности 80% пациентов не нуждались в дальнейшем медикаментозном лечении. Положительная динамика действия Ренгалина регистрировалась даже у больных с увеличенным отхождением мокроты – ни у одного из них не было отмечено усиления кашля или ухудшения общего состояния. В группе Стоптуссина доля больных, у которых на 2-м визите кашель был купирован полностью, составила 27% (5 больных с непродуктивным кашлем и 3 – с умеренно отходящей мокротой), в целом 70% пациентов не нуждались в продолжении лечения. Вместе с тем у 2-х пациентов применение Стоптуссина не обеспечило должного терапевтического эффекта, что привело к отказу от лечения, а у 2-х больных с непродуктивным кашлем и у 1 больного с малопродуктивным кашлем наблюдалось усиление отхождения мокроты с повышением температуры тела, что потребовало назначения системной антибактериальной терапии. В группе Ренгалина не отмечено ни одного случая усиления кашля, повышения температуры тела либо других симптомов, присущих бактериальным осложнениям.

На примере лечения кашля при ОРИ, в т. ч. ПИК, можно коснуться проблемы взаимосвязи эффективности и без-

опасности медикаментозного лечения. В проведенном исследовании не зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, аллергических реакций, связанных с токсическим действием сравниваемых препаратов. Однако случаи неэффективного лечения, в частности 3 случая ухудшения состояния больных на фоне приема Стоптуссина, наглядно демонстрируют, что применение лекарств без учета их механизма действия и стадии патологического процесса, например препаратов, способных подавлять кашлевой рефлекс на фоне свободного отхождения мокроты, может привести к нежелательным и ятрогенным по своей сути явлениям и отрицательно сказаться на течении заболевания и состоянии больного.

Согласно патогенезу заболевания в организме больного происходит динамический процесс перехода кашля из фазы непродуктивного в продуктивный и обратно. Каждая фаза в случае своей выраженности требует медикаментозного лечения. При этом на разных этапах терапии необходимо применение препаратов, обладающих, по сути, разнонаправленным действием. При сухом кашле применение мукоактивных препаратов не способно контролировать кашель, возникший на фоне раздражения кашлевых рецепторов продуктами воспаления в сочетании с бронхоспазмом и гиперактивностью кашлевого центра. Однако при использовании показанных в данном случае противокашлевых лекарств необходимо учитывать, что кашель довольно быстро может стать продуктивным и продолжение приема этих медикаментов будет препятствовать эвакуации образующейся мокроты. С другой стороны, применение мукоактивных препаратов и средств разжижающего действия для лечения продуктивного кашля может вызывать избыточное образование жидкой мокроты, что при недостаточных эвакуаторных способностях дыхательных путей также ухудшит состояние больного. Как уже отмечалось, ПИК не является самостоятельным заболеванием. Постепенно нормализующаяся, но еще нередко избыточная продукция мокроты, сохраняющееся локальное воспаление, вызывающее повышенную возбудимость звеньев кашлевого рефлекса, а также гиперреактивность бронхов создают условия для длительного течения кашля при отсутствии возбудителя. Ведущую роль в данном состоянии играет именно персистирующее локальное воспаление. Таким образом, ПИК, являясь результатом действия целого ряда патологических процессов, требует лечения препаратами с многоцелевым действием.

Стоптуссин содержит в своем составе бутамират и гвайфенезин и благодаря этому оказывает противокашлевое, муколитическое и отхаркивающее действие. Имеются данные, что кроме подавления активности кашлевого центра продолговатого мозга, бутамират может оказывать анестезирующее влияние на бронхиальные рецепторы, что дополняет центральное противокашлевое действие и способствует развитию определенного бронхолитического эффекта. Гвайфенезин, влияя на функции бронхиальных желез и слизистую, оказывает муколитическое и отхаркивающее действие. Препарат может применяться для лечения сухого кашля и продуктивного кашля с трудноотделяемой вязкой мокротой.

Ренгалин заслуживает отдельного внимания не только из-за своего состава, но и по причине релиз-активных свойств, благодаря которым оказывает прямое модифицирующее избирательное действие на свои мишени. Ренгалин создан на основе релиз-активных антител к брадикинину, морфину и гистамину и реализует свое действие через



влияние на активность и процессы связывания центральных и периферических рецепторов брадикинина (B_1 - и B_2 -рецепторов), опиоидных рецепторов (в частности, μ -рецепторов) и гистаминовых рецепторов (в том числе H_1 -рецепторов) со своими эндогенными молекулами-лигандами (брадикинин, эндогенные опиаты, гистамин). Препарат показан для лечения непродуктивного и продуктивного кашля на всех этапах ОРИ. Он оказывает комплексное противовоспалительное, бронхолитическое, противоотечное и анальгетическое действие, гибко регулирует активность кашлевого центра, контролирует воспаление в респираторном тракте и помогает купировать или ослабить кашель в зависимости от его характера и стадии инфекционного процесса. За счет модифицирующего влияния на активность кашлевых рецепторов и кашлевого центра Ренгалин значительно уменьшает непродуктивный кашель, а в случае лечения продуктивного кашля выраженность кашлевого рефлекса сохраняется на физиологическом уровне, что в сочетании с бронхолитическим и противоотечным действием не нарушает эвакуацию мокроты, а, наоборот, способствует лучшему ее отхождению как при монотерапии, так и в сочетании с мукоактивными препаратами.

Согласно полученным в исследовании данным, комбинация указанных фармакологических свойств Ренгалина обеспечивала более быстрый и выраженный терапевтический эффект при лечении ПИК. Особенно важно, что Ренгалин эффективен и безопасен независимо от стадии инфекционного процесса, характера кашля и сочетания тех или иных патологических факторов, лежащих в его основе.

Выводы

Для лечения постинфекционного кашля, возникшего у взрослых на фоне или после ОРИ, эффективно использование комплексных препаратов, которые кроме противокашлевого действия оказывают еще целый ряд эффектов на звенья патогенеза кашлевого синдрома.

При терапии постинфекционного кашля необходимо учитывать его характер и обязательно оценивать риск возможного нарушения эвакуации мокроты с последующим развитием бактериальных осложнений.

Применение Ренгалина в лечении постинфекционного кашля благодаря противокашлевому, бронхолитическому и выраженному противовоспалительному действию позволяет независимо от характера кашля добиться более выраженных терапевтических эффектов в более короткие сроки, без развития нежелательных явлений, в т. ч. бактериальных осложнений ОРИ.

Литература

1. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с. [Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Kasha. M.: GEOTAR-Media, 2016. 160 s. (in Russian)].
2. Footitt J., Johnston S.L. Cough and viruses in airways disease: Mechanisms // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2009. Vol. 22. P. 108–113.
3. Braman S.S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2006. Vol. 129 (1 Suppl). P. 138–146.
4. Ryan N.M., Vertigan A.E., Ferguson J. et al. Clinical and physiological features of post-infectious chronic cough associated with H1N1 infection // Respiratory Medicine. 2012. Vol. 106. P. 138–144.
5. Zaccane E.J., Lieu T.M., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3-Induced Cough Hypersensitivity in the Guinea Pig Airways. PLoS One. 2016. 11(5): e0155526. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155526> (дата обращения: 01.09.2016).
6. Абросимов В.Н. Хронический кашель // Терапия. 2016. № 1(5). С. 4–12 [Abrosimov V.N. Khronicheskiy kashel' // Terapiya. 2016. № 1(5). S. 4–12 (in Russian)].
7. Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Коростелев С.А. и др. Постинфекционный кашель: основные заблуждения и возможности современной терапии // Лечебное дело. 2015. № 1. С. 76–82 [Ovchinnikov A.Yu., Edzhe M.A., Korostelev S.A. i dr. Postinfektsionny kashel': osnovnyye zabluzhdeniya i vozmozhnosti sovremennoy terapii // Lechebnoye delo. 2015. № 1. S. 76–82 (in Russian)].

РЕНГАЛИН

лечит кашель



Новый инновационный препарат для лечения кашля (с 3 лет)

- Лечение сухого, влажного и остаточного кашля на всех стадиях инфекционно – воспалительного процесса
- Комплексное противовоспалительное, бронхолитическое и противокашлевое действие
- Регуляция рефлекторных и воспалительных механизмов развития кашля

Информация для специалистов здравоохранения
ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»;
Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9.
Тел./факс: (495) 684-43-33

Некоторые вопросы стратегии лечения обострений ХОБЛ: причины и последствия

К.М.Н. Н.Г. Бердникова^{1,2}, О.Ю. Климова¹, Д.В. Цыганко², д.б.н. К.Н. Новиков³, Н.А. Мальцева²

¹ ГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

² ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского» ДЗ Москвы

³ ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва

РЕЗЮМЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) все увереннее чувствует себя среди причин заболеваемости и смертности во всем мире. Крайне важна оценка распространенности этого заболевания, чтобы предвидеть будущее социально-экономическое бремя ХОБЛ, ключевые факторы риска, а также разработать стратегию профилактики. Частота обострений ХОБЛ стала одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери от него. Наиболее частыми причинами обострения ХОБЛ являются инфекционные агенты, которые одновременно поддерживают разные стадии острого и хронического воспаления. В статье показана роль респираторных вирусов и бактериальных агентов в обострении ХОБЛ. Сделан обзор молекулярных механизмов этого воздействия на бронхи и способности вирусов активировать и поддерживать хроническое воспаление, оксидативный стресс и ремоделирование дыхательных путей.

Системные кортикостероиды являются обычной рекомендацией при обострении ХОБЛ. Критериями для лечения антибиотиками в основном служат увеличение респираторных симптомов. Однако не всем пациентам с обострением ХОБЛ необходимы эти препараты. Поэтому очень важно соотносить критерии, рекомендованные в современных руководствах как показания к лечению обострений ХОБЛ системными кортикостероидами и антибиотиками, с состоянием конкретных пациентов.

Авторами показаны некоторые особенности препаратов для профилактики обострений ХОБЛ. Выявление пациентов с повышенным риском развития обострений ХОБЛ и их профилактика представляют собой важную клиническую проблему. Многочисленные методы лечения и профилактики обострений ХОБЛ и их эффективность могут значительно варьировать.

Ключевые слова: обострение ХОБЛ, острые респираторные вирусные инфекции, грипп, антибактериальная терапия, кортикостероиды, профилактика обострений ХОБЛ.

Для цитирования: Бердникова Н.Г., Климова О.Ю., Цыганко Д.В. и др. Некоторые вопросы стратегии лечения обострений ХОБЛ: причины и последствия // РМЖ. 2016. № 16. С. 1082–1087.

ABSTRACT

Some aspects of treatment strategy in COPD exacerbations: causes and consequences

Berdnikova N.G.^{1,2}, Klimova O.Yu.¹, Tsiganko D.V.², Novikov K.N.³, Maltseva N.I.²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² I.M. Davidovskiy City Clinical Hospital, Moscow

³ M.V. Lomonosov Moscow State University

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a growing cause of morbidity and mortality worldwide. Accurate estimation of COPD prevalence is needed to anticipate future social and economic burden, key risk factors, and to plan COPD prevention. The frequency of COPD exacerbations is one of the most important factors determining patients quality of life, rate of disease progression and economic burden. Main reason for of COPD exacerbations is infection, supporting different stages of acute and chronic inflammation. The paper describes the role of infection agents in COPD exacerbation as well as molecular mechanisms of their influence on bronchi, ability of virus to activate and maintain chronic inflammation, oxidative stress and respiratory tract remodeling. Systemic corticosteroids are often recommended to all patients with acute COPD exacerbations. Criteria for treatment with antibiotics are mainly an increase in respiratory symptoms. Not all patients with acute COPD exacerbations benefit from treatment with systemic corticosteroids and antibiotics. Therefore, it is very important to analyze criteria for systemic corticosteroids and antibiotics usage of current COPD guidelines and clinical picture of each patient.

Authors show some features of drugs for COPD exacerbations prevention. Identifying patients at risk of exacerbations and their prevention is an important clinical challenge. Numerous methods for COPD exacerbations prevention and treatment are evaluated as their effectiveness may vary significantly among patients.

Key words: COPD exacerbation, acute respiratory viral infections, influenza, antibiotic therapy, corticosteroids, prevention of COPD exacerbations.

For citation: Berdnikova N.G., Klimova O.Yu., Tsiganko D.V. et al. Some aspects of treatment strategy in COPD exacerbations: causes and consequences // RMJ. 2016. № 16. P. 1082–1087.

Проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в настоящее время продолжает оставаться актуальной по причине широкого распространения среди трудоспособного населения, неуклонного ее прогрессирования, ча-

стого сочетания этой патологии с другими болезнями. Помимо этого ХОБЛ представляет собой значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к разрешению. По оценкам специалистов, к 2030 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место по смертности, уступая

лишь ишемической болезни сердца и инсульта [1–6]. И это не только мировая статистика, так, результаты исследования GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями) в РФ выявили высокий уровень распространенности ХОБЛ, который превысил данные официальной статистики почти в 10 раз [3, 7, 8].

Этиология и патогенез ХОБЛ

Согласно современному определению, под обострением ХОБЛ принято понимать ухудшение в состоянии пациента, возникающее остро, сопровождающееся усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением ее цвета, появлением/нарастанием одышки, которое выходит за рамки ежедневных колебаний и является основанием для модификации терапии. Бактериальные агенты – ведущий фактор обострений приблизительно в 70% случаев: на долю *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* приходится до 85–95%, а на *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, аэробные грамотрицательные микроорганизмы, *Mycoplasma pneumoniae* – до 5–15% соответственно. Вирусные инфекции провоцируют обострения в 30% случаев, как правило, это вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы, коронавирусы [1]. Хотя не исключено, что респираторные вирусные инфекции запускают около половины случаев клинически значимых обострений ХОБЛ. Эти данные не являются противоречивыми, поскольку любая вирусная инфекция может осложниться обострением бактериального процесса, особенно в период сезонного распространения вирусных инфекций. Примерно в 1/3 случаев причину обострения ХОБЛ установить не удается.

Для морфологической картины ХОБЛ характерно хроническое воспаление, сопровождаемое гиперплазией бокаловидных клеток, гипертрофией и гиперплазией желез подслизистого слоя с гиперсекрецией слизи [9]. У пациентов с ХОБЛ местные механизмы защиты становятся несостоятельными вследствие повреждения мерцательного эпителия и нарушения его функции. Не встретив адекватного сопротивления, инфекционные агенты беспрепятственно преодолевают этот ослабленный барьер и за счет своих адгезивных свойств фиксируются на слизистой оболочке, где начинается колонизация и развивается воспаление [9, 10].

Имеются сведения, что у большинства пациентов с ХОБЛ встречаются вирусные и микоплазменные ассоциации, а у 2/3 больных основной составляющей таких ассоциаций является респираторно-синцитиальный вирус. Приблизительно в 50% случаев вирусные агенты обнаруживаются в дистальных отделах респираторного тракта. При вирусной инфекции описаны разные патогенетические механизмы формирования бронхоспазма и гиперреактивности бронхов. Так возникает резкий дисбаланс с преобладанием липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, приводящего к образованию большого количества лейкотриенов. Другой механизм заключается в способности вирусов нарушать контроль со стороны вегетативной нервной системы: активация холинергических нервных окончаний приводит к увеличению продукции ацетилхолина (АХ) и, как следствие, к бронхоспазму и гиперсекреции [11–13]. К тому же практически все вирусы играют роль в снижении β -адренергической и активации α -адренергической стимуляции [9]. Основная сложность воспалительного процесса при ХОБЛ заключается в мно-

гокомпонентности вирусных и бактериальных ассоциаций, поддерживающих одновременно разные стадии воспаления: острую и хроническую.

Дыхательные пути у больных ХОБЛ нестерильны, бактерии колонизируют их и в период ремиссии, не вызывая при этом клинической симптоматики. Инфекционное обострение ХОБЛ характеризуется декомпенсацией респираторных симптомов вследствие превышения порога инфекционной нагрузки на слизистую бронхиального дерева. Острое воспаление, вызванное инфекционными агентами, приводит к образованию эпителиальными клетками большого количества провоспалительных медиаторов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8). При этом стенка бронха инфильтрируется активированными нейтрофилами. Продукция ими протеаз и активных форм кислорода превышает потенциал факторов защиты макроорганизма. Нейтрофильная эластаза индуцирует продукцию эпителиальными клетками ИЛ-8, способствуя увеличению количества нейтрофилов в слизистой оболочке. Кроме того, разрушение антител, компонентов и рецепторов комплемента нарушает процесс фагоцитоза. Длительное воздействие факторов патогенности бактериальных агентов и лизосомальных гидролаз полиморфно-ядерных лейкоцитов вызывает разрушение соединительнотканной стромы легких, а в этих условиях скопление в слизистой и подслизистой оболочках бронхов макрофагов и Т-лимфоцитов способствует фиброгенезу [9]. У больных с хронической бактериальной колонизацией бронхов и рецидивирующими инфекциями отмечается постоянная секреция бактериальных экзопродуктов, на которую макроорганизм отвечает воспалительной реакцией с прогрессирующим ухудшением функции бронхиального эпителия и снижением продукции IgA и уровня фагоцитоза [9].

В патогенезе ХОБЛ немаловажная роль отводится повышению уровня оксидантов и истощению антиоксидантной системы. При ХОБЛ в условиях хронического воспаления и гипоксии различные клетки участвуют в генерации активных форм кислорода (АФК). Избыточная продукция АФК и/или нарушения нормального функционирования систем антиоксидантной защиты вызывают усиленное окислительное повреждение биомолекул, что приводит к развитию дисфункции клеток и тканей организма (оксидативный стресс). Итак, АФК инициируют реакции свободнорадикального окисления, в т. ч. перекисное окисление липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгатов, перекисей и малонового диальдегида, при этом уменьшается активность ферментов антиоксидантной системы клеток – супероксиддисмутазы и каталазы, соответственно исследования этих ферментов могут быть перспективными при оценке интенсивности оксидативного стресса у пациентов с ХОБЛ как стабильного течения, так и при обострении [14–16].

Также следует учитывать, что благодаря оксидантам усугубляется дисбаланс протеиназы-антипротеиназы за счет инактивации антипротеиназ и путем активации протеиназ. Оксидативный стресс приводит к увеличению генной экспрессии и продукции провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, способствует притоку лейкоцитов и соответственно поддержанию воспаления. Следует отметить, что если при легком течении ХОБЛ интенсивность процессов ПОЛ еще сдерживается антиоксидантной системой, то при прогрессировании заболевания в условиях нарастающей гипоксии происходит лавинообразное накопление токсичных продуктов ПОЛ. Имеются сообще-

ния о снижении под влиянием АФК активности деацетилазы гистонов, являющейся мишенью для действия стероидов. Это может уменьшать тормозящее влияние кортикостероидов на транскрипцию «воспалительных» генов [17]. Также нельзя не упомянуть о том, что важным фактором в патогенезе вирусных инфекций (особенно это касается вируса гриппа) является именно образование АФК, с которыми непосредственно и связаны процессы протеолитической активности вирусов, что неизбежно приводит к усилению респираторных симптомов у пациентов с ХОБЛ [18]. Таким образом, оксидативный стресс стимулирует воспаление, которое, в свою очередь, наряду с бронхообструкцией, гипоксией и присоединением инфекционных агентов вовлечено в порочный круг патологического процесса при ХОБЛ [16, 19–22].

Повреждающий механизм оксидативного стресса схематично представлен на рисунке 1.

Антибактериальная и кортикостероидная терапия при обострении ХОБЛ

Обострение ХОБЛ часто служит основной причиной обращений за медицинской помощью, госпитализаций, а также летальных исходов. Частота обострений – один из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [1, 23, 24].

Обострения являются неизбежным событием в течении ХОБЛ. Польза от антибиотиков при легком и умеренном обострении остается спорной, а их чрезмерное применение может способствовать развитию бактериальной резистентности. Системные кортикостероиды несут риск неблагоприятных побочных эффектов, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Поэтому нецелесообразно использование этих препаратов следует избегать, а при их назначении необходима тщательная оценка состояния пациента.

Несмотря на издание ряда национальных и международных руководств, основывающихся на принципах доказательной медицины, ряд вопросов, касающихся проведения антибактериальной и глюкокортикостероидной терапии при обострениях ХОБЛ, остаются остро обсуждаемыми.

Для решения вопроса, когда и кому из пациентов при обострении ХОБЛ показано применение системных кортикостероидов и/или антибиотиков, был проведен систематический обзор литературы в *Web of Science*, *SCOPUS*, *SveMed+*, *PubMed*, *Embase*, *Cihnal (EBSCO)*, *Ovid MD*, *COPD guidelines* и на веб-сайтах Канадской медицинской ассоциации и Американского колледжа врачей. Кроме того,



Рис. 1. Роль оксидативного стресса в патогенезе ХОБЛ (22)

были найдены сайты национальных органов здравоохранения Германии, Дании, Швеции, Норвегии, Австрии, Швейцарии и Нидерландов, Индии, Саудовской Аравии.

Цель исследования заключалась в том, чтобы определить критерии, рекомендованные в современных руководствах для лечения обострений ХОБЛ системными кортикостероидами и антибиотиками. Для анализа были выбраны 11 локальных и международных рекомендаций, основанных на рандомизированных клинических исследованиях [25]. Результаты представлены в таблице 1.

Большинство руководств рекомендуют использовать антибиотики на основании хорошо известных критериев, предложенных N.R. Anthonisen и соавт.: появление или усиление одышки, увеличение объема отделяемой мокроты и усиление ее гноистости [26]. Однако в некоторых директивах по тактике ведения обострения ХОБЛ рекомендовалось провести дополнительные диагностические тесты: С-реактивный белок, лейкоциты крови, прокальцитонин и рентгенографию грудной клетки.

Что касается применения кортикостероидов при обострении ХОБЛ, то для большинства руководств это была универсальная рекомендация. При этом в некоторых руководствах эти рекомендации варьировали: кортикостероиды рекомендовались от среднетяжелого до тяжелого обострения, учитывались респираторные симптомы (кашель и одышка), ответ на предшествующую терапию короткодействующими бронходилататорами, диагностические тесты (пульсоксиметрия и газы крови) [27].

Несмотря на всю тщательность и скрупулезность проводимых исследований, далеко не всегда удается с такой же результативностью использовать эти рекомендации в рутинной практике. Что касается рекомендаций по лечению обострений ХОБЛ, то большинство таких исследований проводились у госпитализированных больных, частота исключения до рандомизации была достаточно высокой, пациенты часто характеризовались выраженным снижением функции легких и обычно не имели выраженных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, диабета или других патологий, способных отягощать течение ХОБЛ. Авторы обзора выразили обеспокоенное сомнение, что результаты исследования могут быть экстраполированы на реальную клиническую практику. Учитывая, что частые сопутствующие заболевания, такие как пневмонии, бронхоэктазы, туберкулез, тромбоэмболии легочной артерии, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность могут имитировать симптомы декомпенсации ХОБЛ, это приведет к чрезмерному или неадекватному лечению антибиотиками и/или системными кортикостероидами. Кроме того, авторы свидетельствуют, что влияние системных кортикостероидов и антибиотиков у амбулаторных больных и больных с легкой бронхиальной обструкцией до сих пор остается неясным. Они подчеркивают необходимость диагностических тестов и биомаркеров для выявления пациентов, которым действительно необходимы эти препараты при обострении ХОБЛ. Современное понимание концепции фенотипов ХОБЛ также может играть принципиальное значение в выборе терапии обострений: антибиотики могут быть в большей степени необходимы при фенотипе, связанном с хроническим бронхитом, чем у пациентов с преобладанием эмфиземы или у пациентов с АСOS-синдромом [25].

Поскольку обострения ХОБЛ могут иметь или неинфекционное, или вирусное происхождение, необходи-

мость в данных случаях использовать антибактериальные препараты весьма сомнительна, особенно это касается тяжелых обострений, не требующих госпитализации. К сожалению, в рутинной практике большинство врачей продолжают назначать антибиотики при обострении ХОБЛ без видимых на то оснований. Хотя использование эрадикационной антибактериальной терапии подразумевается исходя из самой концепции обострения ХОБЛ, свидетельствующей об увеличении инфекционной нагрузки на слизистую бронхов. Более того, чем раньше начата антибиотикотерапия, тем быстрее купируется обострение и снижается риск госпитализаций [28]. Согласно результатам современных исследований, применение антибиотиков позволяет сократить длительность обострения, и может быть оправдана у пациентов, имеющих более 4-х обострений в год [29]. С другой стороны, известно, что широкое использование антибиотиков приводит к росту резистентных штаммов возбудителей относительно основной массы используемых антибактериальных препаратов [30, 31]. Необходимо также учитывать риск возможного развития побочных эффектов, аллергических реакций и нежелательных межлекарственных взаимодействий. Не следует забывать, что вклад в распространение вирусной персистенции вносит необоснованно широкое применение ан-

тибиотиков, снижающих и без того супрессированную вирусными клеточную защиту организма.

Профилактика обострений ХОБЛ

Приоритетной задачей терапии ХОБЛ является предупреждение прогрессирования, уменьшение осложнений и обострений. С целью профилактики обострения ХОБЛ во время эпидемических вспышек гриппа необходимо проведение вакцинации (уровень доказательности А). Показано, что гриппозная вакцина на 50% уменьшает тяжесть течения и смертность пациентов при обострении ХОБЛ [1]. Доказана эффективность 23-валентной неконъюгированной пневмококковой вакцины, что связано с этиологической значимостью пневмококка при обострении ХОБЛ [32–34]. К сожалению, в современной врачебной практике мало отводится места вопросам профилактики обострения ХОБЛ. Помимо использования препаратов для лечения ХОБЛ, она должна быть направлена на борьбу с табакокурением, вакцинацию, а также применение иммуномодулирующих препаратов. В частности, могут быть использованы лизаты из штаммов различных бактерий, играющих значительную роль в патогенезе инфекций бронхолегочной системы: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus*

Таблица 1. Рекомендации для лечения амбулаторных больных с обострением ХОБЛ системными кортикостероидами и антибиотиками (25)

Критерии	Количество руководств и рекомендаций	Страны/организации (ISO) *
Системные кортикостероиды		
Все пациенты с обострением ХОБЛ	9	ZA, AU/NZ, IN, NO, SW, ES, ICSI, GOLD, UpToDate
ОФВ ₁ % <50%	1	AT
Стадия III ХОБЛ	1	AT
Умеренное и тяжелое течение ХОБЛ	2	CA, DK
Усиление одышки, хрипы	3	SE, IPCRG, NICE
Ухудшение общего состояния	1	NL
Неэффективность лечения препаратами первой линии (бронходилататоры)	1	NL
ЧД>25/мин, ЧСС>110/мин, SpO ₂ <90%, PaO ₂ <8 кПа	1	SE
Антибиотики		
Все пациенты с обострением ХОБЛ	2	IN, KSA
Тяжелое течение ХОБЛ	4	DE, NO, NL
Усиление одышки, кашля, увеличение объема и гноистости мокроты	3	CA, IPCRG, NL
Увеличение одышки, объема мокроты и гноя (2 или 3 из 3-х симптомов) [25]	6	ZA, GOLD, ERS, SUI, ICSI, UpToDate
Увеличение объема и изменение цвета мокроты	2	AT, AU/NZ
Изменения цвета/гноистости мокроты	6	NO, SE, DK, NICE, DE, ES
Недостаточное улучшение после 4-х дней	1	NL
Клинические признаки пневмонии	2	DK, NICE
Лихорадка	5	AU/NZ, AT, NO, DK, NL
Ухудшение общего состояния	2	DK, NL
Использование вспомогательных мышц	1	NL
ЧД>30/мин, ЧСС>120/мин	1	NL
Лейкоцитоз	1	AU/NZ
СРБ>50 мг/л	1	NO
Прокальцитонин>0,1 нг/мл	1	DE
Рентгенография грудной клетки	1	NICE

*ISO коды стран: AT (Австрия); AU/NZ (Австралия/Новая Зеландия); CA (Канада); DE (Германия); DK (Дания); ES (Испания); GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких); ICSI (Институт улучшения клинических систем); IN (Индия); IPCRG (Международная группа по оказанию первой помощи при респираторных заболеваниях); KSA (Саудовская Аравия); NICE (Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинского обслуживания); NL (Нидерланды); NO (Норвегия); SE (Швеция); SUI (Швейцария); ZA (Южная Африка)

viridans, *M. catarrhalis*. Было показано, что эти препараты повышают гуморальный и клеточный иммунитет, увеличивают количество Т-лимфоцитов и способствуют образованию иммуноглобулинов А, G, М, секретируемых слизистой оболочкой дыхательных путей. Клинически иммуномодуляторы снижают частоту, продолжительность течения острых инфекций и вероятность обострения хронических заболеваний, облегчают клиническую симптоматику обострения и способны уменьшить использование антибиотиков [1, 35, 36]. Учитывая вышеизложенные обстоятельства, надо признать по-прежнему актуальным активное изучение эффективных, безопасных и простых в употреблении средств профилактики обострений ХОБЛ.

Как было изложено выше, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) становятся достаточно частой причиной обострения ХОБЛ. Совершенно оправданным считается сезонное возрастание интереса у населения и клиницистов к применению различных противогриппозных и противопростудных лекарственных средств. Однако патогенетическая терапия ОРВИ и гриппа, а также вопросы ее эффективности и безопасности по-прежнему остаются камнем преткновения в борьбе с простудными заболеваниями. Хорошо известно, что большинство таких средств, используемых только в России, являются препаратами с недоказанной эффективностью, плохо изученной фармакокинетикой и, в ряде случаев, обладающих токсическими эффектами [37, 38]. Несмотря на то что многие пациенты и клиницисты приверженны тем или иным противовирусным препаратам, вышеизложенные факты непременно следует учитывать, особенно при назначении средств для лечения ОРВИ и гриппа пациентам крайних возрастных групп, в т. ч. часто болеющим детям, беременным и кормящим, пациентам с тяжелым или декомпенсированным течением заболеваний.

Гомеопатическая линейка препаратов, обладающих противовирусным потенциалом, также входит в арсенал терапии ОРВИ. Основная концепция гомеопатии: лечить подобное подобным. Для терапии применяется не само лекарственное вещество, а «информация» о нем. Человек является сложной биоинформационной системой, а значит, информационный (регуляционный) уровень стоит выше уровня систем исполнителей (органов) в организме. То есть в основе болезней лежат изменения не на клеточном, а на энергоинформационном уровне. Привычные для нас понятия о фармакокинетике, фармакодинамике, межлекарственном взаимодействии и побочных эффектах лекарственных препаратов не могут быть экстраполированы на гомеопатию. Гомеопатические препараты имеют определенные характеристики: отсутствует фармакокинетика (абсорбция, распределение, метаболизм, выделение), фармакодинамика носит неспецифический характер: меняется величина потенциала клеточных и внутриклеточных мембран, ускоряется или замедляется скорость ферментативных процессов на клеточных оболочках, меняется чувствительность специфических рецепторов клетки и соответственно скорость ответа клетки на какое-либо воздействие. С этой точки зрения неудивительно, что гомеопатия может быть эффективна при всевозможных функциональных расстройств, профилактике, а также при хронических патологиях. Некоторые гомеопатические препараты используются как безрецептурные противовирусные средства во многих странах, и данные об их эффективности и безопасности отражены в Кокрановском обзоре [39].

Достаточный интерес представляют препараты растительного происхождения, например препараты, созданные на основе эхинацеи пурпурной *Echinacea purpurea*, узколистной *E. angustifolia* и бледной *E. pallida*. Наиболее изучены их иммуностимулирующие, противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Чаще всего используется *Echinacea purpurea*. На родине этого многолетнего растения, на востоке Северной Америки, племена индейцев принимали чай из листьев и цветов эхинацеи для ускорения выздоровления. Травя эхинацеи пурпурной содержит водорастворимые иммуностимулирующие полисахариды, эфирные масла, флавоноиды алкаамиды, полиены. Биологически активные вещества, содержащиеся в растении, усиливают фагоцитарную активность гранулоцитов и клеток ретикулоэндотелиальной системы, индуцируют синтез цитокинов – ИЛ-1 и ИЛ-6, ФНО-α и белков острой фазы, что подтверждалось в исследованиях *in vivo* и *in vitro* [40, 41]. Противовоспалительный эффект, создающийся за счет ингибирования продукции эйкозаноидов, наиболее выражен у эхинацеи остролистной [38, 42]. Большой интерес представляет антиоксидантный эффект, который связывают с наличием в составе биофлавоноидов и, возможно, кофейной кислоты [40, 41, 43]. Препараты на основе эхинацеи рекомендованы, прежде всего, для профилактики и лечения ОРВИ и острых респираторных заболеваний, а также вспомогательной терапии при рецидивирующих инфекциях дыхательных путей. Несмотря на достаточно убедительные доказательства биологически активных свойств эхинацеи в лабораторных условиях, данные о клинической эффективности препаратов на основе этого растения несколько противоречивы, что, несомненно, требует их дальнейшего изучения [41, 44]. Возможно, это связано с недостаточной стандартизацией препаратов, изготовленных из растительного сырья, т. к. химический состав может меняться в зависимости от используемой части растения, возраста растения и сезона сбора, а также метода экстракции [41]. Несомненно, эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Необходимо отметить их хорошую переносимость и высокий профиль безопасности. Возможны редкие случаи индивидуальной чувствительности, аллергические реакции. Нежелателен прием препаратов на основе эхинацеи у лиц, имеющих прогрессирующие системные заболевания, ВИЧ-инфекцию, аутоиммунные заболевания.

В настоящее время применяются различные лекарственные формы, такие как экстракты, таблетки, настойки. Эффекты эхинацеи сохраняются в гомеопатических препаратах, например в препарате Эхинацея композитум СН, созданном немецкой компанией «Хель». Это комплексный биорегуляционный препарат, содержащий 24 активных компонента и обладающий широким спектром действия. Некоторые из показаний активных ингредиентов особенно важны в лечении ХОБЛ. Это иммуномодуляция, антибактериальное, противовоспалительное и дезинтоксикационное действие и др. Препарат имеет высокий профиль безопасности, поскольку гомеопатический принцип малых доз уменьшает вероятность побочных эффектов и осложнений. Это особенно важно при лечении затянувшихся острых и хронических процессов, требующих длительного лечения. А возможность сочетания с другими лекарственными средствами позволяет рекомендовать Эхинацею композитум СН для комплексного лечения заболеваний бронхолегочной системы [45].

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений факт, что иммунопрофилактика, направленная на создание специфического и неспецифического иммунитета, крайне важна в терапии ХОБЛ. Использование иммунорегуляторов, с учетом хорошей переносимости и возможности комбинировать препарат с другими лекарственными средствами, представляется перспективным для профилактики в комплексной терапии обострений ХОБЛ.

Литература

1. GOLD 2014. http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_Report_Russian_2014.pdf
2. International Journal of COPD. 2014. № 9. P. 1–12.
3. <http://www.who.int/features/qa/48/ru>.
4. Rabe K.F., Wedzicha J.A. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Lancet. 2011. Sep 10. Vol. 378(9795). P. 1038–1047.
5. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // Lancet. 2007. Sep. 1. Vol. 370(9589). P. 741–750.
6. Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы // Лечащий врач. 2016. № 4. С. 78–85 [Vizel' A.A., Vizel' I.Yu. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezn' legkih: sostojanie problem // Lechashhij vrach. 2016. № 4. С. 78–85 (in Russian)].
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ // Пульмонология. 2014. № 3. www.pulmonology.ru
8. Чучалин А.Г., Халтаев Н., Антонов Н.В. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации [Chuchalin A.G., Haltaev N., Antonov N.V. Issledovanie hronicheskikh respiratornyh zabolevanij i faktorov riska v 12 regionah Rossijskoj Federacii (in Russian)]. <http://medi.ru/doc/60n0018.htm>
9. Федосеев Г.Б. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб. 1998 [Fedoseev G.B. Mehanizmy vospaleniya bronhov i legkih i protivovospalitel'naja terapija. Spb. 1998 (in Russian)].
10. Калужин О.В., Челенкова И.Н., Понезева Ж.Б. Влияние респираторных вирусов на течение хронической обструктивной болезни легких: на пути к оптимизации лечения. doi: 10.17116/terarkh201587398–104 [Kaljuzhin O.V., Chelenkova I.N., Ponezeva Zh.B. Vlijanie respiratornyh virusov na techenie hronicheskoy obstruktivnoj bolezn' legkih: na puti k optimizacii lechenija (in Russian)].
11. Joos G.F. et al. Comparison of incremental and bolus dose inhaled allergen challenge in asthmatic patients // Clin. Exp. Allergy. 2000. V. 30. Suppl 1. P. 60.
12. Joos G.F. The role of neuroeffector mechanisms in the pathogenesis of asthma. // Curr. Allergy Asthma Rep. 2001. V. 1. № 2. P. 134.
13. Юренев Г.Л., Юренева-Тхоржевская Т.В. Бронхообструктивный синдром при острых респираторных вирусных инфекциях: причины и последствия // Практическая пульмонология. 2014. № 1. С. 22–28 [Jurenev G.L., Jureneva-Thorzhevskaja T.V. Bronhoobstruktivnyj sindrom pri ostryh respiratornyh virusnyh infekcijah: prichiny i posledstvija // Prakticheskaja pul'monologija. 2014. №1. С. 22–28 (in Russian)].
14. Voeikov V.L., Asfaramov R., Bouravleva E.V., Novikov C.N., Vilenskaya N.D. Biophoton research in blood reveals its holistic properties // Indian J. Exp. Biol. 2003. Vol. 43. P. 473–482.
15. Antonio George de Matos Cavalcante, Pedro Felipe Carvalho de Bruin The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives // J. Bras. Pneumol. 2009. Vol. 35(12). P. 1227–1237.
16. Новиков К.Н., Котелевцев С.В., Козлов Ю.П. Свободнорадикальные процессы в биологических системах при воздействии факторов окружающей среды. М.: РУДН, 2011 [Novikov K.N., Kotelevcev S.V., Kozlov Ju.P. Svobodno-radikal'nye processy v biologicheskikh sistemah pri vozdeystvii faktorov okruzhajushhej sredy. M.: RUDN, 2011 (in Russian)].
17. Ito K., Barnes P.J., Adcock I.M. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1b-induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12 // Mol Cell Biol. 2000. Vol. 20. P. 6891–6903.
18. Респираторная медицина / под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 2007. М.: ГЭОТАР-Медиа. Т. 2. С. 453–454 [Respiratornaja medicina / pod red. akad. RAMN A.G. Chuchalina. 2007. M.: GEOTAR-Media. T. 2. S. 453–454 (in Russian)].
19. MacNee W., Rubin M. Tuder. New Paradigms in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Proceedings of American Thoracic Society. 2009. Vol. 6. P. 527–531.
20. Antonio George de Matos Cavalcante, Pedro Felipe Carvalho de Bruin The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives // J. Bras. Pneumol. 2009. Vol. 35(12). P. 1227–1237.
21. Бердникова Н.Г., Новиков К.Н. Роль оксидативного стресса и возможности его коррекции при хронической обструктивной болезни легких // Медицинский альманах. 2010. № 2. С. 285–286 [Berdnikova N.G., Novikov K.N. Rol' oksidativnogo stressa i vozmozhnosti ego korekcii pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezn' legkih // Meditsinskij al'manah 2010. № 2. С. 285–286 (in Russian)].
22. Респираторная медицина / под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 2007. М.: ГЭОТАР-Медиа. Т. 2. С. 604–609 [Respiratornaja medicina. Pod redakciej Akademika RAMN A.G. Chuchalina. 2007. M.: GEOTAR-Media. T. 2. С. 604–609 (in Russian)].
23. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения // Пульмонология. 2013. № 3. С. 5–19 [Avdeev S.N. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezn' legkih: obostrenija // Pul'monologija. 2013. № 3. С. 5–19 (in Russian)].
24. Te-Wei Ho, Yi-Ju Tsai, Sheng-Yuan Ruan et al. In-Hospital and One-Year Mortality and Their Predictors in Patients Hospitalized for First-Ever Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Nationwide Population-Based Study // PLoS One. 2014. № 9(12). e114866.
25. Laue J., Reierth E., Melbye H. When should acute exacerbations of COPD be treated with systemic corticosteroids and antibiotics in primary care: a systematic review of current COPD guidelines // NPJ Prim Care Respir Med. 2015. Vol. 25. P. 15002.
26. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann Intern Med. 1987. Vol. 106. P. 196–204.
27. Al-ani S., Spigt M., Laue J., Melbye H. Predictors of treatment with antibiotics and systemic corticosteroids for acute exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care // BMC Fam Pract. 2015. Vol. 16. P. 40.
28. Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Hurst J.R., Seemungal T.A., Wedzicha J.A. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir Crit Care Med. 2004 Jun 15. Vol. 169(12). P. 1298–1303.
29. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию хронической обструктивной болезни легких // Лечащий врач. 2009. № 10. С. 45–49 [Sinopal'nikov A.I., Zajcev A.A. Sovremennij vzgljad na farmakoterapiju hronicheskoy obstruktivnoj bolezn' legkih // Lechashhij vrach. 2009. № 10. С. 45–49 (in Russian)].
30. Голуб А.В., Козлов Р.С. Рациональная антибактериальная терапия – путь к сохранению активности антибиотиков // Поликлиника. Инфекционные болезни. 2015. № 1. С. 4–9 [Golub A.V., Kozlov R.S. Racional'naja antibakterial'naja terapija – put' k sohraneniu aktivnosti antibiotikov // Poliklinika. Infekcionnye bolezni. 2015. № 1. С. 4–9 (in Russian)].
31. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. М., 2012 [Strategija i takтика primeneniya antimikrobnih sredstv v lecebnyh uchrezhdenijah Rossii. Rossijskie nacional'nye rekomendacii. Pod redakciej V.S. Savel'eva, B.R. Gelfanda, S.V. Jakovleva. M., 2012 (in Russian)].
32. Moberley S. et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. V. 1. P. 1–13 doi: 10.1002/14651858.CD000422.pub3.
33. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2011 // http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
34. Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Эффективность вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо 23 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в городских поликлиниках Москвы // Практическая пульмонология. 2014. № 3. С. 15–19 [Belevskij A.S., Meshherjakova N.N. Jeffektivnost' vakcinacii polisaharidnoj pnevmokokkovoj vakcinoj Pnevmo 23 u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj bolezn'ju legkih v gorodskih poliklinikah Moskv // Prakticheskaja pul'monologija. 2014. № 3. С. 15–19 (in Russian)].
35. Караулов А.В., Кокушков Д.В. Эффективность иммунотерапии с использованием ИРС 19 у больных хроническим бронхитом // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2005. № 3. С. 61–63 [Karaulov A.V., Kokushkov D.V. Jeffektivnost' immuniterapii s ispol'zovaniem IRS 19 u bol'nyh hronicheskim bronhitom. // Atmosfera. Pul'monologija i allergologija. 2005. № 3. С. 61–63 (in Russian)].
36. Ноников В.Е., Ленкова Н.И. Эффективность и переносимость местных бактериальных лизатов при лечении и профилактике инфекций дыхательных путей // РМЖ. Т. 11. 2003. № 22. С. 1263–1265 [Nonikov V.E., Lenkova N.I. Jeffektivnost' i perenosimost' mestnyh bakterial'nyh lizatov pri lechenii i profilaktike infekcij dyhatel'nyh putej // RMZh. T. 11. 2003. № 22. С. 1263–1265 (in Russian)].
37. Шишкова В.Н. Возможность современных препаратов для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа // РМЖ. 2016. № 6. С. 395–400 [Shishkova V.N. Vozmozhnosti sovremennyh preparatov dlja profilaktiki i lechenija ORVI i grippa. // RMZh. 2016. № 6. С. 395–400 (in Russian)].
38. Колобухина Л.В. Новые стандарты лекарственной терапии гриппа // РМЖ. 2005. № 21. С. 1429–1431. <http://www.rmj.ru/> [Kolobuhina L.V. Novye standarty lekarstvennoj terapij grippa // RMZh. 2005. № 21. С. 1429–1431 (in Russian)].
39. <http://www.cochrane.org/ru/CD001957/gomeopatischeskoe-sredstvo-ocillokokcinum-r-dlya-profilaktiki-i-lecheniya-grippa-i-grippopodobnyh-zabolevanij>
40. Куцык Р.В., Зузук Б.М., Рыбак О.В. Иммунокорригирующие и противовоспалительные свойства биологически активных веществ растений рода Echinacea Moench // Провизор. 1999. № 4 [Kucyk R.V., Zuzuk B.M., Rybak O.V. Immunokorrigirujushhie i protivovospalitel'nye svojstva biologicheskij aktivnyh veshhestv rastenij roda Echinacea Moench // Provizor. 1999. № 4 (in Russian)].
41. Hudson J.B. Application of the Phytomedicine Echinacea purpurea (Purple Coneflower) in Infectious Diseases // J Biomed Biotechnol. 2012. doi: 10.1155/2012/769896.
42. Морозов С.Ю. О применении препарата Иммунал в терапевтической практике // РМЖ. 2009. № 14. С. 928 [Morozov S.Ju. O primenenii preparata Immunal v terapevticheskoj praktike // RMZh. 2009. № 14. С. 928 (in Russian)].
43. Блинков И.Л. Биологические основы клинко-фармакологической регуляции адаптивных реакций жизнедеятельности // М.: Пульс. 2007. С. 110 [Blinkov I.L. Biologicheskie osnovy kliniko-farmakologicheskoy reguljacii adaptivnyh reakcij zhiznedejatel'nosti // M.: Pul's. 2007. С. 110 (in Russian)].
44. Karsch-Vlk M., Barrett B., Kiefer D., Bauer R. et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. doi: 10.1002/14651858.CD000530.pub3.
45. Рабинович С.А., Серебряков С.О. Общая терапия. Каталог препаратов фирмы «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ». ООО «Арнебия» 2016 г. С. 388 [Rabinovich S.A., Serebryakov S.O. Obshchaya terapija. Katalog preparatov firmy «Biologische Khayl'mittel' Heysel' GmbH». ООО «Arnebiya» 2016 g. С. 388 (in Russian)].

На приеме пациент с острым бронхитом. Размышления терапевта

К.М.Н. О.И. Костюкевич

ГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва
ГБУЗ МО «Красногорская ГКБ № 1», Московская область

РЕЗЮМЕ

Острый бронхит (ОБ) – воспалительное заболевание бронхов, преимущественно инфекционного происхождения, проявляющееся кашлем (сухим или продуктивным) и продолжающееся до 3-х нед.

Распространенность ОБ в популяции чрезвычайно высока: ежегодно заболевают 5% взрослого населения. Острый кашель является одной из самых частых причин обращения к терапевту. Это рутинные пациенты, тем не менее практикующему врачу хорошо известно, что за видимой банальностью диагноза скрывается множество подводных камней. Так, именно ОБ становится едва ли не основной причиной необоснованного назначения антибиотиков, часто маскирует такие заболевания, как бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких и пневмония. В представленной статье рассматриваются вопросы этиологии, диагностики, дифференциальной диагностики и терапии ОБ, предложен клинический пример пациента с подозрением на острый бронхит с акцентом на сбор анамнеза, лабораторно-инструментальные методы обследования. В статье уделяется внимание этиотропной (антибактериальной), противокашлевой, бронходилатирующей, мукоактивной терапии. Наиболее эффективными противокашлевыми препаратами с эфферентным периферическим действием являются муколитики. Они хорошо разжижают бронхиальный секрет за счет изменения структуры слизи. К широко применяемым в клинической практике препаратам относится ацетилцистеин. Рассматриваются основные механизмы действия ацетилцистеина, показания и опыт применения в клинической практике лечения ОБ.

Ключевые слова: острый бронхит, воспалительные заболевания бронхов, ацетилцистеин, клинический случай, муколитики, мукоактивные препараты.

Для цитирования: Костюкевич О.И. На приеме пациент с острым бронхитом. Размышления терапевта // PMЖ. 2016. № 16. С. 1088–1093.

ABSTRACT

The patient with acute bronchitis. Therapist's thinking
Kostyukevich O.I.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
Krasnogorsk City Clinical Hospital № 1, Moscow region

Acute bronchitis (AB) is an inflammatory disease of bronchial tubes, mainly of infectious origin, manifesting with cough (dry or productive) and continuing up to 3 weeks. Prevalence of AB in population is extremely high: every year 5% of adult population get sick. Acute cough is one of the most frequent causes of visits to therapist. Although it is routine patients the doctor faces a lot of difficulties despite the banality of diagnosis. So, AB becomes almost the main cause of unjustified antibiotic use, often masks diseases such as bronchial asthma, gastroesophageal reflux disease, chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia. The paper addresses etiology, diagnosis, differential diagnosis and therapy, presents clinical case of a patient with suspected AB with focus on medical history, objective, laboratory and instrumental methods of examination. The article focuses on etiotropic (antibacterial), antitussive, bronchodilator, mucoactive therapy. The most effective antitussive agents with efferent peripheral action are mucolytics. They liquefy bronchial secretion well due to changes in mucus structure. Acetylcysteine is widely used in clinical practice. Basic mechanisms of acetylcysteine action are discussed, as well as indications and experience of clinical use for AB treatment.

Key words: acute bronchitis, bronchial inflammatory diseases, acetylcysteine, clinical case report, mucolytics, mucoactive drugs.

For citation: Kostyukevich O.I. The patient with acute bronchitis. Therapist's thinking // RMJ. 2016. № 16. P. 1088–1093.

Острый бронхит (ОБ) – воспалительное заболевание бронхов, преимущественно инфекционного происхождения, проявляющееся кашлем (сухим или продуктивным) и продолжающееся до 3 нед. [1].

Распространенность ОБ в популяции чрезвычайно высока: ежегодно заболевают 5% взрослого населения [2]. Острый кашель является одной из самых частых причин обращения к терапевту. Это рутинные пациенты, но в то же время практикующему врачу хорошо известно, что за видимой банальностью диагноза скрывается множество

подводных камней. Так, именно ОБ едва ли не основная причина необоснованного назначения антибиотиков [3–5], он часто маскирует такие заболевания, как бронхиальная астма (БА), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), пневмония.

Этиология

Важно помнить, что ОБ, как правило, имеет вирусную природу (85–95%!) [6], именно это и определяет тактику ведения пациентов. Причиной ОБ могут быть вирусы грип-

па А и В, парагриппа, респираторный синцитиальный вирус, коронавирус, аденовирус, риновирусы. В то же время в 5–10% случаев причиной остро возникшего кашля являются такие бактериальные агенты, как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Bordetella pertussis* (возбудитель коклюша), что требует антибактериального лечения. Выявить таких пациентов – важная и в то же время достаточно непростая задача для клинициста. Некоторые особенности, позволяющие заподозрить бактериальный ОБ, представлены в таблице 1.

Заподозрить микоплазменную инфекцию можно при необычной для ОБ слабости, выраженной потливости, при продолжительности кашля более 3-х нед. [7]. Хламидийная и микоплазменная инфекции могут сопровождаться внелегочными симптомами (миалгии, артралгии, сыпь).

Коклюш, как правило, манифестирует лающим приступообразным кашлем, однако важно помнить, что у иммунизированных лиц клиническая картина теряет характерные особенности. Кашель может продолжаться более 4–6 нед. Среди пациентов с жалобами на кашель более 2 нед. у 12–30% больных выявляется коклюш [8]. После плановой вакцинации в детском возрасте напряженность поствакцинного иммунитета снижается уже через 3 года, а спустя 10–12 лет он полностью исчезает. Перенесенный коклюш не обеспечивает напряженного пожизненного иммунитета, поэтому возможны повторные эпизоды заболевания.

При подозрении на бактериальную природу ОБ необходимо провести дополнительное обследование. В клинической практике чаще прибегают к серологическим методам диагностики (выявление специфических IgA, IgG, IgM), т. к. прямые методы довольно трудоемки и дорогостоящи [9–11].

Клиника

Клиническая картина ОБ в большинстве случаев соответствует острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) с характерными для того или иного вируса особенностями. Основным клиническим признаком служит кашель, вначале сухой, в дальнейшем – с выделением слизистой или даже слизисто-гнойной мокроты. Если кашель сохраняется более 5 дней (до 3-х нед.), это указывает на вероятный ОБ. При этом важно помнить, что ОБ – диагноз

исключения! Нет специфических признаков, однозначно свидетельствующих в пользу ОБ, поэтому диагноз ставится тогда, когда исключены другие заболевания легких и внелегочные причины кашля. Заболевание начинается остро, может отмечаться фебрильная лихорадка до 2–3-х дней (если лихорадка продолжается более 5 дней, необходимо искать другие причины, прежде всего – пневмонию). Характерны симптомы поражения верхних дыхательных путей: ринорея, першение и боль в горле, осиплость голоса (чаще – при парагриппе).

Диагностика

Принципиальный вопрос, который необходимо решить при объективном обследовании: есть ли бронхообструкция (сухие свистящие и жужжащие хрипы), и, конечно же, нет ли признаков пневмонии, поскольку это во многом определяет тактику обследования и лечения пациента. Бронхообструктивный синдром обусловлен гиперреактивностью дыхательных путей в ответ на воспаление, выявляется он у 40% взрослых больных с ОБ, без сопутствующих заболеваний легких [12]. Клинически отмечается свистящее дыхание, при auscultации – сухие хрипы. Подтверждается бронхообструкция при проведении исследования функции внешнего дыхания (ФВД) (уменьшение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) <80% от должных величин).

Применяемые дополнительные методы обследования:

- 1) общий анализ крови (ОАК). Его желательно проводить всем пациентам. При ОБ, как правило, отклонения либо отсутствуют, либо незначительны;
- 2) анализ мокроты (при ее наличии);
- 3) рентгенография грудной клетки при показаниях: кашель более 3-х нед., лихорадка более 5 дней, лейкоцитоз, повышение СОЭ и СРБ, тахикардия >100 уд./мин, тахипноэ >24 в минуту;
- 4) исследование ФВД – всем пациентам с признаками бронхообструкции (сухие хрипы при auscultации) и при подозрении на БА или ХОБЛ. При выявлении снижения ОФВ₁ <80%, ОФВ₁/ЖЕЛ (жизненная емкость легких) <0,7 проводится проба на обратимость с бронходилататорами или метахолином;

Таблица 1. Отличительные особенности острого бронхита бактериальной этиологии

Возбудитель	Клинические особенности	Диагностика
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	– зачастую у молодых пациентов 16–40 лет – наличие фарингита, ларингита (осиплость голоса) – выраженная слабость, потливость – длительный субфебрилитет – упорный сухой кашель до 6 нед. – возможно развитие бронхообструктивного синдрома – распространение в организованных коллективах (общезития)	– рентгенография грудной клетки (для исключения микоплазменной пневмонии) – выявление диагностически значимых титров IgA, IgG, IgM <i>M. pneumoniae</i> в сыворотке крови (в парных сыворотках) – полимеразная цепная реакция (ПЦР)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	– чаще в средней возрастной группе (40–50 лет) – наличие ринита, назофарингита	– рентгенография грудной клетки (для исключения хламидийной пневмонии) – выявление диагностически значимых титров IgA, IgG, IgM <i>Chl. pneumoniae</i> в сыворотке крови (в парных сыворотках) – ПЦР
<i>Bordetella pertussis</i>	– лающий кашель, иногда с приступами рвоты, пароксизмальный кашель – возможен контакт с заболевшим пациентом	– прямые методы: выделение культуры возбудителя, ПЦР, иммунофлуоресцентный метод (только в первые 2 нед. болезни) – повышение уровня специфических IgA, IgG, IgM (в иммуноферментном анализе) к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютинину

5) ЭКГ, ЭхоКГ, КТ придаточных пазух носа (ППН) — по показаниям.

Дифференциальная диагностика

Остро возникший кашель — ведущий симптом, позволяющий заподозрить ОБ. Хорошо известно, что кашель может быть проявлением широкого спектра как заболеваний дыхательной системы, так и внелегочной патологии. Каждый раз, встречаясь с этим симптомом, практикующий врач должен иметь в виду огромное число возможных состояний. Самые распространенные заболевания, с которыми приходится дифференцировать ОБ, — это пневмония, БА, ХОБЛ, ГЭРБ, синдром постназального затека и др. (табл. 2). Более редкие, но не менее важные заболевания, о которых необходимо помнить, — это рак легкого, туберкулез, саркоидоз, плеврит, тромбоэмболия легочной артерии, идиопатический легочный фиброз, заболевания соединительной ткани.

Дифференциальная диагностика между ОБ и пневмонией особенно важна у пациентов группы риска (пожилые,

ослабленные пациенты с признаками иммунодефицита, злоупотребляющие алкоголем, курильщики), у которых клиника пневмонии может быть стертой и неочевидной. Малейшее подозрение на пневмонию у данной категории пациентов является основанием для тщательного обследования. Согласно результатам систематического обзора, повышение числа лейкоцитов в периферической крови более $10,4 \times 10^9/\text{л}$ увеличивает вероятность пневмонии в 3,7 раза. Еще большую ценность имеет содержание сыровоточного СРБ, концентрация которого выше 150 мг/л достоверно свидетельствует о пневмонии [13].

Поверхностное отношение к кашляющим пациентам чревато серьезными диагностическими ошибками, которые отнюдь не редки в нашей практике. До 45% пациентов с острым кашлем длительностью более 2 нед. на самом деле имеют БА или ХОБЛ [14]. По другим данным, до 40% длительно кашляющих людей имеют признаки ГЭРБ [15].

Как мы видим, «простой» бронхит отнюдь не так уж прост. Для наглядности разберем клинический случай.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика острого бронхита

Заболевание	Клинические особенности	Диагностика
Заболевания органов дыхания		
Трахеит	чувство саднения или боли за грудиной, надсадный сухой кашель, приступы кашля при глубоком вдохе, смехе, плаче, при смене температуры воздуха	
Бронхиальная астма	отягощенный аллергоанамнез; наличие родственников, страдающих БА; кашель с трудноотделяемой «стекловидной» мокротой, усиливающийся ночью и в ранние утренние часы; положительная динамика при терапии ингаляционными глюкокортикостероидами; неоднократные эпизоды ОБ в весенне-летний период	ФВД (положительная проба с бронходилататорами; прирост $\text{ОФВ}_1 > 12\%$); ОАК (эозинофилия); повышение общего IgE и титров специфических IgE; консультация пульмонолога
Хронический (необструктивный) бронхит	хронический продуктивный кашель более 3 мес. в году; длительный контакт с вредными факторами окружающей среды (активное и пассивное курение, профессиональные вредности, неблагоприятный экологический фон)	ФВД (отсутствие признаков бронхообструкции)
ХОБЛ	курение в анамнезе > 10 пачко-лет; одышка при физической нагрузке или в покое	ФВД (снижение $\text{ОФВ}_1 < 80\%$, $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ} < 0,7$); консультация пульмонолога
Пневмония	тахикардия > 100 уд./мин; тахипноэ > 24 в минуту; лихорадка $> 38^\circ\text{C}$ более 5 дней; выраженные симптомы интоксикации; выслушивание при аускультации влажных хрипов или крепитации	ОАК (лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, резкое ускорение СОЭ); повышение СРБ > 50 мг/л; повышение прокальцитонина (свидетельство бактериальной инфекции); рентгенография грудной клетки
Синуситы	боль в области ППН, головные боли; слизистые и слизисто-гнойные выделения из носа	рентгенография (или КТ) придаточных пазух носа; консультация ЛОР-врача
Синдром постназального затекания	слизистые или слизисто-гнойные выделения из носа; ощущение затекания слизи в глотку; аллергический и вазомоторный риниты, синуситы в анамнезе	консультация ЛОР-врача
Другие частые причины		
ХСН	наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии; кашель, усиливающийся в горизонтальном положении; влажные хрипы при аускультации в базальных отделах легких	ЭКГ; ЭхоКГ; рентгенография грудной клетки (признаки застоя по малому кругу кровообращения)
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента	мучительный сухой кашель, преимущественно ночью; положительная динамика при отмене виновного препарата	
ГЭРБ	наличие изжоги; усиление симптомов в горизонтальном положении, кашель преимущественно в ночное время; кашель после обильной еды; положительный эффект на 2–5-е сутки приема ИПП	Эзофагогастродуоденоскопия (недостаточность кардии, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, признаки рефлюкс-эзофагита); суточная pH-метрия

Пациент К., 27 лет, обратился в поликлинику с жалобами на кашель с трудноотделяемой желто-зеленой мокротой. Заболел остро 10 дней назад, когда повысилась температура до 38,7° С, появились головная боль, боли в мышцах, першение в гортани. Лечился самостоятельно парацетамолом. Через 3 сут температура нормализовалась, симптомы интоксикации уменьшились, но появился сухой кашель, вскоре стала отходить густая желто-зеленая мокрота.

Описанная ситуация довольно типична, сам собой напрашивается диагноз «острый бронхит». Однако мы помним, что это диагноз исключения, и прежде чем указать его в амбулаторной карте, мы должны удостовериться в отсутствии других, ассоциированных с подобными жалобами, заболеваний. Здесь очень важно, несмотря на ограниченное время приема, грамотно построить беседу с пациентом (вспоминая формулу: тщательно собранный анамнез – 80% успеха в постановке диагноза).

Выясняем у пациента следующие моменты.

- Курит ли он и сколько? ОРВИ часто приводят к обострению ХОБЛ, что вынуждает пациентов обращаться к врачу. Учитывая, что пациенты с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ часто не знают о своем диагнозе, у всех курящих пациентов желательна проводить исследование ФВД. Наш пациент курит с 17 лет по 10–15 сигарет в день (это менее 10 пачко-лет, что в сочетании с молодым возрастом исключает ХОБЛ).

- Впервые ли появился кашель или он носит хронический характер? Если продуктивный кашель наблюдается более 3-х мес. в год на протяжении хотя бы 2-х лет, можно говорить о *хроническом* бронхите. Наш пациент подобные симптомы отмечает впервые, значит хронический бронхит исключаем.

- Есть ли родственники, страдающие БА, наблюдалась ли аллергия? Если пациент обращается в весенне-летний период цветения растений, это должно насторожить относительно возможной БА. Вирусные инфекции могут явиться триггером обострения БА, которая проявляется не только типичными приступами удушья, но и кашлем (кашлевая форма БА). Часто, открывая «лист уточненных диагнозов» пациентов с БА, мы видим чередование «острых» и «обструктивных бронхитов» на протяжении нескольких лет. Наш пациент обратился в декабре (период эпидемии гриппа), анамнез по БА не отягощен.

- Беспокоит ли изжога? Не усиливается ли кашель после еды и в горизонтальном положении? Имеется ли язвенная болезнь или другие кислотозависимые заболевания в анамнезе? Необходимо помнить, что симптомы рефлюкса могут усилиться на фоне приема жаропонижающих препаратов, некоторых муколитиков, употребления лимонов и витамина С – это те меры, к которым прибегают наши пациенты. В сомнительных случаях оправданна так называемая терапия *ex juvantibus* (назначение на 5 дней ингибиторов протонной помпы (ИПП): при ГЭРБ кашель исчезает на 2–5-й день). Симптомы ГЭРБ у нашего пациента также не были выявлены.

При физикальном обследовании: кожные покровы нормальной окраски; цианоза, лимфаденопатии не выявлено. Отмечается незначительное покраснение глотки. Перкуторный звук ясный легочный, дыхание везикулярное над всей поверхностью легких, хрипы не выслушиваются (в т. ч. при форсированном выдохе). Частота дыхательных движе-

ний – 18 в минуту (менее 24, т.е. одышка отсутствует). Аускультация легких дает ответ на несколько важнейших вопросов: есть ли бронхообструкция (сухие хрипы при обычном или форсированном выдохе) и есть ли признаки пневмонии (притупление перкуторного звука, ослабление дыхания, влажные хрипы, крепитации). У пациентов с сердечно-сосудистой патологией влажные хрипы в базальных отделах легких могут свидетельствовать о наличии застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Тоны сердца нормальной звучности, ритм правильный, шумов нет. Частота сердечных сокращений – 76 уд./мин (менее 100, т.е. тахикардия отсутствует). Язык не обложен (белый налет может быть при кислом, желтый – при щелочном рефлюксе).

Пациенту проведено обследование в следующем объеме:

- 1) общий анализ крови (все показатели в пределах нормы);
- 2) анализ мокроты (характер – густая слизистая, лейкоциты – 10–15 в поле зрения);
- 3) ФВД (все объемные и скоростные показатели в пределах нормы).

Частой врачебной ошибкой является назначение антибиотиков на основании гнойного или слизисто-гнойного характера мокроты. Однако в настоящее время доказано, что наличие гнойной мокроты и ее цвет не могут считаться предикторами бактериальной инфекции [15]. Показано, что данный симптом часто возникает и при вирусной инфекции [6]. Около половины пациентов с ОБ отмечают выделение гнойной мокроты, которая обычно указывает на присутствие в ней слущенного трахеобронхиального эпителия и клеток воспаления, а изменение цвета вызывает пероксидаза, выделяемая лейкоцитами [16].

Лечение острого бронхита

У подавляющего большинства больных ОБ заболевание проходит самостоятельно.

Этиотропная терапия. Учитывая, что в подавляющем большинстве случаев ОБ ассоциирован с вирусной инфекцией, логично прибегнуть к противовирусным препаратам. Однако такая терапия целесообразна только в первые 48 ч заболевания. Эффективностью при гриппе обладают два препарата: осельтамивир и занамивир. Что немаловажно, данные препараты используют и для профилактики гриппа (и следовательно, острого вирусного бронхита) в период эпидемий с достаточно высокой эффективностью (70–80%).

Антибактериальная терапия при ОБ в реальности применяется намного шире, нежели это необходимо: у 50–79% пациентов с ОБ [17], а курящим пациентам антибиотики назначаются в более чем 90% случаев, хотя доказательств преимуществ антибиотикотерапии у курильщиков без ХОБЛ по сравнению с некурящими не имеется [18].

Оправданно назначение антибиотиков при подозрении на коклюш (эритромицин 0,25–0,5 г 4 р./сут в течение 10–14 дней), при хламидийной, микоплазменной природе ОБ. Прием антибиотиков также может быть рекомендован пациентам с острым кашлем в возрасте старше 65 лет при наличии 2-х и более признаков из следующих: стационарное лечение в течение последнего года, наличие сахарного диабета или застойной сердечной недостаточности, терапия глюкокортикоидами [19].

Патогенетическая и симптоматическая терапия. Противокашлевые препараты (декстрометорфан, кодеин) применяются лишь в случае крайне мучительного сухого кашля, причиняющего значительный дискомфорт пациенту. Желательно избегать их применения, в особенности при продуктивном кашле, т. к. они подавляют естественный кашлевой рефлекс и затрудняют очищение бронхов. Декстрометорфан подавляет кашель за счет угнетения кашлевого центра. Назначается по 15 мг 4 р./сут, входит в состав многих комбинированных препаратов.

Бронходилататоры могут быть эффективны при ОБ с бронхообструктивным синдромом. Как правило, используются ингаляционные β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол).

Мукоактивные препараты влияют на свойства бронхиальной слизи.

Повреждая реснитчатый эпителий, вирусы всегда в той или иной степени ухудшают естественный механизм очищения бронхов – мукоцилиарный клиренс. Не бывает бронхита без нарушений свойств и транспорта бронхиальной слизи. Потому назначение мукорегуляторных средств оправданно как при хроническом, так и при остром бронхите.

По механизму действия их можно разделить на 4 основные группы [20]:

- 1) муколитики – уменьшают вязкость слизи;
- 2) мукокинетики – улучшают мукоцилиарный транспорт;
- 3) экспекторанты – повышают гидратацию слизи;
- 4) мукорегуляторы – регулируют продукцию слизи.

Наиболее эффективными противокашлевыми препаратами с эфферентным периферическим действием являются муколитики. Они хорошо разжижают бронхиальный секрет за счет изменения структуры слизи [21].

Одним из широко применяемых в клинической практике препаратов является *ацетилцистеин*. Действие препарата связано с присутствием в структуре молекулы свободной сульфгидрильной группы, которая расщепляет дисульфидные связи гликопротеина слизи, в результате чего снижается вязкость мокроты.

Помимо основного, муколитического эффекта ацетилцистеин обладает также рядом других свойств:

- оказывает стимулирующее действие на мукозные клетки, секрет которых способен лизировать фибрин и кровяные сгустки;

- увеличивает синтез глутатиона, участвующего в процессах детоксикации;

- уменьшает количество свободных радикалов и реактивных кислородных метаболитов, ответственных за развитие острого и хронического воспаления.

Антиоксидантная, детоксицирующая и иммуномодулирующая активность ацетилцистеина доказана в целом ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) [22–27]. Эти свойства обеспечивают высокую эффективность препарата при заболеваниях бронхолегочной системы за счет воздействия на различные звенья патогенеза.

Ацетилцистеин показан при различных бронхолегочных заболеваниях с наличием вязкой, трудноотделяемой мокроты слизистого или слизисто-гнойного характера, в т. ч. при остром бронхите. Безопасность и эффективность препарата подтверждены в различных РКИ и описаны в систематических обзорах и метаанализах [13, 27–29].

У взрослых ацетилцистеин используют по 200 мг 3 р./сут, или по 600 мг 1 раз в день при острых состояниях в течение 5–10 дней, или 2 раза в день длительно до 6 мес – при хронических заболеваниях.

У больных с бронхообструктивным синдромом ацетилцистеин можно комбинировать с β_2 -агонистами и теофилинами. Как и все муколитики, ацетилцистеин не рекомендуется комбинировать с противокашлевыми средствами, подавляющими кашлевой рефлекс. Если лечение наряду с ацетилцистеином включает антибактериальные препараты из группы пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклин, эритромицин, следует соблюдать 2-часовой интервал между их приемами, т. к. ацетилцистеин может уменьшать всасывание пероральных антибиотиков.

В случае присоединения бактериальной инфекции и необходимости назначения антибиотиков важным является еще одно свойство ацетилцистеина, выделяющее его среди других муколитиков, – повышенная способность снижать образование биопленок бактерий и грибов, а также разрушать зрелые биопленки. В исследованиях показано, что ацетилцистеин способен угнетать рост *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* и других бактерий. При этом ацетилцистеин более активен в отношении биопленок, чем другие муколитические средства. Так, например, активность по уменьшению жизнеспособности *S. aureus* у ацетилцистеина в 6–7 раз выше, чем у амброксола и бромгексина. Экспериментально доказано, что сочетанное назначение ацетилцистеина и антибиотиков ципрофлоксацина, рифампицина, карбенициллина, гентамицина и некоторых других увеличивает их антибактериальное действие [30].

Немедикаментозное лечение. Важно информировать пациентов о необходимости потреблять достаточное количество жидкости, поддерживать влажность воздуха более 60%, прекратить курение.

Вернемся к нашему пациенту. После обследования у него исключены хронические заболевания легких, ГЭРБ и другие возможные причины кашля. Как диагноз исключения установлен острый бронхит (с учетом клиники, вероятнее всего, обусловленной вирусом гриппа А). То обстоятельство, что отделяемая мокрота имеет слизистогнойный характер и что пациент является курильщиком, не может служить основанием для назначения антибактериальных препаратов. Следует помнить, что гнойная мокрота и курение не относятся к достоверным предикторам бактериальной инфекции и при отсутствии прочих показаний не считаются поводом для назначения антибиотиков.

Итак, в нашем случае пациенту назначено следующее лечение:

- отказ от курения;
- употребление жидкости (предпочтительнее витаминизированное питье) в объеме около 3000 мл/сут (30 мл × 75 кг плюс 500–700 мл «на болезнь»);
- использование дома увлажнителя воздуха;
- ацетилцистеин внутрь 200 мг 3 р./сут в течение 5 дней.

Повторный визит был назначен через неделю: кашель прекратился, других жалоб пациент не предъявлял.

В заключение следует отметить, что ОБ – заболевание, требующее внимательного подхода к диагностике и продуманной дифференцированной терапии, и что в отличие от противовирусных, антибактериальных препаратов и бронходилататоров, которые назначаются только по узко-

му кругу показаний, назначение мукоурегуляторов оправданно и эффективно в большинстве случаев.

Литература

1. Клинические рекомендации. Пульмонология / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 [Klinicheskiye rekomendatsii. Pul'monologiya / pod red. A.G. Chuchalina. M.: GEOTAR-Media, 2007 (in Russian)].
2. Macfarlane J., Holmes W., Gard P. et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community // Thorax. 2001. Vol. 56. P. 109–114.
3. Gonzales R., Sande M. What will it take to stop physicians from prescribing antibiotics in acute bronchitis? // Lancet. 1995. Vol. 345. P. 665.
4. Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians [see comments] // JAMA. 1997. Vol. 278. P. 901.
5. Gonzales R., Steiner J.F., Lum A., Barrett P.H. Jr. Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults // JAMA. 1999. Vol. 281. P. 1512.
6. Worrall G. Acute bronchitis // Can. Fam. Physician. 2008. Vol. 54(3). P. 238–239.
7. Denny F.W., Clyde W.A. Jr, Glezen W.P. Mycoplasma pneumoniae disease: clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology, and control // J. Infect. Dis. 1971. Vol. 123. P. 74.
8. Nennig M.E., Shinefield H.R., Edwards K.M. et al. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population // JAMA. 1996. Vol. 275. P. 1672.
9. Синопольников А.И. Атипичная пневмония // PMJ. 2002. Т. 10. № 23. С. 1080–1085 [Sinopol'nikov A.I. Atipichnaya pnevmoniya // RMZH. 2002. T.10. № 23. S. 1080–1085 (in Russian)].
10. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю. Mycoplasma pneumoniae и Chlamydia pneumoniae инфекции в пульмонологии: актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Казань, 2001. 64 с. [Khamitov R.F., Pal'mova L.YU. Mycoplasma pneumoniae i Chlamydia pneumoniae infektsii v pul'monologii: aktual'nyye voprosy kliniki, diagnostiki i lecheniya. Kazan', 2001. 64 s. (in Russian)].
11. Бочкарев Е.Г. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. 2000. № 4. С. 65–72 [Bochkarev Ye.G. Laboratornaya diagnostika khlamidiynoy infektsii // Immunopatologiya. Allergologiya. Infekctologiya. 2000. № 4. S. 65–72 (in Russian)].
12. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 26(6). P. 1138–1180.
13. Hueston W.J., Mainous A.G. 3rd. Acute bronchitis // Am. Fam. Physician. 1998. Vol. 57(6). P. 1270–1284.
14. Wenzel R.P., Fowler A.A. Acute bronchitis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355(20). P. 2125–2130.
15. Boldy D.A.R., Skidmore S.J., Ayres J.G. Acute bronchitis in the community: clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine // Respir. Med. 1990. Vol. 84. P. 377–385.
16. Alberta Clinical Practice Guideline Working Group (2008) Guideline for the management of acute bronchitis (www.albertadoctors.org).
17. Braman S.S. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2006. Vol. 129 (Suppl. 1). 95S–103S.
18. Tan T., Little P., Stokes T. Antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: summary of NICE guidance // BMJ. 2008. Vol. 337. P. a437.
19. Poole P., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 19. 3. JulCD001287.
20. Клиническая фармакология: учебник для вузов / под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд., перераб. и доп. 2009. 1056 с. [Klinicheskaya farmakologiya.: uchebnik dlya vuzov / pod red. V.G. Kukesa. 4-ye izd., pererab. i dop. 2009. 1056 s. (in Russian)].
21. Ушкалова Е.А. Ацетилцистеин в клинической практике: настоящее и перспективы // Фарматека. 2007. № 17. С. 30–36 [Ushkalova Ye.A. Atsetiltistein v klinicheskoy praktike: nastoyashcheye i perspektivy // Farmateka. 2007. № 17. S. 30–36 (in Russian)].
22. Aruoma O.L., Halliwell B., Hoey B.M. et al. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide and hypochlorous acid. Free Radic // Biol. Med. 1989. Vol. 6(6). P. 593–597.
23. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al. N-acetylcysteine. The experimental background // J. Cell. Biochem. 1995. Vol. 22. P. 33–41.
24. Kelly G.S. Clinical applications of N-acetylcysteine // Alt. Med. Review. 1998. Vol. 24(2). P. 114–127.
25. Остроумова М.Н., Коваленко Н.Г., Берштейн Л.М. Возможности использования N-ацетилцистеина в профилактике рака // Эксперим. онкология. 1999. № 16. С. 96–101 [Ostroumova M.N., Kovalenko N.G., Bershteyn L.M. Vozmozhnosti ispol'zovaniya N-atsetiltisteina v profilaktike raka // Eksperim. onkologiya. 1999. № 16. S. 96–101 (in Russian)].
26. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffman R. et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trial // Clin. Ther. 2000. Vol. 22. P. 209–221.
27. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31. Vol. 5. CD003124. doi: .1002/14651858.CD003124.pub4. Review.
28. Stey C. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review // Eur. Respir. J. 2000. Vol. 16. P. 253.
29. Boman G., Backer U. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases // European j of Respiratory diseases. 1983. Vol. 64(6). P. 405–415.
30. Ушкалова Е. А-ацетилцистеин в лечении инфекций, связанных с образованием биопленок // Врач. 2013. № 11. С. 33–36 [Ushkalova Ye. N-atsetiltistein v lechenii infektsiy, svyazannykh s obrazovaniyem bioplenok // Vrach. 2013. № 11. S. 33–36 (in Russian)].

RU1609524691

Рентген VS ультразвук: клинический пример диагностики патологии легких пациента паллиативного отделения

К.М.Н. А.М. Щикота¹, К.М.Н. А.А. Ялымов¹, А.В. Густова²

¹ ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

² ГБУЗ «Центр паллиативной медицины» ДЗ Москвы

РЕЗЮМЕ

Метод ультразвуковой диагностики в последние годы широко используется для визуализации плеврального выпота с оценкой возможности торакцентеза, субплеврально расположенных безвоздушных участков легочной ткани, диагностики пневмоторакса. Рассмотрен клинический пример применения диагностического ультразвука при патологии легких и плевры пациента отделения паллиативной медицинской помощи с некурабельным генерализованным онкологическим заболеванием (центральный рак правого легкого), осложненным развитием пневмоторакса и эмфиземы плевры, со скудной клинико-лабораторной симптоматикой развившихся осложнений. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки был диагностирован только правосторонний гидропневмоторакс. Ультразвуковое обследование позволило определить приблизительные объемы жидкости и воздуха в правой плевральной полости, характер жидкости (воспалительный), оценить состояние ткани правого легкого (тотальный ателектаз с участками абсцедирования), выявить небольшое рентген-негативное количество жидкости в левой плевральной полости. В конкретном клиническом случае возможности ультразвукового исследования оказались выше возможностей традиционного метода исследования легких – рентгенологического. Полученная при обследовании информация имела важное клиническое значение в отношении дальнейшей тактики ведения пациента. Таким образом, знание особенностей применения диагностического ультразвука расширяет возможности обследования пациентов с патологией плевры и легких.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, плевральный выпот, аденокарцинома, пиопневмоторакс, ателектаз легкого.

Для цитирования: Шчикота А.М., Ялымов А.А., Густова А.В. Рентген VS ультразвук: клинический пример диагностики патологии легких пациента паллиативного отделения // ПМЖ. 2016. № 16. С. 1093–1096.

ABSTRACT

X-ray vs. ultrasound: diagnosis of lung disorder in a palliative care unit patient (case study)

Shchikota A.M.¹, Yalymov A.A.¹, Gustova A.V.²

¹ A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University

² Center of Palliative Medicine, Moscow

In recent years, ultrasound diagnostics is widely used in clinical practice to visualize pleural effusion and to perform thoracentesis, to identify sub-pleural airless lung tissue, and to diagnose pneumothorax. The paper describes palliative care unit patient with incurable generalized oncology (right-sided central lung cancer) complicated by pneumothorax and pleural empyema. The complications which had poor clinical and laboratory manifestations were diagnosed by ultrasound. Chest X-ray identified right-sided hydropneumothorax only. In contrast, by ultrasound, estimated fluid and air volumes in the right pleural cavity, fluid nature (inflammatory), and right lung tissue (total atelectasis with abscesses) were assessed as well as small (X-ray negative) amount of fluid in the left pleural cavity was revealed. In this case, ultrasound was superior to X-ray in terms of diagnostic value in patients with lung diseases. These findings were important to determine further management strategy. Hence, ultrasound advances diagnostic possibilities in pleural and pulmonary pathologies.

Key words: ultrasound diagnostics, pleural effusion, adenocarcinoma, pyopneumothorax, pulmonary atelectasis.

For citation: Shchikota A.M., Yalymov A.A., Gustova A.V. X-ray vs. ultrasound: diagnosis of lung disorder in a palliative care unit patient (case study) // P.M.J. 2016. № 16. P. 1093–1096.

Введение

Возможности ультразвукового метода диагностики применительно к патологии плевральных полостей и субплевральных отделов легких в последние годы были в значительной степени пересмотрены и расширены. Не конкурируя с рентгенологическим исследованием и тем более мультиспиральной компьютерной томографией, ультразвук (УЗ) тем не менее постепенно занимает свою прочную нишу в данном сегменте диагностики, в некоторых аспектах будучи сравнимым с двумя вышеуказанными «классическими» методиками по специфичности и чувствительности (С. Tobin, Y.C. Lee, 2014). К преимуществам диагностического УЗ относят сравнительную дешевизну, отсутствие вредного влияния на организм пациента, портативность, быстроту, возможность неоднократного динамического мониторинга. Наиболее испытанным приемом в практике применения УЗ при легочной патологии является оценка количества плеврального выпота с возможной навигацией торакоцентеза и динамическим исследованием после манипуляции. В последние годы метод стал применяться для выявления безвоздушных субплевральных участков легкого с предположительной оценкой их характера: воспалительного, неопластического, компрессионного, обтурационного (Д.В. Сафонов, Б.Е. Шахов, 2011). Относительно новым применением метода является возможность быстрой и точной диагностики наличия и приблизительного объема пневмоторакса (The BLUE Protocol, D. Lichtenstein, G. Mezière, 2008). Приведенный нами клинический пример интересен прежде всего тем, что объединил в себе сразу несколько аспектов применения УЗ-диагностики при патологии легких.

Клинический пример. Пациент М., 53 года, с морфологически верифицированным центральным раком правого легкого госпитализирован в отделение паллиативной помощи с жалобами на одышку, общую слабость, ноющие боли в грудной клетке до 3–4-х баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), эпизоды повышения температуры тела до субфебрильных цифр.

Ис анамнеза: имеет длительный стаж табакокурения; в августе – октябре 2014 г. был комплексно обследован в многопрофильном стационаре по поводу эпизодов кровохарканья и увеличения левого надключичного лимфоузла. При обследовании: гистологическое исследование биопта-

та надключичного лимфоузла – метастаз злокачественной эпителиальной опухоли (аденокарцинома). Диагноз при выписке: периферический рак верхней доли правого легкого, метастаз в надключичные лимфоузлы слева. С учетом распространенности процесса хирургическое лечение не проводилось, было выполнено 9 курсов химиотерапии. С октября 2015 г. отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания одышки, правостороннего экссудативного плеврита. Торакоцентез ранее не выполнялся.

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы бледные. Периферических отеков нет. При аускультации: над правым легким дыхание не проводится, тупой перкуторный звук над всей поверхностью. Над левым легким – везикулярное ослабленное дыхание, без хрипов. Частота дыхательных движений – 22 в минуту. Ритм сердца правильный. Частота сердечных сокращений – 86 в минуту. Артериальное давление (правая рука) – 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, пальпация безболезненна.

Лабораторное обследование: общий анализ крови: гемоглобин 67 г/л, эритроциты – $2,45 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 654×10^9 /л, лейкоциты – $5,7 \times 10^9$ /л (миелоциты – 2%, метамиелоциты – 2%, палочкоядерные нейтрофилы – 17%, сегментоядерные нейтрофилы – 62%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 11%, моноциты – 5%), СОЭ – 130 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 63 г/л, креатинин – 82 мкмоль/л, общий билирубин – 16 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза – 28 Ед/л, аспаратаминотрансфераза – 21 Ед/л, сывороточное железо – 3,8 мкмоль/л, калий – 4,8 ммоль/л.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1020, pH – 6,5, белок – 0,421 г/л, лейкоциты – 15–20 в поле зрения, эритроциты – 3–5 в поле зрения.

Электрокардиография: ритм синусовый, правильный, частота сердечных сокращений – 86 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца.

Рентгенография органов грудной клетки: картина правостороннего гидропневмоторакса с уровнем жидкости до I ребра, смещением тени средостения влево (рис. 1).

УЗИ плевральных полостей и прилегающих отделов легкого: в правой плевральной полости лоцируется большое количество (не менее 2 л) жидкости, выражено неоднород-

ной, с пузырьками воздуха, мелкодисперсным компонентом и крупными перемещающимися хлопьями взвеси (рис. 2).

В проекции надключичной области (при сидячем положении пациента) в плевральной полости лоцируется тонкая полоска воздуха, с характерным симптомом «штрих-кода» в М-режиме (рис. 3).

Левое легкое безвоздушно, лоцируется в области корня в коллабированном состоянии (рис. 4), размером около 104 x 70 мм, выражено неоднородной структуры, средней эхогенности с несколькими мелкими округлыми жидкостными (анэхогенными) включениями диаметром до 15 мм (абсцессы без признаков дренирования через бронх – рис. 5) и 3–4 воздушными полостями диаметром до 20 мм (дренированные через бронхи абсцессы – рис. 6). На висцеральной плевре – множественные фиксированные пузырьки воздуха.



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента: субтотальный правосторонний гидропневмоторакс, смещение тени средостения влево



Рис. 2. УЗ-сканограмма: неоднородный выпот (гной) с пузырьками воздуха в правой плевральной полости, безвоздушное правое легкое неоднородной структуры

В левой плевральной полости определяется анэхогенный выпот в незначительном количестве в пределах плеврального синуса, задний край левого легкого – без зон депневматизации (рис. 7).

Заключение по УЗИ: УЗ-картина пиопневмоторакса справа: значительное количество (не менее 2 л) выражено неоднородного выпота (вероятно, гной), небольшое количество свободного воздуха в плевральной полости. Тотальный ателектаз правого легкого с воспалительной инфильтрацией и участками абсцедирования (как с признаками, так и без признаков дренирования). Незначительный выпот в левом плевральном синусе.

Пациенту был выполнен правосторонний торакоцентез, плевральная полость дренирована катетером по Бюлау. Эвакуировано суммарно около 2500 мл жидкости гнойно-

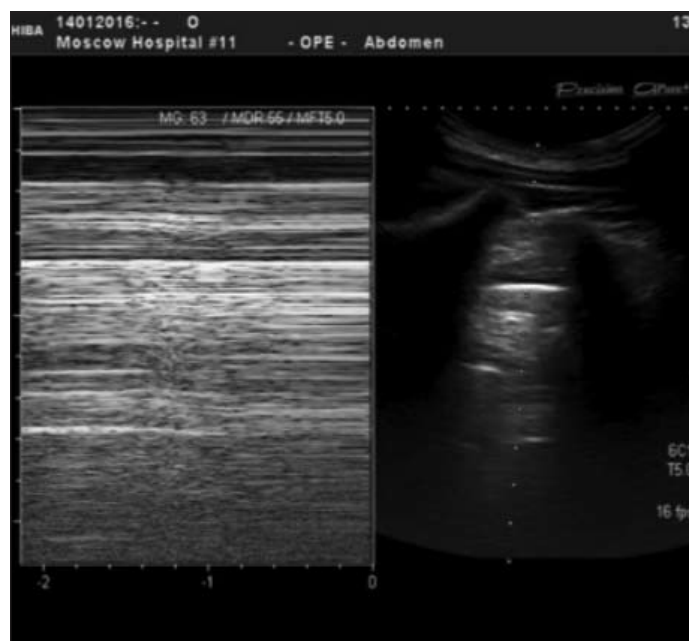


Рис. 3. УЗ-сканограмма: свободный воздух в верхних отделах правой плевральной полости – гиперэхогенная полоса с артефактами реверберации за ней, симптом «bar-code» в М-режиме (слева)

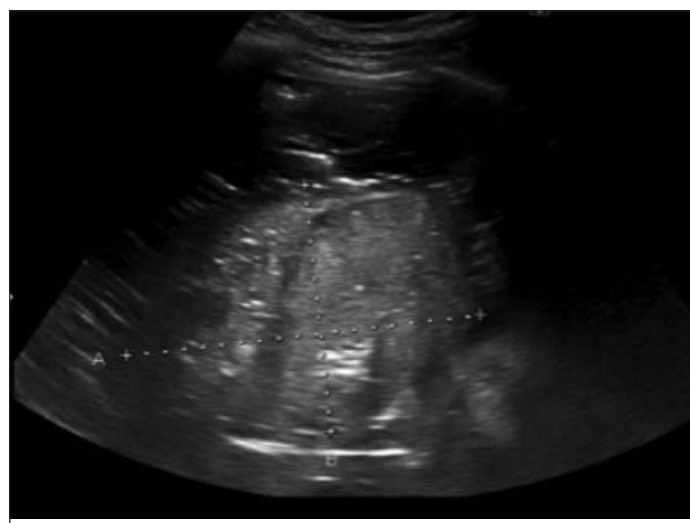


Рис. 4. УЗ-сканограмма: полностью коллабированное безвоздушное правое легкое (в курсорах)

го характера (рис. 8). Пациент продолжил лечение в специализированном отделении стационара.

Заключение

Приведенный пример не является типичным, но наглядно иллюстрирует широкие возможности диагностического УЗ, в конкретной клинической ситуации имевшего преимущество перед рентгенологическим исследованием: если по данным рентгена грудной клетки подтвержден факт наличия большого количества жидкости и наличия воздуха в правой плевральной полости, то УЗИ позволило оценить характер жидкости и предположить

ее гнойно-воспалительный генез, а также определить приблизительное количество воздуха и оценить состояние ткани легкого. То, что для рентгенологического исследования явилось препятствием для оценки структуры правого легкого (большое количество жидкости в плевральной полости), для УЗ, напротив, послужило звукопроводящей средой, с возможностью детальной визуализации безвоздушных участков. Также можно отметить высокую чувствительность УЗ-метода при диагностике малых плевральных выпотов: было выявлено небольшое количество жидкости в левой плевральной полости, не определяемое на рентгене.

Не желая дискредитировать рентгенологический метод исследования, по-прежнему остающийся одним из основных для бронхолегочной системы, мы хотели бы акцентировать внимание на способности диагностического УЗ визуализировать патологическую картину легких и плевры, недоступную для других методов исследования, делая диагностический процесс более комплексным.

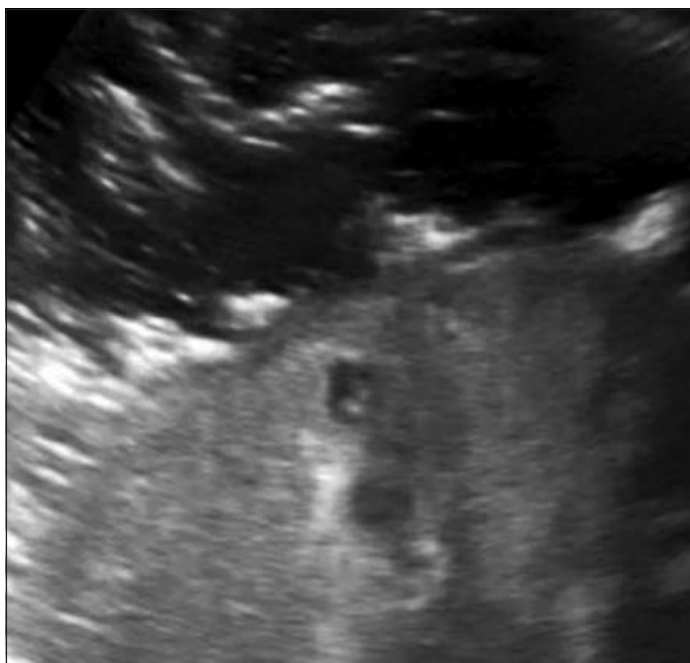


Рис. 5. УЗ-сканограмма: мелкие анэхогенные (жидкостные) полости в безвоздушном правом легком – абсцессы без дренирования через бронх



Рис. 6. УЗ-сканограмма: полости в безвоздушной ткани правого легкого, заполненные воздухом – дренированные через бронх абсцессы. Через безвоздушное правое легкое видны магистральные сосуды корня



Рис. 7. УЗ-сканограмма: минимальное рентген-негативное количество анэхогенной жидкости в левом плевральном синусе

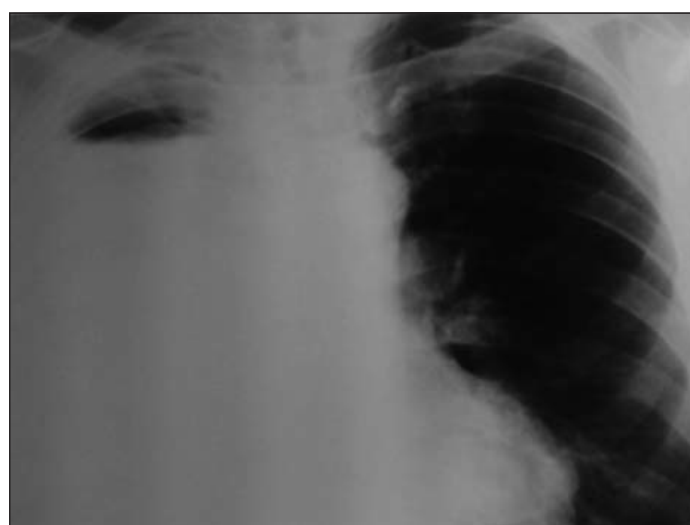


Рис. 8. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента после торакоцентеза: сохраняется картина правостороннего гидропневмоторакса, отмечается транспозиция тени средостения вправо

НЕ ДАЙТЕ КАШЛЮ РАЗЫГРАТЬСЯ!



сироп для детей

SANDOZ A Novartis Division

Реклама

Рег. номер ЛП-002668: МНН: ацетилцистеин (acetylcysteine) ЗАО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д.72, корп.3, тел.: (495) 660-75-09 www.sandoz.ru

Препарат АЦЦ® применяется при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты.

Кашель является одним из симптомов таких заболеваний.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: АЦЦ® сироп 20 мг/мл

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ацетилцистеин (acetylcysteine)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты: острые и хронические бронхиты, обструктивный бронхит, трахеит, ларинготрахеит, пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиолиты, муковисцидоз. Острые и хронические синуситы, воспаления среднего уха (средний отит).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ацетилцистеину или другим компонентам препарата, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность и период лактации, кровохарканье, легочное кровотечение, детский возраст до 2 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, бронхиальная астма, печеночная и/или почечная недостаточность, непереносимость гистамина (следует избегать длительного приема препарата), варикозное расширение вен пищевода, заболевания надпочечников, артериальная гипертензия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Пациентам, соблюдающим диету, направленную на ограничение потребления натрия, необходимо учитывать, что 1 мл сиропа содержит 41,02 мг натрия. При применении ацетилцистеина очень редко сообщалось о случаях развития тяжелых аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла. Возможны взаимодействия с другими средствами (см. соответствующий раздел инструкции).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Нечасто (>1/1000, <1/100) наблюдаются кожный зуд, сыпь, экзантема, крапивница, ангионевротический отек, снижение артериального давления, тахикардия; стоматит, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, шум в ушах.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

RU1608515482

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии

Профессор М.А. Гуревич, Е.В. Долгова, Н.А. Кузьменко

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время в развитых странах хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) выходит на 3-е место среди причин наступления смерти, уступая ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ). Сочетание ХОБЛ и ИБС регистрируется, по разным данным, у 7–38% больных с коронарной патологией. Установлено, что АГ зарегистрирована у 34% обследованных больных ХОБЛ. В статье рассматриваются основные патогенетические механизмы развития, диагностики и прогноз ХОБЛ. Особое внимание уделяется патогенезу развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сопутствующей ХОБЛ. Представлено лечение сердечно-сосудистой патологии с акцентом на препараты, положительно влияющие на течение ХОБЛ. К таким препаратам относятся селективные бета-адреноблокаторы, диуретики, антагонисты кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, нитраты, нитратоподобные вещества и метаболитические препараты. Известно, что при ХОБЛ развивается системное воспаление с выработкой цитокинов и свободных радикалов. На предотвращение свободнорадикального окисления направлена метаболитическая терапия, примером которой в данной статье является препарат Тиотриазолин. Тиотриазолин – антигипоксант, который влияет на энергетические процессы в миокарде, поддерживая его метаболизм в условиях гипоксии, что является патогенетически обоснованным показанием к применению у пациентов с сочетанием ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, Тиотриазолин.

Для цитирования: Гуревич М.А., Долгова Е.В., Кузьменко Н.А. Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии // РМЖ. 2016. № 16. С. 1098–1102.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension and coronary artery disease: features of pathogenesis, clinical picture and management
Gurevich M.A., Dolgova E.V., Kuzmenko N.A.

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

Currently chronic obstructive pulmonary disease (COPD) takes the 3d place among causes of death in developed countries, behind coronary artery disease (CAD) and arterial hypertension (AH). Comorbidity of COPD and CAD is registered in 7–38% of patients. AH is observed in 34% of patients with COPD. The paper addresses basic pathogenetic mechanisms of COPD development, its diagnosis and prognosis. Special attention is paid to pathogenesis of cardiovascular diseases' (CVD) development in patients with COPD. CVD treatment is discussed with emphasis on drugs positively influencing COPD course. These medications include selective beta-blockers, diuretics, calcium channel antagonists, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, nitrates, nitrate-like substances and metabolic drugs. It is established that patients with COPD develop systemic inflammation with cytokines and free radicals release. Metabolic therapy is directed to prevention of free radical oxidation. Thiotriazoline is an example of pathogenetic metabolic therapy, an antihypoxant, influencing energetic processes in myocardium, maintaining its metabolism under hypoxic conditions. It is indicated for patients with COPD and CVD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease, hypertension, arterial hypertension, coronary artery disease, Thiotriazoline.

For citation: Gurevich M.A., Dolgova E.V., Kuzmenko N.A. Chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension and coronary artery disease: features of pathogenesis, clinical picture and management // RMJ. 2016. № 16. P. 1098–1102.

В настоящее время в развитых странах хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) выходит на 3-е место среди причин наступления смерти, уступая ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [1]. Сочетание ХОБЛ и ИБС регистрируется, по разным данным, у 7–38% больных с коронарной патологией [2]. Установлено, что АГ зарегистрирована у 34% обследованных больных

ХОБЛ [3]. АГ развивалась на фоне заболеваний легких в среднем через 11 лет, в 12,5% случаев АГ предшествует развитию легочной патологии. Распространенность ХОБЛ у больных АГ составляет 28%.

Главным **патогенетическим механизмом ХОБЛ** является аномальная воспалительная реакция дыхательных путей на некоторые вдыхаемые частицы и газы, характеризующаяся постоянно прогрессирующими процессами об-

струкции (от функциональных до стойких морфологических) на различных уровнях бронхиального дерева (нарушение вентиляции), деструкцией паренхимы (нарушение газообмена), что приводит к ремоделированию легочных сосудов и сердца. Клинические проявления данного состояния выражаются в дыхательной недостаточности, легочной гипертензии с развитием легочного сердца и легочно-сердечной недостаточности [4].

Одним из пусковых механизмов развития ХОБЛ является систематическое вдыхание раздражителей (главным образом, табачного дыма, реже – загрязненного атмосферного воздуха или в связи с профессиональными вредностями) у генетически предрасположенных лиц [5]. Действие раздражителей ведет к развитию аномального воспалительного процесса в мелких бронхах, сопровождающегося инфильтрацией стенок альвеол альвеолярными макрофагами, Т-лимфоцитами, нейтрофилами что приводит к развитию фиброза стенок с последующим их сужением. Развиваются метаплазия эпителия с гибелью его ресничек, гипертрофия подслизистых желез, нарушение дренажной функции, увеличение продукции слизи, появляется мокрота [6]. Все это в совокупности приводит к развитию обструкции мелких бронхов, что является главным патогенетическим звеном, определяющим запуск каскада реакций.

Разрушение нейтрофилов способствует дисбалансу в антипротеолитической системе, увеличению протеолитических ферментов, что ведет к аутолизу межальвеолярных перегородок и разрушению эластического каркаса легких, с последующим развитием эмфиземы и дыхательной недостаточности. Уже на ранних стадиях ХОБЛ развивается системное воспаление, цитокины и свободные радикалы начинают вырабатываться и в сердечно-сосудистой системе [7].

Свободнорадикальное окисление (СРО) происходит в любых органах и тканях. Нарушение баланса СРО в пользу оксидантов приводит к развитию окислительного (оксидативного) стресса, выражающегося в избыточной продукции свободных радикалов при недостатке антиоксидантной защиты. Это вызывает гипоксию, повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, выброс катехоламинов (главным образом, норадреналина), повышенную продукцию ангиотензина II. Катехоламины способствуют усугублению бронхообструкции, а ангиотензин II оказывает мощный вазоконстрикторный эффект. Одновременно повышается способность эндотелия синтезировать эндогенные релаксирующие факторы – простагландин E₂, простациклины и оксид азота (NO).

Влияние NO на гладкомышечные клетки связано с его эндотелиальной изоформой, обладающей вазодилатирующим действием. При прогрессирующем течении ХОБЛ происходит компенсаторная выработка эндотелиального NO, направленная на устранение вазоконстрикции в бронхах и сосудах сердца. По мере прогрессирования заболевания возникает дефицит эндотелиального NO, приводящий к дисфункции эндотелия и компенсаторному повышению продукции макрофагальной изоформы NO, не обладающей дилатирующими свойствами. Высокие концентрации NO оказывают прямое токсическое действие на миокард, легочную ткань и приводят к ремоделированию сосудов. Ремоделирование сосудов ведет к морфофункциональным изменениям в правом желудочке, росту периферического сопротивления малого круга кровообра-

щения, повышению нагрузки на правый желудочек. Далее происходит увеличение массы миокарда правого желудочка, гипертрофируется межпредсердная перегородка, повышается давление в легочной артерии, наступает систолическая дисфункция правого желудочка. В дальнейшем происходит вовлечение левых отделов сердца с развитием диастолической, а затем и систолической дисфункции левого желудочка, в результате развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [7].

Дисфункция эндотелия и ремоделирование сосудов неуклонно прогрессируют даже при стабильном течении ХОБЛ, способствуя развитию и прогрессированию коронарной патологии, в частности аритмий.

АГ и ХОБЛ – гетерогенные заболевания. Основные патогенетические компоненты развития и прогрессирования АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ: неспецифическое воспаление, артериальная гипоксемия и гиперкапния, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатoadrenalовая система (САС), колебания внутригрудного давления вследствие бронхиальной обструкции, нарушение гемодинамики в малом круге, микроциркуляторные и гемореологические нарушения.

Диагностика ХОБЛ на ранних стадиях затруднена. В определенной мере помогает спирография – маркер ХОБЛ, постбронходилатационное отношение объема форсированного выдоха за одну секунду к форсированной жизненной емкости легких: ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70%. Показатель ОФВ₁ свидетельствует о степени нарушения бронхиальной проходимости, и его величина менее 50% косвенно отражает степень гипоксии/гиперкапнии, являющейся существенным фактором формирования легочного компонента АГ.

При лечении АГ у пациентов с ХОБЛ целесообразно назначение препаратов, не только снижающих артериальное давление (АД), но и не влияющих отрицательно на ХОБЛ; желательно использование средств, положительно влияющих на общие патогенетические механизмы формирования ХОБЛ и АГ. Ряд препаратов, снижающих АД, могут вызывать побочные эффекты у больных ХОБЛ: β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), используемые по поводу АГ и ИБС, могут ухудшать течение ХОБЛ – усиливать одышку, кашель, вызывать и усиливать бронхообструкцию. А ряд препаратов, назначаемых по поводу ХОБЛ (глюкокортикостероиды, бронходилататоры), через стимуляцию адренорецепторов отрицательно влияют на течение сердечно-сосудистой патологии, вызывая аритмию и повышение АД.

В программе GOLD (Global Initiative for chronic obstructive lung disease – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ, пересмотр 2011 г.) зафиксировано, что «лечение ХОБЛ у пациентов с АГ должно проводиться как обычно, поскольку нет прямых доказательств того, что ХОБЛ следует лечить иначе при наличии АГ» [8].

Лечение таких пациентов должно учитывать:

- адекватный контроль АД в ночные и ранние утренние часы, необходимо основываться на выявленных нарушениях суточного ритма у данной когорты больных;
- отсутствие признаков, ухудшающих бронхиальную проходимость, бронхореактивность и усиливающих гипоксемию;
- совместимость препаратов с основными средствами лечения ХОБЛ;

- отсутствие воздействия на фармакодинамику гипотензивных препаратов в условиях гипоксии;
- отсутствие клинически выраженного гипокалиемического эффекта и прокашлевого действия;
- положительное воздействие на гемодинамику малого круга кровообращения;
- выраженные кардио- и вазопротективные эффекты;
- уменьшение гипертензии в малом круге кровообращения;
- снижение агрегации тромбоцитов;
- позитивное влияние на эндотелий.

При использовании антигипертензивных препаратов (АГП) необходимо учитывать наличие у пациента факторов риска: других сопутствующих состояний и заболеваний, в частности метаболического синдрома, сахарного диабета, нефропатии, при которых следует назначать или ограничивать использование АГП разных классов. Следует также учитывать взаимодействие назначаемых АГП с другими используемыми средствами.

Надо не забывать, что у ряда пациентов с ХОБЛ и умеренной непродолжительной АГ уменьшение или устранение вентиляционных нарушений легких может способствовать нормализации АД.

В ведении пациентов с ХОБЛ, сочетающейся с АГ, необходимы профилактические меры, направленные на предупреждение обострений и прогрессирования заболеваний. Немедикаментозные методы терапии – отказ от курения, снижение массы тела, низкокалорийная диета, ограничение поваренной соли, аэробные физические нагрузки – способствуют успешному лечению таких больных.

Прогрессирующее течение АГ и ХОБЛ основано на ряде совместных патологических признаков: изменении реологии крови с расстройством микроциркуляции; гемодинамических и вентиляционных нарушениях, способствующих тканевой гипоксии; эндотелиальной дисфункции; гиперактивации РААС, САС. Гиперсимпатикотония, связанная с нарушениями функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы, приводит к увеличению секреции альдостерона, стимулирующего развитие фиброза в миокарде, сосудах, легких, почках [9].

В таких условиях запускается один из важнейших патогенетических механизмов – гиперактивация симпатoadrenalовой системы, которая контролирует почечную функцию и играет существенную роль в формировании и прогрессировании хронической болезни почек. Хорошо известны особенности поражения почек при АГ. При ХОБЛ наблюдается уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), изменения канальцевой реабсорбции, развивается значительная микроальбуминурия [10]. При комбинации ХОБЛ и АГ последняя играет существенную роль в формировании гломерулосклероза с нарушением функции почек.

При лечении АГ у больных ХОБЛ показано использование препаратов, не только обладающих гипотензивным эффектом, но и совместимых с основными средствами лечения бронхообструктивных заболеваний, не имеющих негативного действия на бронхиальную проходимость, оказывающих положительное влияние на структурно-функциональное состояние миокарда и сосудистой стенки.

Учащение возникновения АГ у больных ХОБЛ коррелирует с нарастанием легочной гипертензии. Это, по-види-

мому, связано с тем, что развитие АГ и легочной гипертензии при ХОБЛ имеют общие патогенетические механизмы. Наличие АГ провоцирует более раннее развитие изменений правого и левого желудочков, способствует развитию сердечной недостаточности, утяжелению ее течения.

Прогноз ХОБЛ нередко определяется внелегочными проявлениями заболевания, особенно сердечно-сосудистой патологией. Эта позиция нашла широкое отражение в программе GOLD (пересмотр 2011 г.).

У пациентов с легким и среднетяжелым течением ХОБЛ снижение ОФВ₁ на каждые 10% приводит к снижению риска сердечно-сосудистой патологии на 28%, других событий – на 20%. Показатель ОФВ₁ – чрезвычайно важный фактор прогнозирования сердечно-сосудистой смертности [11].

Комбинацию ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии следует трактовать не только как сочетание этих заболеваний, но и, с точки зрения причин развития основных сердечно-сосудистых событий – АГ и ИБС, как результат системного воспаления при ХОБЛ.

Материалы исследования С.И. Овчаренко (2013) показали, что АГ у большинства пациентов предшествовала возникновению ХОБЛ. Однако по мере прогрессирования бронхообструктивного синдрома выявлялось нарастание АД, что указывает на зависимость появления и нарастания степени АГ от бронхиальной обструкции [12].

Наличие у пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ значительно увеличивает общий сердечно-сосудистый риск, поэтому больные с данной сочетанной патологией должны быть отнесены к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Течение АГ у пациентов с ХОБЛ имеет некоторые особенности:

- нарушение суточного профиля АД с недостаточным снижением (нондиппер) и повышением (найтпикер) в ночные часы;
- более значительное повышение диастолического АД ночью и повышение нагрузки давлением ночью;
- основные изменения в течении АГ относятся преимущественно к ночному периоду: нарушение суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы, более значительное повышение диастолического АД и увеличение индекса времени подъема АД в ночное время суток;
- повышение вариабельности АД [13].

Следовательно, необходимо усиливать гипотензивную терапию в вечерние и ночные часы. Распознавание механизмов развития АГ у пациентов с ХОБЛ необходимо для построения программы лечения АГ у данного контингента больных.

Терапевтические подходы к **лечению пациентов с ИБС в сочетании с ХОБЛ** за последние годы изменились. На основании рандомизированных клинических исследований и накопленного клинического опыта селективные β-адреноблокаторы и антагонисты кальциевых каналов являются препаратами выбора при сочетании ХОБЛ и ИБС. Закономерно встает вопрос об общности течения ХОБЛ и коронарной патологии, сходных патогенетических механизмах их развития, необходимости современного представления о рациональной медикаментозной терапии их сочетания [12].

В заключение рассмотрим некоторые принципы антигипертензивной и антиангинальной терапии у больных

ХОБЛ. Позволим себе остановиться на данных литературы и собственных представлениях об интересующей проблеме.

В случае использования **β -адреноблокаторов** пациентами с ИБС, ХСН в сочетании с ХОБЛ предпочтение отдается селективным β -адреноблокаторам. При их применении польза относительно ИБС и ХСН значительно превышает риск относительно тяжелой ХОБЛ [14].

Нередко у практикующих врачей отношение к β -адреноблокаторам при лечении пациентов с ХОБЛ резко отрицательное. Это обусловлено их потенциальной возможностью ухудшать бронхиальную проходимость. Свойства некоторых препаратов из представителей класса селективных β -адреноблокаторов, таких как небиволол, позитивно воздействуют на течение ХОБЛ при лечении ИБС.

Полезные эффекты небиволола связаны, по-видимому, с положительным влиянием его на функцию эндотелия, реализующимся через выделение NO эндотелиоцитами. Уменьшение выраженности процессов перекисного окисления под влиянием небиволола также представляется перспективным [15, 16].

У пациентов с ХОБЛ, ИБС, АГ и нарушениями сердечного ритма использование ингаляционных β_2 -агонистов адренорецепторов должно проводиться с осторожностью, наиболее безопасным считается использование ингаляционных глюкокортикостероидов.

Применение **диуретиков** показано при выраженном отеке, который может наблюдаться при ХСН на фоне легочной недостаточности, обусловленной ХОБЛ. Диуретики уменьшают сосудистое ремоделирование в системе легочной артерии. Следует учитывать, что диуретики способны вызывать гипокалиемию, которая усиливается на фоне использования ингаляционных глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов.

Препаратами выбора в лечении АГ и ХОБЛ считаются **антагонисты кальция** (АК). АК способны расширять артерии большого круга и оказывать дилатирующее воздействие на сосуды малого круга кровообращения, обладая свойствами бронходилататоров, они снижают легочную гипертензию. Среди АК следует отметить амлодипин – один из наиболее изученных с позиций доказательной медицины препаратов.

Тем не менее имеются данные о том, что отдельные АК могут ухудшать нормальное соотношение перфузии и вентилиции, усугубляя гипоксию. При постоянном приеме АК рекомендуется мониторинг сатурации кислорода.

У больных ХОБЛ определяется повышение активности РААС. Показана взаимосвязь между повышением уровня ангиотензинпревращающего фермента и увеличением частоты развития поражений органов-мишеней – гипертрофии миокарда левого желудочка, поражения сосудов глаз, развития нефроангиосклероза. Это указывает на значительную роль РААС в поражении органов-мишеней у пациентов с АГ и ХОБЛ: в этой связи патогенетически оправдано использование ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА).

ИАПФ могут вызывать сухой кашель. Более 10% всех побочных эффектов, зафиксированных при приеме ИАПФ, это проявление бронхоспазма. Однако следует учитывать, что у пациентов с ХОБЛ применение ИАПФ обладает также позитивным действием, нивелируя гипокалиемический эффект β_2 -агонистов.

БРА предпочтительны для терапии АГ при ХОБЛ. Это обусловлено тем, что при использовании БРА не возникает сухого кашля. БРА препятствуют развитию метахолин-индуцированного бронхоспазма, ослабляют выраженность бронхообструкции.

При сочетании ХОБЛ и стенокардии возможно применение нитроглицерина (желательно в форме спрея), изосорбида динитрата и изосорбида-5-моонитрата в обычных дозах; никорандила – активатора калиевых каналов, обладающего одновременно свойствами органических нитратов [17].

У больных с противопоказанием к β -адреноблокаторам или из-за побочных эффектов возможно применение ингибиторов If-каналов клеток синусового узла (ивабрадин) [18].

Из **препаратов метаболического действия** показано использование Тиотриазолина – антигипоксанта, который влияет на энергетические процессы в миокарде, поддерживая его метаболизм в условиях гипоксии. Препарат уменьшает чувствительность миокарда к катехоламинам, предупреждает прогрессивное подавление сократительной функции сердца, уменьшает зону ишемии, способствует улучшению реологических свойств крови и активизирует фибринолитическую систему, т. е. имеет патогенетически обоснованные показания к применению у пациентов с сочетанием ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии.

Также может быть использован миокардиальный цитопротектор – триметазидин, который усиливает действие других антиангинальных препаратов.

Таким образом, анализируя патогенетические звенья течения ХОБЛ как системного заболевания с частым развитием коронарной патологии, приходим к выводу о необходимости рассматривать ХОБЛ как один из этиопатогенетических и прогностически неблагоприятных факторов развития ИБС. А частое сочетание ХОБЛ и АГ является не только результатом поливалентной патологии, но и свидетельством патогенетической взаимообусловленности этих заболеваний. ▲

Литература

1. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Accessed 2010. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>
2. Шилов А.М., Тарасенко О.Ф., Осия А.О. Особенности лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ // Лечащий врач. 2009. № 7. С. 44–48 [Shilov A.M., Tarasenko O.F., Osiya A.O. Osobennosti lecheniya IBS v sochetanii s KHOBL // Lechashchiy vrach. 2009. № 7. С. 44–48 (in Russian)].
3. Ратова Л.Г., Зыков К.А., Долгушева Ю.А., Агапова О.Ю., Назаров Б.М., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и бронхообструктивная патология – особенности клинической картины // Системные гипертензии. 2012. Т. 9. № 1. С. 54–59 [Ratova L.G., Zыkov K.A., Dolgusheva Yu.A., Agapova O.Yu., Nazarov B.M., Chazova I.Ye. Arterial'naya gipertoniya i bronkhoobstruktivnaya patologiya – osobennosti klinicheskoy kartiny // Sistemnyye gipertenzii. 2012. Т. 9. № 1. С. 54–59 (in Russian)].
4. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: новое о патогенетических механизмах. Современные технологии в медицине. 2011. Выпуск № 1. С. 112–116 [Grigor'yeva N.Yu., Kuznetsov A.N., Sharabrin Ye.G. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh: novoye o patogeneticheskikh mekhanizmax. Sovremennyye tekhnologii v meditsine. 2011. Vypusk № 1. С. 112–116 (in Russian)].
5. Шляхов У.И. Хроническая обструктивная болезнь легких // Пульмонология, избранные вопросы. 2001. № 2. С. 1–9 [Shlyakhov U. I. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh // Pul'monologiya, izbrannyye voprosy. 2001. № 2. С. 1–9 (in Russian)].
6. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease // N Engl J Med. 2004. Vol. 350. P. 2645–2653.
7. Кузнецов А.Н., Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г. Роль свободнорадикального окисления и эндотелиальной дисфункции в возникновении и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив. 2011. № 3. С. 74–78 [Kuznetsov A.N., Grigor'yeva N.Yu., Sharabrin Ye.G. Rol' svobodnoradikal'nogo oksleniya i endotelial'noy disfunktsii v vozniknovenii i progressirovaniy khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh // Terapevticheskiy arkhiv. 2011. № 3. С. 74–78 (in Russian)].

8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2011. www.goldcopd.org/.

9. Барсуков А.В., Таланцева М.С., Коровин А.Е. и др. Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной патологии легких // КардиоСоматика. 2012. № 4. С. 12–17. [Barsukov A.V., Talantseva M.S., Korovin A.Ye. i dr. Problema sochetannogo techeniya essentsial'noy gipertenzii i khronicheskoy obstruktivnoy patologii legkikh // KardioSomatika. 2012. № 4. S. 12–17 (in Russian)].

10. Черняховская Н.Е., Федорова В.Г., Андреев Т.А. и др. Системная патология при хронической обструктивной болезни легких. М., 2005. [Chernyakhovskaya N.Ye., Fedorova V.G., Andreyev T.A. i dr. Sistemnaya patologiya pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. M., 2005. (in Russian)].

11. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality // Proc Am Thorac Soc. 2005. Vol. 2 (1). P. 8–1.

12. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н. Ведение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией // Consilium medicum. 2013. № 11. С. 33–37 [Ovcharenko S.I., Nersisyan Z.N. Vedeniye patsiyentov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh v sochetanii s arterial'noy gipertoniei // Consilium medicum. 2013. № 11. S. 33–37 (in Russian)].

13. Адашева Т.В., Федорова И.В., Задонченко В.С. и др. Клинико-функциональные характеристики артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сердце. 2009. № 6. С. 345–351 [Adasheva T.V., Fedorova I.V., Zadionchenko V.S. i dr. Kliniko-funktsional'nyye kharakteristiki arterial'noy gipertonii u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh // Serdtse. 2009. № 6. S. 345–351 (in Russian)].

14. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Селективные β -адреноблокаторы (небиволол и метопролол сукцинат) в терапии больных артериальной гипертензией и/или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным син-

дромом: оценка эффективности и безопасности // Пульмонология. 2008. № 3. С. 28–34 [Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Makolkin V.I. Selektivnyye β -adrenoblokatory (neбиволол i metoprolol suktinat) v terapii bol'nykh arterial'noy gipertoniei i/ili ishemicheskoy boleznyu serdtsa v sochetanii s bronkhoobstruktivnym sindromom: otsenka effektivnosti i bezopasnosti // Pul'monologiya. 2008. № 3. S. 28–34 (in Russian)].

15. Задонченко В.С., Щикота А.М., Погонченкова И.В. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем кардиоселективными β -адреноблокаторами // Русский мед. журнал. 2007. № 4. С. 285–289 [Zadionchenko V.S., Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V. i dr. Korrektsiya endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh khronicheskim legochnym serdtsem kardioselektivnyimi β -adrenoblokatorami // Russkiy med. zhurnal. 2007. № 4. S. 285–289 (in Russian)].

16. Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β -адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Бюллетень СО РАМН. 2003. № 3(109) [Simonova Zh.G., Tarlovskaya Ye.I., Tarlovskiy A.K. Otsenka bezopasnosti primeneniya kardioselektivnogo β -adrenoblokatora neбиволола v kompleksnoy terapii bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa s soputstvuyushchim khronicheskim obstruktivnym bronkhitom. Byulleten' SO RAMN. 2003. № 3(109) (in Russian)].

17. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца // Клиническая медицина. 2005. № 6. С. 72–76 [Karoli N.A., Rebrov A.P. Khronicheskaya obstruktivnaya boleznyu legkikh i ishemicheskaya boleznyu serdtsa // Klin. meditsina. 2005. № 6. S. 72–76 (in Russian)].

18. Хамаева А.А., Белялов Ф.И. и др. Эффективность ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией и коморбидной хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. 2012. № 1. С. 15–19 [Khamayeva A.A., Belyalov F.I. i dr. Effektivnost' ivabradina u patsiyentov so stabil'noy stenokardiei i komorbidnoy khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh // Kardiologiya. 2012. № 1. S. 15–19 (in Russian)].

Особенности бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте

Профессор А.В. Емельянов

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Распространенность бронхиальной астмы (БА) в пожилом и старческом возрасте составляет от 1,8 до 14,5% в популяции. В большинстве случаев заболевание начинается в детстве. У меньшего числа больных (4%) симптомы болезни впервые появляются во второй половине жизни.

БА в преклонном возрасте имеет важные особенности течения, связанные с инволютивными изменениями органов дыхания и морфологическими особенностями самого заболевания. Пожилые пациенты имеют низкое качество жизни, чаще госпитализируются и умирают, чем люди молодого возраста. Трудности диагностики БА обусловлены мультиморбидностью и снижением восприятия больными симптомов болезни. В связи с этим важное значение имеет исследование функции легких с тестом на обратимость обструкции. Гиподиагностика БА является одной из причин ее неадекватного лечения. При ведении больных большую роль играет их обучение, учет сопутствующих заболеваний, лекарственных взаимодействий и побочных эффектов препаратов. В статье приведены причины гиподиагностики БА, наиболее частые причины респираторных симптомов у пожилых пациентов, детально рассматриваются диагностика и лечение БА у пациентов пожилого и старческого возраста. Особое внимание уделяется комбинированным препаратам, повышающим эффективность терапии тяжело протекающей БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, пожилой и старческий возраст, диагностика и лечение пациентов.

Для цитирования: Емельянов А.В. Особенности бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте // РМЖ. 2016. № 16. С. 1102–1107.

ABSTRACT

Features of asthma in elderly patients
Emelyanov A.V.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

The prevalence of bronchial asthma (BA) in elderly and senile patients ranges from 1.8 to 14.5%. In most cases, disease manifestation is observed in childhood. First appearance of symptoms in the second half of life is observed in few patients (4%),

BA in elderly patients has important features associated with involutive changes of respiratory system and morphological features of the disease. Elderly patients have poorer quality of life, are hospitalized and die more often than young people. BA diagnostic difficulties are caused by multimorbidity and decrease of perception of symptoms. So it is important to assess pulmonary function with test for reversibility of obstruction. BA underdiagnosis is one of the reasons

for its inadequate treatment. BA management includes important parts - patients teaching, assessment of comorbidity, drug interactions and side effects. The paper presents reasons for BA underdiagnosis, most common causes of respiratory symptoms in elderly patients, diagnosis and treatment of BA in elderly patients. Special attention is paid to combined preparations, increasing the efficiency of treatment of severe forms.

Key words: bronchial asthma, elderly and senile patients, diagnosis and treatment of patients.

For citation: Emelyanov A.V. Features of asthma in elderly patients // RMJ. 2016. № 16. P. 1102–1107.

Введение

В различных странах мира около 300 млн людей страдают бронхиальной астмой (БА) [1]. Ее распространенность в пожилом (65–74 года) и старческом (75 лет и старше) возрасте составляет от 1,8 до 14,5% в популяции [2–5]. По нашим данным, в Санкт-Петербурге этим заболеванием страдают 4,2% мужчин и 7,8% женщин старше 60 лет [6]. В большинстве случаев БА начинается в детском или молодом возрасте (ранняя астма). Ее проявления могут сохраняться у пожилых или исчезать. У меньшего числа больных симптомы болезни появляются в пожилом (~3%) и старческом (~1%) возрасте (поздняя астма) [7, 8].

Риск смерти у пожилых пациентов с астмой выше, чем у молодых [2, 3]. Среди 250 тыс. больных, умирающих ежегодно в мире от БА, преобладают люди старше 65 лет. Как правило, большая часть смертей обусловлена неадекватным длительным лечением астмы и ошибками оказания неотложной помощи при развитии обострений [9].

Диагностика бронхиальной астмы

Диагностика БА, возникшей в пожилом и старческом возрасте, часто затруднена. Более чем у половины пациентов это заболевание диагностируется поздно или не диагностируется вовсе [10]. Возможные причины этого приведены в таблице 1.

Восприятие симптомов БА у пациентов пожилого возраста часто снижено [12]. Вероятно, это связано со снижением у них чувствительности инспираторных (главным образом, диафрагмальных) проприорецепторов к изменениям объема легких, хеморецепторов к гипоксии, а также нарушением ощущения увеличенной респираторной нагрузки [8, 13]. Пароксизмальная одышка, приступообразный кашель, стеснение в грудной клетке, свистящее дыхание нередко воспринимаются самим больным и лечащим врачом как признаки старения или других заболеваний (табл. 2). Более чем у 60% пациентов отсутствуют классические приступы экспираторного удушья [14].

Показано, что почти 75% больных БА пожилого возраста имеют хотя бы одно сопутствующее хроническое заболевание [15]. Наиболее часто встречаются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, катаракта, остеопороз, респираторные инфекции [16, 17]. Сопутствующие болезни часто видоизменяют клиническую картину астмы.

Таблица 1. Возможные причины гиподиагностики БА в пожилом и старческом возрасте (11, с дополнениями)

Причины со стороны больного	Причины со стороны врача
Депрессия. Социальная изоляция. Нарушения памяти и интеллекта. Восприятие симптомов астмы как признака старения. Сопутствующие заболевания. Снижение восприятия одышки и бронхоконстрикции	Неправильное представление о том, что астма не возникает в пожилом и старческом возрасте. Восприятие симптомов астмы как признака старения больного. Недооценка одышки из-за ограничения физической активности пациента. Сопутствующие заболевания. Трудности исследования и интерпретации функции легких

Большое значение для постановки правильного диагноза имеет тщательно собранный анамнез болезни и жизни пациента. Следует обращать внимание на возраст начала заболевания, причину появления его первых симптомов, характер течения, отягощенную наследственность, профессиональный и аллергологический анамнез, наличие курения, прием лекарственных препаратов по поводу сопутствующих болезней (табл. 3).

В связи с трудностью интерпретации клинических симптомов при постановке диагноза большое значение имеют результаты объективного обследования, позволяющие установить наличие признаков бронхиальной обструкции, гиперинфляции легких, сопутствующие заболевания и оценить их выраженность.

К обязательным методам исследования относится спирография с тестом на обратимость обструкции. Признаками нарушения бронхиальной проходимости служат снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1 < 80\%$ от должного) и соотношения $ОФВ_1$ /форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) (менее 70%). Обструкция обратима, если через 15–45 мин после ингаляции бронхолитика наблюдается прирост $ОФВ_1$ на 12% и 200 мл и более по сравнению с исходным [18, 19].

Показано, что пожилые больные по сравнению с пациентами молодого возраста нередко имеют более выраженную бронхиальную обструкцию, меньшую ее обратимость после ингаляции бронхолитика и нарушения на уровне дистальных бронхов [2, 20]. В ряде случаев это затрудняет дифференциальный диагноз БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Для оценки вариабельности нарушений бронхиальной проходимости используется пикфлоуметрия. Из-за сниже-

Таблица 2. Заболевания, являющиеся наиболее частыми причинами респираторных симптомов у больных пожилого и старческого возраста (11, с дополнениями)

Заболевания системы органов	Нозологические формы
Заболевания дыхательной системы	Хроническая обструктивная болезнь легких. Тромбоземболия мелких ветвей легочной артерии. Вторичные бронхоэктазы. Карцинома бронха. Плевральный выпот
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Ишемическая болезнь сердца. Левожелудочковая сердечная недостаточность. Нарушения сердечного ритма. Пороки сердца. Кардиомиопатии. Заболевания перикарда
Заболевания крови	Анемии
Заболевания пищеварительной системы	Гастроэзофагеальный рефлюкс
Заболевания верхних дыхательных путей	Ринит, синусит
Заболевания нервной системы	Болезни сосудов головного мозга

ния остроты зрения и нарушений памяти ее выполнение пациентами пожилого и старческого возраста может быть затруднено.

Кроме обратимости бронхиальной обструкции к дополнительным тестам при дифференциальном диагнозе БА и ХОБЛ относится определение диффузионной способности легких. Показано, что у больных ХОБЛ, в отличие от пациентов с БА, наблюдается ее снижение [7, 21].

У больных с характерными клиническими симптомами и нормальной функцией легких выявление неспецифической гиперреактивности бронхов (к метахолину, гистамину, дозированной физической нагрузке и др.) позволяет подтвердить диагноз БА. Вместе с тем наряду с высокой чувствительностью эти тесты имеют среднюю специфичность. Показано, что гиперреактивность бронхов встречается не только у пациентов с БА, но и у здоровых людей в пожилом возрасте, курильщиков, больных ХОБЛ и аллергическим ринитом [8, 19]. Иными словами, ее наличие не всегда позволяет дифференцировать астму и другие заболевания органов дыхания.

В популяционном исследовании показано, что объективная оценка функции легких при постановке диагноза астмы выполняется менее чем у 50% пациентов пожилого и старческого возраста. Частота ее использования снижается до 42,0, 29,0 и 9,5% у больных в возрасте 70–79, 80–89 и 90–99 лет соответственно [22]. Вместе с тем в нескольких исследованиях показано, что подавляющее большинство пациентов преклонного возраста под руководством опытного медицинского персонала могут выполнять качественные и воспроизводимые маневры при спирографии и оценке диффузионной способности легких [23, 24].

Для подтверждения диагноза БА в ряде случаев используют цитологический анализ мокроты и концентрацию неинвазивных маркеров воспаления в выдыхаемом воздухе (оксида азота и др.). Установлено, что эозинофилия мокроты (>2%) и уровень FeNO как маркера эозино-

фильного воспаления дыхательных путей имеют высокую чувствительность, но среднюю специфичность [18]. Их повышение может наблюдаться не только при астме, но и при других заболеваниях (например, при аллергическом рините). Напротив, нормальные значения этих показателей могут наблюдаться у курильщиков, а также пациентов с незозинофильной астмой [25].

Таким образом, результаты исследований маркеров воспаления дыхательных путей при диагностике БА должны обязательно сопоставляться с клиническими данными.

Показано, что выраженность бронхиальной гиперреактивности к метахолину, уровень FeNO, эозинофилов и нейтрофилов мокроты и крови у пациентов с БА старше и моложе 65 лет существенно не различаются. Больные пожилого возраста характеризовались более выраженными признаками ремоделирования стенки бронхов (по данным компьютерной томографии) и признаками нарушения функции дистальных бронхов (по результатам импульсной осциллометрии и величине FEF 25–75) [20]. Предполагается, что эти изменения связаны как со старением легких, так и с морфологическими нарушениями, обусловленными астмой.

Аллергологическое обследование пациентов важно для оценки роли экзогенных аллергенов в развитии астмы. Показано, что атопическая БА у пожилых встречается реже, чем у молодых [20]. Это отражает возрастную инволюцию иммунной системы.

Вместе с тем показано, что у 50–75% больных старше 65 лет имеется гиперчувствительность как минимум к одному аллергену [26, 27]. Наиболее часто выявляется сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли, шерсти кошек, плесневых грибов и тараканов [27–29]. Эти данные свидетельствуют о важной роли аллергологического обследования (анамнез, кожные пробы, определение аллерген-специфического иммуноглобулина Е в крови, провокационные тесты) больных пожилого возраста для выявления возможных триггеров обострений астмы и их элиминации.

Для диагностики сопутствующих заболеваний (см. табл. 2) у больных пожилого и старческого возраста должны выполняться клинический анализ крови, рентгенологическое исследование органов грудной полости в 2-х проекциях и придаточных пазух носа, электрокардиограмма (ЭКГ), по показаниям – эхокардиография [7].

Основные факторы, затрудняющие диагностику БА в пожилом и старческом возрасте, указаны в таблице 4.

Течение бронхиальной астмы

Особенность течения БА у пожилых заключается в том, что она труднее контролируется. Больные чаще обращаются за медицинской помощью и имеют более высокий

Таблица 3. Сопутствующие заболевания, ухудшающие течение БА у больных пожилого и старческого возраста, и лекарственные препараты для их лечения (2, 11)

Заболевания	Препараты
Артериальная гипертензия и ИБС	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы
Глаукома	Топические β-блокаторы (тимолол)
Заболевания позвоночника и суставов	Нестероидные противовоспалительные препараты

Таблица 4. Факторы, затрудняющие диагностику БА у пожилых пациентов (2, с дополнениями)

Фактор	Степень значимости в диагностике астмы	Комментарий
Недостаточная обратимость обструкции	Невысокая	В пожилом возрасте часто имеется малообратимая обструкция
Снижение диффузионной способности легких	Высокая	Должна быть нормальной при БА. Позволяет проводить дифференциальный диагноз БА и ХОБЛ
Курение	Невысокая	Около 1/3 больных астмой курят
Отсутствие аллергии	Невысокая	В пожилом возрасте чаще (~50%), чем в молодом, встречается не-аллергическая БА
Аллергия	Вероятно, высокая	Чаще встречается при длительном течении астмы
Длительное течение астмы	Вероятно, высокая	У значительной части пожилых БА начинается в молодом возрасте

риск госпитализации по сравнению с пациентами молодого возраста (в 2 и более раз). Заболевание значительно снижает качество жизни и может явиться причиной летального исхода. Известно, что около 50% смертей при астме наблюдаются у пациентов пожилого и старческого возраста [11, 30, 31]. Одной из причин неблагоприятного течения БА в этой группе выступает депрессия [32].

Примерно у половины пожилых с БА, как правило имеющих в анамнезе курение, отмечается сопутствующая ХОБЛ [33]. По данным компьютерной томографии грудной клетки у них выявляется эмфизема легких и в отличие от больных с изолированной ХОБЛ чаще (52%) отмечается гиперчувствительность к ингаляционным аллергенам и высокий уровень FeNO [33, 34].

Лечение бронхиальной астмы

Целью лечения астмы в пожилом возрасте является достижение и поддержание контроля симптомов, нормального уровня активности (включая физическую нагрузку), показателей функции легких, предупреждение обострений и побочных эффектов лекарственных препаратов и летальности [19].

Большое значение имеет обучение больных и членов их семей. Каждый пациент должен иметь письменный план лечения. При встрече с больным необходимо оценивать выраженность симптомов его болезни, контроль астмы, используемые лекарственные препараты, выполнение рекомендаций по элиминации триггеров обострений. В нескольких исследованиях показано, что с возрастом увеличивается число ошибок при использовании ингаляторов и снижается восприятие правильности их применения [35, 36]. В связи с этим оценка ингаляционной техники и, при необходимости, ее коррекция должны проводиться во время каждого визита пожилых пациентов к врачу.

Фармакотерапия предусматривает использование лекарственных средств для длительного контроля астмы и быстрого купирования ее симптомов. Ступенчатое лечение БА в пожилом и старческом возрасте не отличается от такового у молодых [19]. Особенностью пожилых являются сопутствующие заболевания, необходимость одновременного приема нескольких препаратов и снижение когнитивной

функции, уменьшающее приверженность лечению и увеличивающее число ошибок при использовании ингаляторов.

При лечении пожилых пациентов с БА ведущее место отводится ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС), чувствительность к которым с возрастом не снижается. Эти препараты показаны, если больной использует бронхолитики быстрого действия 2 и более раз в неделю [19].

ИГКС уменьшают выраженность симптомов БА, повышают качество жизни больных, улучшают бронхиальную проходимость и гиперреактивность бронхов, предупреждают развитие обострений, снижают частоту госпитализаций и летальность [37, 38]. Наиболее частыми побочными эффектами у больных пожилого возраста являются осиплость голоса, кандидоз полости рта, реже – пищевода. Высокие дозы ИГКС могут способствовать прогрессированию имеющегося в пожилом возрасте остеопороза. Для профилактики больной должен полоскать рот водой и принимать пищу после каждой ингаляции.

Предупреждают развитие побочных эффектов использование спейсеров большого объема и порошковых ингаляторов. Больным, получающим высокие дозы ИГКС, рекомендуется принимать препараты кальция, витамин D₃ и бисфосфонаты для профилактики и лечения остеопороза [19].

Важным методом предупреждения побочных эффектов служит также использование минимально возможной дозы ИГКС. Уменьшить дозу ИГКС позволяет их комбинация с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА): формотеролом, сальметеролом и вилантеролом. Совместное применение этих средств у пожилых больных БА обеспечивает эффективный контроль астмы, снижает частоту госпитализаций и летальных исходов в большей степени, чем монотерапия каждым из этих препаратов в отдельности [39]. В последние годы созданы фиксированные комбинации (табл. 5). Они более удобны, улучшают приверженность больных лечению, гарантируют прием ИГКС вместе с бронхолитиками [19]. В клинических исследованиях, в которые включались и пациенты пожилого возраста, показана возможность использования комбинации ИГКС/Формотерол как для поддерживающей терапии (1–2 ингаляции 1–2 раза в день), так и для купирования симптомов БА по требованию [40–42]. Такой режим дозирования предупреждает развитие обост-

Таблица 5. Лекарственные формы ингаляционных глюкокортикостероидов и комбинированных препаратов для лечения бронхиальной астмы, зарегистрированные в России

Химическое название	Форма выпуска	Высшие суточные дозы (мкг) и кратность приема
Беклометазона дипропионат	ДАИ, ПИ 50, 100, 250 мкг/доза	1600–2000 (2–4 раза в день)
Будесонид	ПИ 200 мкг/доза	1600–2000 (1–4 раза в день)
Флутиказона пропионат	ДАИ, ПИ 25, 50, 125, 250 мкг/доза	2000 (2 раза в день)
Мометазона фураат	ПИ (Твистхалер) 200 и 400 мкг/доза	200–800 (1 раз в день)
Циклезонид	ДАИ 40, 80, 160 мкг/доза	1280 (1–2 раза в день)
Флутиказона пропионат/сальметерол	ПИ (Мультидиск) 100/50, 50/50, 500/50 мкг/доза; ДАИ 50/25, 125/25, 250/25 мкг/доза	1000/100 (2 раза в день)
Будесонид/формотерол Будесонид + формотерол	ПИ (Турбухалер) 160/4,5 80/4,5 мкг/доза ПИ (Аэролайзер) 200/12 и 400/12 мкг/капсула	1280/36 (2 раза в день) (1920/54 – Турбухалер в режиме одного ингалятора) 1600+48 (2 раза в день)
Беклометазона дипропионат/формотерол	ДАИ 100/6 мкг	400/24 (2 раза в день) (800/48 в режиме одного ингалятора)
Мометазона фураат/формотерол	ДАИ 50/5, 100/5, 200/5	800/20 (2 раза в день)
Флутиказона фураат/вилантерол	ПИ (Эллипта) 92/22 и 184/22 мкг в 1 дозе	184/22 (1 раз в день)

Примечание. ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ПИ – порошковые ингаляторы

рений, позволяет уменьшить суммарную дозу ИГКС и снижает стоимость лечения [43, 44].

Необходима осторожность при использовании β_2 -агонистов больными пожилого и старческого возраста, имеющими сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Эти препараты необходимо назначать под контролем уровня артериального давления, частоты пульса, ЭКГ (интервал Q-T) и концентрации калия в сыворотке крови, которая может снижаться [45].

В последние годы получены убедительные доказательства, что ДДБА (сальметерол, формотерол и др.) должны использоваться у больных БА только в сочетании с ИГКС [19].

Антилейкотриеновые препараты (зафирлукаст и монтелукаст) обладают противовоспалительной активностью. По влиянию на симптомы астмы, частоту обострений и функцию легких они уступают ИГКС. В некоторых исследованиях показано, что терапевтическая эффективность зафирлукаста с возрастом снижается [46, 47].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов, хотя и в меньшей степени, чем ДДБА, усиливают действие ИГКС [48]. Показано, что монтелукаст, назначаемый вместе с ИГКС, улучшает результаты лечения пожилых с БА [49, 50]. Отличительной особенностью антилейкотриеновых препаратов является хороший профиль безопасности и высокая приверженность лечению.

Комбинация ИГКС/антагонисты антилейкотриеновых рецепторов может быть альтернативой ИГКС/ДДБА у пожилых пациентов, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и высокий риск развития побочных эффектов при назначении ДДБА (нарушения сердечного ритма, гипокалиемия, удлинение интервала Q-T на ЭКГ и др.).

Единственным длительно действующим холинолитиком для лечения тяжелой БА, зарегистрированным в настоящее время в РФ, является тиотропия бромид. Показано, что его назначение в дополнение к ИГКС/ДДБА увеличивает время до первого обострения и оказывает умеренное бронхолитическое действие [51]. Показано, что тиотропия бромид улучшает показатели функции легких и сокращает потребность в сальбутамолу у пациентов с ХОБЛ в сочетании с БА, получающих ИГКС [52].

В регистрационные клинические исследования включались пациенты 12 лет и старше, в т. ч. и пожилые, имеющие сопутствующие заболевания. Хороший профиль безопасности препарата [51, 53] свидетельствует о возможности его использования для лечения астмы у людей преклонного возраста.

Таблица 6. Наиболее частые побочные эффекты, возникающие от препаратов для лечения БА у больных пожилого и старческого возраста (11, 58, с дополнениями)

Препараты	Побочные эффекты
β_2 -агонисты	Аритмии, тремор, артериальная гипертензия, гипокалиемия
Теофиллины	Тремор, нарушения сна, аритмии, прогрессирование гастроэзофагеальной рефлюксной болезни
Системные ИГКС	Прогрессирование остеопороза, катаракты, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гипокалиемия, фибрилляция предсердий, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ

Омализумаб – гуманизированное моноклональное антитело против иммуноглобулина Е, зарегистрированное для лечения тяжелой атопической БА. Назначаемый в дополнение к ИГКС/ДДБА и другой терапии, этот препарат снижает частоту обострений, госпитализаций и обращений за неотложной помощью, уменьшает потребность в ИГКС и пероральных глюкокортикоидах. Эффективность и безопасность омализумаба у людей моложе и старше 50 лет была одинаковой [54, 55], что свидетельствует о возможности его применения у пациентов пожилого возраста.

Зарегистрированные недавно моноклональные антитела против интерлейкина (ИЛ) 5 (меполизумаб и реслизумаб) показаны при лечении тяжелой эозинофильной БА [56, 57]. Эффективность и безопасность этих средств у больных старше и моложе 65 лет была сходной. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной возможности их применения у пациентов пожилого и старческого возраста без дополнительной коррекции дозы.

Среди лекарственных средств для купирования симптомов астмы у пожилых основное место занимают ингаляционные бронхолитики (β_2 -агонисты и холинолитики короткого действия). Прием таблетированных теофиллинов и пероральных β_2 -агонистов (сальбутамол и др.) может приводить к развитию побочных эффектов (табл. 6). Из-за потенциальной токсичности они не должны назначаться больным пожилого и старческого возраста [8, 11].

При недостаточной бронхолитической активности β_2 -адреномиметиков быстрого действия (сальбутамол и др.) их сочетают с холинолитиками.

Большое значение у пациентов пожилого и старческого возраста имеет выбор ингаляционного дозирующего устройства. Установлено, что вероятность ошибок при использовании ингаляторов увеличивается с возрастом пациента, при недостаточном его обучении и невыполнении инструкций по применению [35, 59].

Нередко из-за артрита, тремора и других неврологических расстройств у пожилых возникают нарушения координации движений, и они не могут правильно применять обычные дозированные аэрозольные ингаляторы. В этом случае предпочтительны устройства, активируемые вдохом (например, турбухалер и др.). При неспособности больного пользоваться ими возможно применение небулайзеров для длительного лечения астмы и ее обострений в домашних условиях. Важно, чтобы сам пациент и члены его семьи умели с ними правильно обращаться.

Для профилактики респираторных инфекций и снижения летальности от них рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа [19].

К сожалению, неправильное лечение БА является частой проблемой у больных пожилого и старческого возраста. В нескольких исследованиях показано, что 39% пациентов не получают никакой терапии и лишь 21–22% используют ИГКС [7, 60]. Чаще всего препараты не назначались в группе больных, которые наблюдались врачами общей практики и семейными врачами, в отличие от тех, кто лечился у пульмонологов и аллергологов [61]. Многие пациенты пожилого и старческого возраста сообщали о проблемах общения с врачами [11].

Таким образом, БА часто встречается у больных пожилого возраста и имеет важные особенности течения, связанные с инволютивными изменениями органов дыхания и морфологическими особенностями самого заболевания. Пожилые пациенты имеют низкое качество жизни, чаще

госпитализируются и умирают, чем люди молодого возраста. Трудности выявления БА обусловлены мультиморбидностью и снижением восприятия больными симптомов болезни. В связи с этим важное значение имеет исследование функции легких с тестом на обратимость обструкции. Гиподиагностика БА является одной из причин неадекватного лечения. При ведении больных большую роль играют их обучение, учет сопутствующих заболеваний, лекарственных взаимодействий и побочных эффектов препаратов.

Литература

1. Braman S. The global burden of asthma // *Chest*. 2006. Vol. 130 (Suppl 1). P. 4s–12s.
2. Battaglia S., Benfante A., Spatafora M., Scichilone N. Asthma in the elderly: a different disease? // *Breathe*. 2016. Vol. 12. P. 18–28.
3. Oraka E., Kim H.J., King M.E. et al. Asthma prevalence among US elderly by age groups: age still matters // *J Asthma*. 2012. Vol. 49. P. 593–599.
4. Wilson D., Appleton S.L., Adams R.J., Ruffin R.E. Underdiagnosed asthma in older people: an underestimated problem // *MJA*. 2005. Vol. 183. S. 20–22.
5. Yanez A., Cho S.-H., Soriano J.B. et al. Asthma in the elderly: what we know and what we have to know // *WAO J*. 2014. Vol. 7. P. 8.
6. Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеев Г.Р. и др. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга // *Терапевт. архив*. 2003. Т. 75. № 1. С. 23–26 [Yemel'yanov A.V., Fedoseyev G.B., Sergeyeva G.R. i dr. Rasprostranennost' bronkhial'noy astmy i allergicheskogo rinita sredi vzroslogo naseleniya Sankt-Peterburga // *Terapevt. arkhiv*. 2003. T. 75. № 1. S. 23–26 (in Russian)].
7. Enright P.L., McClelland R.L., Newman A.B. et al. Underdiagnosis and treatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group // *Chest*. 1999. Vol. 116. P. 606–613.
8. Whithers N.J., Vilar T., Dow L. Asthma in elderly: diagnostic and therapeutic considerations // *Difficult asthma* / Ed Holgate S., Boushley H.A., Fabri L. Martin Dunitz Ltd, 1999. P. 147–162.
9. Dow L. Asthma in older people // *Clin Exp Allergy*. 1998. Vol. 28 (Suppl 5). P. 195–202.
10. Enright P.L. The diagnosis of asthma in older patients // *Exp Lung Res*. 2005. Vol. 31 (Suppl 1). P. 15–21.
11. Slavin R.G. The elderly asthmatic patient // *Allergy Asthma Proc*. 2004. Vol. 25(6). P. 371–373.
12. Weiner P., Magadle R., Waizman J. et al. Characteristics of asthma in elderly // *Eur Respir J*. 1998. Vol. 12. P. 564–568.
13. Allen S.C., Khattab A. The tendency to alter perception of airflow resistance in aged subjects might be due to mainly to a reduction in diaphragmatic proprioception // *Med Hypothesis*. 2006. Vol. 67 (6). P. 1406–1410.
14. Батагов С.Я., Трофимов В.И., Немцов В.И. и др. Особенности своеобразия проявлений бронхиальной астмы в гериатрическом возрасте // *Пульмонология*. 2003. № 2. С. 38–42 [Batagov S.Ya., Trofimov V.I., Nemtsov V.I. i dr. Osobennosti svoeyebraziya proyavleniy bronkhial'noy astmy v geriatricheskom vozraste // *Pul'monologiya*. 2003. № 2. S. 38–42 (in Russian)].
15. Barnard A., Pond C.D., Usherwood T.P. Asthma and older people in general practice // *MJA*. 2005. Vol. 183. S41–43.
16. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H. et al. Pattern of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care // *Chest*. 2005. Vol. 128. P. 2099–2107.
17. Bozek A., Rogala B., Bednarski P. Asthma, COPD and comorbidities in elderly people // *J Asthma*. 2016. Vol. 26. P. 1–5.
18. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Revised 2014. Available at: <http://www.brit-thoracic.org.uk>. Доступ 11.07.2016.
19. Global Initiative for asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, updated 2016 // www.ginasthma.org. Доступ 11.07.2016.
20. Inoue H., Niimi A., Takeda T. et al. Pathophysiological characteristics of asthma in the elderly: a comprehensive study // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 113(5). P. 527–533.
21. Sin B.A., Akkoca O., Saryal S. et al. Differences between asthma and COPD in elderly // *J Invest Allergology Clin Immunol*. 2006. Vol. 16(1). P. 44–50.
22. Gershon A.S., Victor J.C., Guan J. et al. Pulmonary function testing in the diagnosis of asthma: a population study. *Chest* 2012. Vol. 141. P. 1190–1196.
23. Bellia V., Pistelli R., Catalano F. et al. Quality control of spirometry in the elderly. The S.A.R.A. study. SALute Respiration nell'Anziano = Respiratory Health in the Elderly // *Am J Respir Crit Care Med* 2000; Vol. 161. P. 1094–1100.
24. Haynes J.M. Pulmonary function test quality in the elderly: a comparison with younger adults // *Respir Care*. 2014. Vol. 59. P. 16–21.
25. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications // *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. Vol. 184. P. 602–615.
26. Huss K., Naumann P.L., Mason P.J. et al. Asthma severity, atopic status, allergen exposure, and quality of life in elderly persons // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001. Vol. 86. P. 524–530.
27. Lombardi C., Caminati M. et al. Phenotyping asthma in the elderly: allergic sensitization profile and upper airways comorbidity in patients older than 65 years // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016. Vol. 116(3). P. 206–211.
28. Busse P.J., Cohn R.D., Salo P.M., Zeldin D.C. Characteristics of allergic sensitization among asthmatic adults older than 55 years: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006 // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013. Vol. 110. P. 247–252.
29. Ozturk A.B., Iliaz S. Challenges in the management of severe allergic asthma in the elderly // *J Asthma and Allergy*. 2016. Vol. 9. P. 55–63.
30. Marks G.B., Poulos L. A national perspective on asthma in older Australians // *MJA*. 2005. Vol. 183. S. 14–16.
31. Why asthma still kills The National Review of Asthma Deaths (NRAD) Confidential Enquiry report (May 2014) // www.rcplondon.ac.uk/nrad, доступ 11.07.2016.
32. Ross J.A., Yang Y., Song P.X.K. et al. Quality of Life, Health Care Utilization, and Control in Older Adults with Asthma // *J Allergy Clin Immunol In Practice*. 2013. Vol. 1. P. 157–162.
33. Sano H., Iwanaga T., Nishiyama O. et al. Characteristics of phenotypes of elderly patients with asthma // *Allergology International*. 2016. Vol. 65. P. 204–209.
34. Tamada T., Sugiura H., Takahashi T. et al. Biomarker-based detection of asthma-COPD overlap syndrome in COPD populations // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015. Vol. 10. P. 2169–2176.
35. Hira D., Komase Y., Koshiyama S. et al. Problems of elderly patients on inhalation therapy: Difference in problem recognition between patients and medical professionals // *Allergology International*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2016.04.002>
36. Molimard M., Le Gros V., Robinson P., Bourdeix I. Prevalence and associated factors of oropharyngeal side effects in users of inhaled corticosteroids in a real-life setting // *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010. Vol. 23. P. 91–95.
37. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality // *J Allergy Clin Immunol*. 2001. Vol. 107(6). P. 937–944.
38. Sin D.D., Man J., Sharpe H. et al. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2004. Vol. 292 (3). P. 367–376.
39. Schmier J.K., Halpern M.T., Jones M.L. Effects of inhaled corticosteroids on mortality and hospitalization in elderly asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients: appraising the evidence // *Drug Aging*. 2005. Vol. 22(9). P. 717–729.
40. O'Burney P.M., Bisgaard H., Godard P.P. et al. Budesonide/Formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005. Vol. 171(2). P. 129–136.
41. Rabe K.F., Atienza T., Magyard P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomized controlled, double blind study // *Lancet*. 2006. Vol. 368. P. 744–756.
42. Haughney J., Aubier M., Jørgensen L. et al. Comparing asthma treatment in elderly versus younger patients. *Respir Med*. 2011. Vol. 105(6). P. 838–845.
43. Johansson G., Andresson E.B., Larsson P.E., Vogelmeier C.F. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma // *Pharmacoeconomics*. 2006. Vol. 24(7). P. 695–708.
44. Ericsson K., Bantje T.A., Huber R.M. et al. Cost-effectiveness analysis of budesonide/formoterol compared with fluticasone in moderate-persistent asthma // *Respir Med*. 2006. Vol. 100(4). P. 586–594.
45. Barua P., O'Mahony M.S. Overcoming gaps in the management of asthma in older patients: new insights // *Drugs Aging*. 2005. Vol. 22(12). P. 1029–1059.
46. Korenblat P.E., Kemp J.P., Scherger J.E., Minkwitz M.C., Mezzanotte W. Effect of age on response to zafirlukast in patients with asthma in the Accolate Clinical Experience and Pharmacoeconomics Trial (ACCEPT) // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000. Vol. 84. P. 217–225.
47. Creticos P., Knobil K., Edwards L.D., Rickard K.A., Dorinsky P. Loss of response to treatment with leukotriene receptor antagonists but not inhaled corticosteroids in patients over 50 years of age // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002. Vol. 88. P. 401–409.
48. Chauhan B.F., Ducharme F.M. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Vol. 1:CD003137.
49. Bozek A., Warkocka-Szolysek B., Filipowska-Gronska A., Jarzab J. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients // *J Asthma*. 2012. Vol. 49. P. 530–534.
50. Ye Y.M., Kim S.H. et al. PRANA Group. Addition of montelukast to low-dose inhaled corticosteroid leads to fewer exacerbations in older patients than medium-dose inhaled corticosteroid monotherapy // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015. Vol. 7. P. 440–448.
51. Kerstjens H.A.M., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 367(13). P. 1198–2007.
52. Magnussen H., Bugnas B., van Noord J. et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma // *Respir Med*. 2008. Vol. 102. P. 50–56.
53. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369(16). P. 1491–1500.
54. Maykut R.J., Kianifard F., Geba G.P. Response of older patients with IgE-mediated asthma to omalizumab: a pooled analysis // *J Asthma*. 2008. Vol. 45. P. 173–181.
55. Korn S., Schumann C., Kropf C., Stoiber K., et al. Effectiveness of omalizumab in patients 50 years and older with severe persistent allergic asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010. Vol. 105. P. 313–319.
56. Nucala (mepolizumab). Highlights of prescription information. Initial US approval 2015 // www.fda.gov. Доступ 11.07.2016.
57. CINQAIR (reslizumab) Highlights of prescription information. Initial US approval 2016 // www.fda.gov. Доступ 11.07.2016.
58. Van der Hoof C.S., Heeringa J., Brusselie G.G. et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation // *Arch Intern Med*. 2006. Vol. 166(9). P. 1016–1020.
59. Sestini P., Cappiell V., Aliani M. et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers // *J Aerosol Med*. 2006. Vol. 19(2). P. 127–136.
60. Parameswaran K., Hildreth A.J., Chadha D. et al. Asthma in the elderly: underperceived, underdiagnosed and undertreated; a community survey // *Respir Med*. 1998. Vol. 92(3). P. 573–577.
61. Sin D.D., Tu J.V. Underuse of inhaled steroid therapy in elderly patients with asthma // *Chest*. 2001. Vol. 119(3). P. 720–772.

Клинические особенности и опыт ведения больных первичными иммунодефицитами с нарушением антителопродукции в Свердловской области

Д.м.н. Е.К. Бельтюков¹, И.С. Скороходов², к.м.н. А.В. Виноградов³, к.м.н. В.В. Наумова¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Екатеринбург

²Многопрофильная клиника «Ставка», Екатеринбург

³Министерство здравоохранения Свердловской области, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить клинические особенности и оценить эффективность заместительной терапии стандартными внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) у больных первичными иммунодефицитами (ПИД) с дефектами антителообразования в Свердловской области.

Материал и методы: в исследование включены пациенты регионального регистра ПИД Свердловской области, в котором 81% (n=91) контингента имеет дефекты антителообразования.

Результаты: наиболее распространенным вариантом ПИД в регистре Свердловской области является селективный дефицит иммуноглобулина А (IgA) (n=48). Селективный дефицит IgA сопровождается аллергическими заболеваниями и инфекционными процессами нетяжелого течения, не требующими специальных методов лечения. Другие формы ПИД с дефектами антителообразования (n=37) в регистре Свердловской области представлены общей вариабельной иммунной недостаточностью, агаммаглобулинемией, синдромом гиперпродукции иммуноглобулина IgE. Для пациентов с этими формами ПИД характерны тяжелые рецидивирующие инфекционные заболевания. У пациентов с ПИД в Свердловской области чаще всего регистрируются хронический риносинусит (n=18), бронхоэктатическая болезнь (n=18), пневмония (n=18). Большинство больных с гуморальными видами иммунодефицитов нуждаются в пожизненной заместительной терапии донорскими иммуноглобулинами. У пациентов (n=19), получающих в качестве патогенетического лечения заместительную терапию стандартными ВВИГ, удалось снизить частоту рецидивов и обострений хронического риносинусита в 2,7 раза.

Заключение: ведущими клиническими формами ПИД в региональном регистре Свердловской области выступают дефекты антителообразования: селективный дефицит IgA и общая вариабельная иммунная недостаточность. Клинически ПИД проявляются в основном в форме рецидивирующих, резистентных к терапии инфекционных заболеваний органов дыхания, которые требуют специальных методов лечения. Единственным высокоэффективным методом лечения ПИД с нарушением антителообразования является заместительная терапия стандартными ВВИГ.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, дефекты антителообразования, селективный дефицит иммуноглобулина А, общая вариабельная иммунная недостаточность, X-сцепленная агаммаглобулинемия, синдром гиперпродукции иммуноглобулина Е, заместительная терапия, внутривенные иммуноглобулины.

Для цитирования: Бельтюков Е.К., Скороходов И.С., Виноградов А.В., Наумова В.В. Клинические особенности и опыт ведения больных первичными иммунодефицитами с нарушением антителопродукции в Свердловской области // РМЖ. 2016. № 16. С. 1108–1111.

ABSTRACT

Clinical features and management of patients with primary antibody production deficiencies in Sverdlovsk region

Beltyukov E.K., Skorokhodov I.S., Vinogradov A.V., Naumova V.V.

¹Urals State Medical University, Ekaterinburg

²Stavko Clinic, Ekaterinburg

³The Ministry of Health of the Sverdlovsk region, Ekaterinburg

Objective: to identify the clinical features and evaluate the effectiveness of replacement therapy with standard intravenous immunoglobulins (IVIGs) in patients with primary antibody production deficiencies in the Sverdlovsk region.

Methods: The study included patients of a regional primary immunodeficiency (PID) register of the Sverdlovsk region, where 81% (n = 91) of patients has defects in antibody production.

Results: Selective IgA deficiency is the most common form of PID in the Sverdlovsk region register (n = 48). Clinical features of selective IgA deficiency are concomitant allergic diseases and infectious processes of mild to moderate course, which do not require special treatment. The other forms of primary antibody production deficiencies (n = 37) in the register of the Sverdlovsk region are submitted to common variable immunodeficiency, agammaglobulinemia, hyper-IgE-syndrome.

Severe recurrent infections are characteristic for patients with these forms of PID. Chronic rhinosinusitis (n = 18), bronchiectasis (n = 18), pneumonia (n = 18) are most often detected in PID patients in the Sverdlovsk region. The majority of patients with humoral immunodeficiencies requires lifelong replacement therapy with donor immunoglobulins. The frequency of relapses and exacerbations of chronic rhinosinusitis was 2,7-fold decreased in our patients receiving replacement therapy with standard IVIG as pathogenetic treatment (n = 19).

Conclusion: The prevalent clinical forms of PID in the regional register of Sverdlovsk region are defects in antibody production: selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. The most common clinical manifestations of PID are recurrent, resistant to usual therapy, infectious diseases of respiratory system, which require special treatment. The only and highly effective method of primary antibody production deficiencies treatment is replacement therapy with standard IVIGs.

Key words: primary immunodeficiency, antibody production deficiencies, selective IgA deficiency, common variable immunodeficiency, X-linked agammaglobulinemia, hyper-IgE-syndrome, replacement therapy, intravenous immunoglobulins.

For citation: Beltyukov E.K., Skorokhodov I.S., Vinogradov A.V., Naumova V.V. Clinical features and management of patients with primary antibody production deficiencies in Sverdlovsk region // RMJ. 2016. № 16. P. 1108–1111.

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) с нарушением гуморального звена иммунной системы представляют собой генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся нарушением процесса антителообразования. ПИД клинически характеризуются развитием инфекционных процессов, склонностью к появлению аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований. По литературным данным, дефекты с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета составляют около 60% от всех ПИД.

Распространенность ПИД с дефектами антителообразования варьирует в зависимости от выявленного дефекта: с селективным дефицитом IgA – 1:300–1:700; общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) – 1:7000–1:200 000; X-сцепленной агаммаглобулинемией – 1:50 000–1:1 000 000 [1, 2].

Цель исследования: выявить клинические особенности и оценить эффективность заместительной терапии стандартными ВВИГ у больных ПИД с дефектами антителообразования в Свердловской области.

Материал и методы

В исследование включены пациенты регионального регистра ПИД Свердловской области, где 81% (n=91) больных имеют дефекты антителообразования. Структура регистра ПИД среди взрослого населения Свердловской области представлена в таблице 1.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее распространенным вариантом ПИД является селективный дефицит иммуноглобулина А (IgA), при котором уровень сывороточного IgA составляет не более 5 мг/дл при нормальных количественных показателях других звеньев иммунной системы. Клинически селективный дефицит IgA проявляется частыми острыми инфекциями дыхательных путей, желудочно-кишечными заболеваниями инфекционной и неинфекционной природы. Помимо этого, селективному дефициту IgA сопутствует с повышенной частотой весь спектр аллергических заболеваний: аллергический ринит, конъюнктивит, крапивница, атопический дерматит, бронхиальная астма (БА). Как правило, БА у этих пациентов протекает тяжело, что, возможно, связано с частыми респираторными инфекциями, усугубляющими тяжесть БА [1, 2].

Среди аллергических заболеваний, имеющих место у пациентов с селективным дефицитом IgA, учтенных в региональном регистре ПИД Свердловской области

(n=48), – атопический дерматит (n=8), бронхиальная астма (n=5), острая крапивница (n=1). Также у этих больных отмечались острые респираторные заболевания (ОРЗ, n=12), хронический тонзиллит (n=6), хронический отит (n=3), хронический гайморит (n=2), хронический бронхит (n=5), в т. ч. в сочетании с аллергическими заболеваниями.

Пациенты с селективным дефицитом IgA не требуют специального патогенетического лечения. Лечебные мероприятия сводятся к терапии вторичных осложнений инфекционной, аллергической или аутоиммунной природы, а также активации сохранных звеньев иммунитета с помощью иммуномодуляторов для компенсации недостаточной продукции IgA.

Другие формы ПИД с дефектами антителообразования (n=37) – ОВИН, агаммаглобулинемия, синдром гиперпродукции иммуноглобулина Е (ГИЕ) – отличаются выраженными клиническими проявлениями в виде хронических заболеваний органов дыхания, кожи, рецидивирующих бронхолегочных инфекций, нередко тяжелых, резистентных к терапии, что требует применения специальных методов лечения. В региональном регистре ПИД Свердловской области у таких пациентов выявлены хронический риносинусит (ХРС, n=18), хронический средний отит (n=6), хронический бронхит (n=3), бронхоэктатическая болезнь (БЭБ, n=18), хроническая обструктивная болезнь легких (n=2), рецидивирующие более 1 раза в год пневмонии (n=18), экзема (n=6). Таким образом, по данным областного регистра ПИД, наиболее часто у больных с ОВИН, агаммаглобулинемией и синдромом ГИЕ развиваются ХРС, БЭБ и пневмонии.

Необходимо отметить, что примерно одну треть областного регистра больных ПИД составляют пациенты с дефектом продукции IgG. В настоящее время единственным, доказавшим высокую эффективность специальным методом лечения данного вида иммунодефицитных состояний является заместительная терапия стандартными ВВИГ.

В рандомизированных исследованиях было показано, что использование ВВИГ в дозе 0,4–0,6 г/кг массы тела в целях поддерживающей заместительной терапии обычно достаточно для достижения желаемого претрансфузионного уровня IgG 6–8 г/л (600–800 мг/дл) [3]. Доза иммуноглобулина должна быть индивидуализирована для каждого пациента с учетом сопутствующей патологии, метаболических особенностей, наличия или отсутствия обострения инфекционного процесса и др. (претрансфузионный уровень является лишь дополнительным параметром оценки эффективности терапии) [2].

Для заместительной терапии ВВИГ используются 5% и 10% стандартные иммуноглобулины, содержащие не менее 95% IgG и прошедшие не менее 3-х стадий вирусной инактивации [4].

Побочные явления при заместительной терапии ВВИГ наблюдаются примерно у 5% пациентов и характеризуются разнообразными симптомами: головной болью, тошнотой, головокружением, болями в животе, диареей, артериальной гипертензией или гипотонией, гипертермией, тахикардией, а в исключительных случаях – тяжелой гипотонией и коллапсом [2].

Применение препаратов 10% иммуноглобулинов не менее чем в 2 раза сокращает продолжительность внутривенной инфузии по сравнению с препаратами 5% ВВИГ, что экономит время медицинских работников и облегчает процедуру для пациентов.

Таблица 1. Структура регистра пациентов с ПИД Свердловской области

Первичные иммунодефициты	Количество пациентов
Хорошо дифференцируемые синдромы с иммунодефицитом	2
Преимущественные дефекты антителообразования	91
Болезни иммунной дисрегуляции	1
Врожденные дефекты фагоцитов и/или их функций	4
Дефекты комплемента	12
Неверифицированный ПИД	2
Всего	112

Современный представитель 10% иммуноглобулинов Привиджен обладает также рядом других особенностей, повышающих его эффективность и безопасность и улучшающих общую переносимость инфузий. В частности, Привиджен содержит не менее 98% IgG и самую низкую среди остальных препаратов иммуноглобулинов концентрацию IgA – 0,025 мг/мл. Кроме того, содержащийся в препарате L-пролин в качестве стабилизатора предотвращает агрегацию и фрагментацию IgG. Еще одним достижением производителей данного препарата стала уникальная технология Ig IsoLo®, до предела минимизирующая и без того невысокие риски развития гемолиза и ассоциированных с ним побочных эффектов.

В настоящее время в Свердловской области ВВИГ проводится 19 пациентам с агаммаглобулинемией (n=3), синдромом ГИЕ (n=1), ОВИН (n=15), в т. ч. с использованием Привиджена. Назначение Привиджена пациентке с анафилактическими реакциями на другие стандартные ВВИГ импортного производства позволило продолжить поддерживающую заместительную терапию ВВИГ без каких-либо осложнений, подтвердив высокое качество очистки этого препарата.

Эффективность ВВИГ оценивалась по динамике течения одной из самых часто встречающихся среди этой группы пациентов патологии – риносинусита. Диагноз ХРС устанавливался с учетом критериев, изложенных в Европейских рекомендациях по риносинуситу (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps – EPOS) 2012 г.: учитывались пациенты, у которых симптомы риносинуси-

та присутствовали более 12 нед. Рецидивирующим считался синусит, с 1–4 эпизодами острой формы заболевания в год, с периодами между обострениями не менее 8 нед., когда симптомы заболевания отсутствуют и лечение не проводится [5]. Обострение ХРС оценивалось согласно критериям Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) 2012 г., в соответствии с которыми основными симптомами обострения ХРС являются гнойные выделения из полости носа, гнойные выделения, стекающие по задней стенке глотки, заложенность носа, чувство распирания, давления, боль в области лица, гипосмия или anosmia, лихорадка, а также дополнительные

Таблица 2. Эффективность заместительной терапии ВВИГ у больных ПИД с дефектами антителообразования и сопутствующим риносинуситом

Время контроля состояния пациентов	Количество случаев заболевания риносинуситом в исследуемой группе (n=17)		Общее число случаев обострений ХРС и рецидивов риносинусита в исследуемой группе (n=17)
	хроническим	рецидивирующим	
За 1 год до начала терапии ВВИГ	15 (88,2%)	2 (11,8%)	140
Через 1 год после начала терапии ВВИГ	14 (82,4%)	3 (17,6%)	52



Президент конгресса профессор Игнатова Г.Л.

Уважаемые коллеги!

Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» приглашает Вас принять участие в работе

XXVI Национального Конгресса по болезням органов дыхания

Конгресс состоится в г. Москва с 18 по 21 октября 2016 г.

Место проведения:

г. Москва, площадь Европы, д. 2
Деловой центр,
гостиница «Славянская»

Организаторы конгресса: Российское респираторное общество, Министерство здравоохранения Российской Федерации

(План научно-практических мероприятий
Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2016 год)

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

Заявки на участие в научной программе необходимо оформить (не позднее 25.06.2016 г.) **через сайт www.spulmo.ru**

Правила оформления заявки размещены на сайте www.spulmo.ru. Информация по тел. **8 (495) 940-6331**

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 30 июля 2016 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе, (фамилия, дата рождения, должность,

организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором). Заявку необходимо прислать до 1 октября 2016 г. по e-mail: rropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ ВЗНОС

Регистрационный взнос до 1 августа 2016 г. составляет 6500 рублей, после 1 августа – 7500 рублей.

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

registration@spulmo.ru
тел. (843) 526-5332, 526-5427, 8 (917) 269-6753

БРОНИРОВАНИЕ НОМЕРОВ

services@spulmo.ru
тел. (843) 526-5332, 526-5427, 8 (917) 269-6753

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 25 сентября 2016 г.
тел.: (495) 730-5649, 8 (910) 465-1906,
exhibition@spulmo.ru

симптомы: головная боль, боль в ухе, неприятный запах изо рта, боль в зубах, кашель, утомляемость.

Диагноз обострения ХРС устанавливался при наличии не менее 2-х основных симптомов или одного основного и не менее чем 2-х дополнительных симптомов [6].

Состояние пациентов, получающих заместительную терапию ВВИГ (n=19), оценивалось за 1 год до начала лечения и по прошествии 1 года лечения. Из 19 пациентов, получающих ВВИГ, диагноз риносинусита был установлен у 17 человек. Применение заместительной терапии ВВИГ у больных ПИД с дефектами антителообразования и сопутствующим риносинуситом привело к уменьшению общего числа случаев обострений ХРС и рецидивов риносинусита в 2,7 раза (табл. 2).

Заключение

В региональном регистре первичных иммунодефицитов Свердловской области преобладают больные ПИД с дефектами антителообразования (81%). Ведущими клиническими формами ПИД являются селективный дефицит IgA и ОВИН. Сопутствующая патология у больных селективным дефицитом IgA представлена в основном atopическим дерматитом, бронхиальной астмой, частыми ОРЗ. ОВИН часто сопровождается бронхоэктатической болезнью, риносинуситом, пневмониями и эффективно лечится в режиме поддерживающей заместительной терапии ВВИГ. Имеющиеся в нашей стране современные ВВИГ 10% концентрации предоставляют врачам достаточную возможность для подбора препарата с учетом индивидуальных особенностей отдельного пациента, тем самым позволяя сделать еще один шаг в сторону персонализированного подхода к терапии рассматриваемого контингента больных.

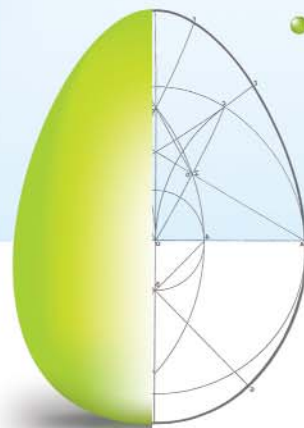
Литература

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 659 с. [Haitov R.M., Il'ina N.I. Allergologiya i immunologiya. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2009. 659 s. (in Russian)].
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных первичными иммунодефицитами с нарушением гуморального звена. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. М., 2014. 35 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nyh pervichnymi immunodefitsitami s narusheniem gumoral'nogo zvena. Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov. M., 2014. 35 s. (in Russian)].
3. Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. акад. РАН Хаитова Р.М., профессора Ильиной Н.И. М.: Фармарус Принт Медиа, 2015. 92 с. [Klinicheskaya immunologiya i allergologiya. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii / pod red. akademika RAN Haitova R.M., professora Il'inoi N.I. M.: Farmarus Print Media, 2015. 92 s. (in Russian)].
4. Об организации специализированной медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «Аллергология и иммунология» [Электронный ресурс]: приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 24.01.2014 № 64-п с изм., внесенными приказами от 22.07.2015 № 1005-п и от 02.10.2015 № 1489-п. Доступ из справочно-правовой системы «КонсультантПлюс». Режим доступа: <http://consultant.ru> [Ob organizatsii spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi vzrosloму naseleniyu Sverdlovskoy oblasti po profil'yu «Allergologiya i immunologiya» [Elektronniy resurs]: Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Sverdlovskoy oblasti ot 24.01.2014 №64-p s izmeneniyami, vnesennymi prikazami ot 22.07.2015 № 1005-p i ot 02.10.2015 №1489-p. Dostup iz spravочно-pravovoy sistemy «KonsultantPlus». Regim dostupa: <http://consultant.ru>].
5. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 // Rhinology. 2012. Vol. 50(1). P. 1–12.
6. Benninger M.S., Brook I. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults // Clin Infect Dis. 2012. Vol. 54(8). P. 72–112.



привиджен

- Первый и единственный ВВИГ*, стабилизированный пролином^{1,2}
- Готовый к применению 10% раствор ВВИГ¹
- Хорошо переносится даже при высокой скорости инфузии^{1,2}
- Может храниться при комнатной температуре в течение 3-х лет¹



Совершенство
в простоте

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

* ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН

Иммуноглобулин человека нормальный в виде 10% раствора, содержит не менее 98% IgG. **Показания.** Заместительная терапия при: 1) первичных иммунодефицитах, таких как врожденные агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта-Олдрича; 2) множественной миеломе с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности вакцинации пневмококковой вакциной; 3) хроническом лимфоидном лейкозе с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности профилактической антибактериальной терапии; 4) врожденном синдроме приобретенного иммунодефицита человека у детей при наличии рецидивирующих инфекций; 5) гипогаммаглобулинемии у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Иммуномодулирующая терапия при: 1) идиопатической тромбоцитопенической пурпуре; 2) синдроме Гийена-Барре; 3) болезни Кавасаки; 4) хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатиях. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; повышенная чувствительность к гомологичным

иммуноглобулинам, особенно в очень редких случаях дефицита иммуноглобулина А (IgA), когда у пациента присутствуют антитела к IgA; гиперпролинемия. **Особые указания.** Только для внутривенного применения. Нельзя смешивать с другими лекарственными средствами и с 0,9% раствором натрия хлорида, разрешается разведение 5% раствором декстрозы. Следует тщательно соблюдать скорость введения препарата (максимально 12 мг/кг массы тела/мин). Раствор не содержит консервантов, после вскрытия содержимое флакона необходимо использовать в течение 24 часов. **Побочное действие.** В связи с внутривенным способом применения препарата нечасто возникали такие нежелательные реакции, как озноб, головная боль, лихорадка, рвота, аллергические реакции, тошнота, боль в суставах, снижение артериального давления и умеренные боли в спине. Редко возникали реакции гиперчувствительности с резким снижением артериального давления и в отдельных случаях анафилактическим шоком. Большинство нежелательных реакций были легкими или среднетяжелыми. Установленные тяжелые нежелательные реакции могут быть связаны со скоростью введения препарата.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРЕД ЕГО НАЗНАЧЕНИЕМ.¹

Список литературы: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПРИВИДЖЕН. Регистрационный номер ЛП-002452. 2. Stein MR, Nelson RP, Church J et al. Safety and Efficacy of Privigen, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol 2009; 29: 137–144.

Филиал ООО «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмбХ»

125167, Москва, Ленинградский пр., д. 39, стр. 80.

Эл. почта: inforussia@cslbearing.com. Тел.: +7 (495) 788-52-89

Современные технологии в терапии заболеваний органов дыхания у детей

Профессор О.В. Зайцева¹, Т.Ю. Беляева², профессор В.В. Попов²

¹ГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

²ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира» ДЗ Москвы

РЕЗЮМЕ

Заболевания органов дыхания (как верхних, так и нижних дыхательных путей) являются серьезной проблемой здравоохранения из-за их широкой распространенности, не всегда адекватного лечения (а порою и самолечения) и достаточно высокой вероятности развития осложнений. Острые респираторные заболевания составляют около 90% всей инфекционной патологии детского возраста, это самые частые заболевания в амбулаторной практике. Заболевания органов дыхания актуальны не только из-за их частоты и тяжести, но и вследствие наносимого ими экономического ущерба как отдельным лицам, так и обществу в целом. При практически любых заболеваниях органов дыхания ингаляционная терапия является наиболее логичной, т. к. лекарственный препарат в виде аэрозоля непосредственно направляется к тому месту, где он должен действовать, – в дыхательные пути. В настоящее время существует несколько типов систем доставки препаратов для ингаляций: небулайзеры, дозированные ингаляторы, порошковые ингаляторы и др. В статье представлен подробный обзор принципов работы основных типов небулайзеров, описаны их преимущества и недостатки. Представлен новый небулайзер OMRON C300 Complete – с возможностью доставки лекарства как в верхние, так и в нижние дыхательные пути для лечения не только бронхообструктивных заболеваний, но и респираторных инфекций у детей и взрослых.

Ключевые слова: заболевания органов дыхания, ингаляционная терапия, небулайзеры, небулайзер OMRON C300 Complete.

Для цитирования: Зайцева О.В., Беляева Т.Ю., Попов В.В. Современные технологии в терапии заболеваний органов дыхания у детей // ПМЖ. 2016. № 16. С. 1112–1117.

ABSTRACT

Modern technology in treatment of respiratory diseases in children

Zaytseva O.V.¹, Belyaeva T.Y.², Popov V.V.²

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

²St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow

A serious public health problem, respiratory diseases (RD, both of upper and lower respiratory tract) are characterized by high prevalence, sometimes non-adequate and self-treatment, as well as quite high risk of complications. Acute respiratory infections, the most common diseases in ambulatory practice, take about 90% of all infectious diseases in childhood. RD is a great problem not just because of their frequency and severity, but also due to huge economic burden for individuals and society. Inhalation therapy is the most logical treatment in almost all RD, as the drug in aerosol form can be directly sent to the place of action - respiratory tract. Currently, there are several types of delivery systems for inhaled drugs: nebulizers, metered-dose inhalers, dry powder inhalers, etc. The paper addresses principles of operation of main types of nebulizers, describes their advantages and disadvantages. New nebulizer OMRON C300 Complete can be used for the treatment of obstructive diseases, as well as for respiratory infections in children and adults, due to possibility of delivering the drug into the upper and lower respiratory tract.

Key words: respiratory diseases, inhalation therapy, nebulizer, nebulizer OMRON C300 Complete.

For citation: Zaytseva O.V., Belyaeva T.Y., Popov V.V. Modern technology in treatment of respiratory diseases in children // P.M.J. 2016. № 16. P. 1112–1117.

Заболевания органов дыхания (как верхних, так и нижних дыхательных путей) являются серьезной проблемой здравоохранения из-за их широкой распространенности, не всегда адекватного лечения (а порою и самолечения) и достаточно высокой вероятности развития осложнений. Острые респираторные заболевания составляют около 90% всей инфекционной патологии детского возраста, это самые частые заболевания в амбулаторной практике.

Заболевания органов дыхания актуальны не только из-за их частоты и тяжести, но и вследствие наносимого ими экономического ущерба как отдельным лицам, так и обществу в целом. Прямые затраты, направленные на оказа-

ние медицинской помощи больным, включают стоимость диагностики, лечения, госпитализации, заработную плату персонала и составляют около 25% от общих затрат. Непрямые затраты возникают в результате нетрудоспособности больных или их родителей, снижения производительности труда и т. п. Болезни органов дыхания до настоящего времени представляют не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему, поэтому разработка и внедрение современных технологий диагностики и терапии являются чрезвычайно важными [1].

При любых заболеваниях органов дыхания ингаляционная терапия наиболее логична, т. к. лекарственный препарат в виде аэрозоля непосредственно направляется к тому

месту, где он должен действовать, – в дыхательные пути. Другие пути введения лекарственных веществ, используемых в этих случаях, безусловно, менее рациональны: во-первых, прежде чем достигнуть органов дыхания, препарат должен быть абсорбирован из желудочно-кишечного тракта и попасть в системный кровоток; во-вторых, во время прохождения через печень препарат подвергается активному метаболизму; в-третьих, к месту своего действия препарат поступает через трахеобронхиальный кровоток, который составляет лишь около 1% от сердечного выброса.

Кроме того, при многих респираторных заболеваниях, например при обструкции верхних (круп) и нижних (бронхиальная астма, обструктивный бронхит) дыхательных путей доказано более быстрое начало действия препарата, чем при системном его введении. Очевидно также, что при ингаляции лекарственных препаратов отмечается меньший риск развития побочных эффектов. В то же время успех терапии респираторных заболеваний определяется не только правильным выбором медикаментозного средства, режимом дозирования, но и во многом зависит от способа доставки препарата в дыхательные пути.

Ингаляционная терапия применяется для лечения заболеваний органов дыхания на протяжении многих веков. Весьма интересна эволюция ингаляционной терапии от примитивного окуривания до создания сложных технических приспособлений, созданных на основе самых современных технологий.

Так, известно, что ингаляции паров ментола, эвкалипта использовались в античных цивилизациях Египта, Индии, Китая, Среднего Востока. Упоминания об ингаляциях ароматных дымов различных растений (например, красавки) встречаются в трудах Гиппократ и Галена [2]. Народная медицина широко использовала аэрозоли в виде паров разнообразных бальзамических веществ и ароматических растений, а также дыма при сжигании твердых веществ для лечения органов дыхания. С давних времен в лечении органов дыхания применяют паровые ингаляции. Их действие основано на эффекте испарения в процессе кипения. Для создания аэрозоля в них могут быть использованы только растворы, не разрушающиеся при 100° С. Недостаток паровых ингаляторов также заключается в низкой концентрации ингалируемого вещества, как правило, имеющего меньший порог лечебного воздействия, и его низкой дисперсности («крупная капля»). Поэтому используются паровые ингаляции не часто и только при терапии заболеваний верхних дыхательных путей.

В настоящее время существует несколько типов систем доставки препаратов для ингаляций: небулайзеры, дозированные ингаляторы, порошковые ингаляторы и др. Основы научно-практического использования аэрозолей были заложены Дотребандом (*L. Dautrebande*) в 1951 г. [3]. Первый дозированный ингалятор появился в 1956 г. [4], а первый порошковый ингалятор – в 1971 г. [5]. Самую длительную историю использования имеют небулайзеры (*nebula* – туман, облачко). Один из первых портативных «аэрозольных аппаратов» был создан *J. Sales-Girons* в Париже в 1859 г. [6]. А слово «небулайзер» впервые употребили в 1874 г. для обозначения «инструмента, превращающего жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей» [7]. Первые небулайзеры использовали в качестве источника энергии струю пара и применялись для ингаляции паров смол и антисептиков у больных туберкулезом. Со-

временные небулайзеры мало чем напоминают эти старинные устройства, однако они в полной мере отвечают старому определению – инструмент превращения жидкого лекарственного препарата в аэрозоль [8].

В настоящее время небулайзеры, созданные на основе современных высоких технологий, многократно повысили эффективность ингаляционной терапии и сделали ее одним из основных методов терапии заболеваний органов дыхания. Ингаляционные методы доставки лекарственных препаратов в настоящее время признаны оптимальными для лечения детей с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Современная терапия острого обструктивного ларинготрахеита (крупа), простого и обструктивного бронхита, бронхиальной астмы, бронхолегочной дисплазии, врожденных и наследственных заболеваний дыхательных путей включает ингаляции аэрозолей. Аэрозоли используются для доставки бронхолитиков, муколитиков, ингаляционных кортикостероидов, антибиотиков и других лекарственных средств. Однако принципиальное значение имеют технические особенности небулайзера.

Международные программы определяют следующие ключевые факторы успеха ингаляционной терапии: наличие эффективной и безопасной лекарственной субстанции, устройство для ингаляции, обеспечивающее высокую респираторную фракцию препарата, правильная техника ингаляции и комплаентность пациентов. Вопросы доставки лекарственных препаратов в дыхательные пути занимают значительное место в лечении заболеваний органов дыхания у детей.

Эффективность ингаляционной терапии зависит от дозы аэрозоля, оседающего в различных частях дыхательных путей, и определяется следующими факторами:

- дисперсность аэрозоля (соотношение частиц разного размера в аэрозоле);
- производительность распылителя (количество аэрозоля, образующегося в единицу времени);
- плотность аэрозоля (содержание распыляемого вещества в литре аэрозоля);
- жизненная емкость легких больного;
- потери препарата во время ингаляции [9].

Лекарственный препарат, предназначенный для ингаляции, должен быть диспергирован (распылен) до частиц определенного размера, который обычно определяется при помощи среднего аэродинамического размера частиц (MMAD). Аэрозольные частицы размером 8–10 мкм MMAD оседают преимущественно в верхних дыхательных путях (главным образом, в носоглотке), тогда как меньшие аэрозольные частицы с размером 5–8 мкм MMAD оседают в области трахеи, а с размером 2–5 мкм MMAD – в нижних дыхательных путях (бронхах, бронхиолах, альвеолах). Частицы менее 1 мкм остаются во взвешенном состоянии и свободно покидают легкие при выдохе, не оказывая терапевтического действия. Респираторная фракция – это доля частиц (в процентах) с аэродинамическим диаметром менее 5 мкм. В целом чем меньше размер частиц, тем более дистально происходит их депозиция: при размере частиц 10 мкм отложение аэрозоля в ротоглотке равно 60%, а при размере 1 мкм – приближается к нулю [10, 11]. Частицы размером 6–7 мкм оседают в центральных дыхательных путях, в то время как оптимальные размеры для депозиции в периферических дыхательных путях – 2–3 мкм [12]. Таким образом, важное условие эффективной ингаляционной терапии – это создание аэрозоля с оп-

тимальным размером частиц для каждого конкретного заболевания в зависимости от локализации воспаления дыхательных путей.

Еще одно немаловажное условие – это создание достаточной скорости потока на входе во время ингаляции. Каждая ингаляционная система доставки имеет свои строго определенные показатели скорости потока на входе, необходимые для эффективной ингаляции. Установлено, что в приступном периоде бронхиальной астмы скорость вдоха у ребенка составляет всего 10–20 мл/мин. Становится понятным, почему использование большего числа ингаляторов, имеющихся в практике, невозможно у детей.

Вместе с этим важно, чтобы система доставки была проста в использовании. Если ребенок технически неправильно выполняет маневр вдоха, то существенно снижается терапевтический эффект.

Несмотря на сходный дизайн и конструкцию, небулайзеры различных моделей могут иметь значительные различия в достижении целевого эффекта. При сравнении 17 типов струйных небулайзеров было показано, что различия в выходе аэрозоля достигали 2 раз (0,98–1,86 мл), в величине респираторной фракции аэрозоля – 3,5 раза (22–72%), а в скорости доставки частиц респираторной фракции препаратов – 9 раз (0,03–0,29 мл/мин) [13]. В другом исследовании средняя депозиция препарата в легких различалась в 5 раз, а средняя орофарингеальная депозиция – в 17 раз [14].

Основной целью небулайзерной терапии является доставка без синхронизации вдоха терапевтической дозы требуемого препарата в аэрозольной форме за короткий период времени, обычно за 5–10 мин. К преимуществам такого механизма доставки относятся:

- легко выполняемая техника ингаляции;
- возможность доставки более высокой дозы ингалируемого вещества;
- высокий процент легочной депозиции и, как следствие, надежное проникновение лекарственного препарата в плохо вентилируемые участки бронхов.

Кроме того, в комплект небулайзера входят не только загубник (мундштук), но и лицевые маски, необходимые для младенцев и больных с выраженной бронхообструкцией.

Наш собственный опыт применения небулайзеров у детей с заболеваниями органов дыхания свидетельствует о высокой эффективности этого метода доставки лекарственных средств. Так, при оценке ингаляционной терапии у детей младших возрастных групп было отмечено, что применение небулайзера достаточно быстро способствовало улучшению самочувствия, уменьшению, а у части больных и купированию явлений бронхообструкции. Использование небулайзера у детей с бронхиальной астмой и синдромом крупа позволило в большинстве случаев отказаться от инфузионной терапии, в то время как у всех детей, использовавших только дозированные ингаляторы в среднетяжелом и тяжелом приступе бронхообструкции, потребовалось назначение стандартной инфузионной терапии. Применение небулайзера в домашних условиях для раннего начала терапии бронхообструктивного синдрома снижает число случаев, требующих госпитализации [15].

Необходимо иметь в виду анатомические различия дыхательных путей взрослых и детей, которые сказываются на дозе получаемого препарата. Так, у детей раннего возраста необходимо использовать маску соответствующего

размера, после 3-х лет лучше использовать мундштук. Применение маски у старших детей снижает дозу ингалируемого вещества за счет относительно больших размеров их носоглотки [16].

Лечение при помощи небулайзера у детей младшего возраста рекомендуется для проведения как бронхолитической, так и базисной терапии бронхиальной астмы [17]. Причем доза бронхолитика, введенного через небулайзер, может превышать дозу этого же препарата, вводимого другими ингаляционными системами, в несколько раз. Данные литературы свидетельствуют, что использование современных противовоспалительных препаратов через небулайзер высокоэффективно. Так, при тяжелой форме бронхиальной астмы у детей, получающих оральные кортикостероиды, применение будесонида через небулайзер позволяет добиться снижения суточной дозы таблетированных кортикостероидов [18].

Не рекомендуется применять в небулайзере: эфирные масла, вязкие субстанции, сборы трав, домашние настои, отвары, препараты, не имеющие ингаляционных форм (субстрата прямого воздействия на слизистую дыхательных путей), такие как метилксантины (эуфиллин и др.), антигистаминные препараты (дифенгидрамин и др.), системные глюкокортикостероиды (гидрокортизон, преднизолон и др.)

В зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, выделяют 3 основных типа небулайзеров:

1) струйные (компрессорные) – использующие струю газа, например *OMRON C28, C24* (Япония), «Пари БОЙ», «Пари Синус» (Германия), *Microlife NEB* (Швейцария), «Дельфин» (Италия) и др.;

2) ультразвуковые – использующие энергию колебаний пьезокристалла, например *Bremed 5004, Miro* (Италия) и др.;

3) меш-небулайзеры (мембранные) – *OMRON MICRO A-I-R U22, Pari eFlow rapid*.

Принцип работы компрессорных небулайзеров основан на эффекте Бернулли. Воздух или кислород (рабочий газ) нагнетается в камеру небулайзера через узкое отверстие (отверстие Вентури). На выходе из этого отверстия давление падает, и скорость газа значительно возрастает, что приводит к засасыванию в эту область пониженного давления жидкости из резервуара камеры. При встрече жидкости с воздушным потоком под действием газовой струи она разбивается на мелкие частицы, размеры которых варьируют от 15 до 50 мкм, – это так называемый первичный аэрозоль. В дальнейшем эти частицы сталкиваются с «заслонкой», в результате чего образуется вторичный аэрозоль – ультрамелкие частицы размерами от 0,5 до 10 мкм (около 0,5% от первичного аэрозоля), которые далее ингалируются, а большая доля частиц первичного аэрозоля (около 99,5%) осаждается на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля. Следует отметить, что эффективность небулайзера зависит и от устройства клапанов. Так, у современных компрессорных небулайзеров *OMRON C28, C24* с технологией виртуальных клапанов (*Virtual Valve Technology – V.V.T.*) силиконовые клапаны заменены специальными прорезями в загубнике и крышке резервуара, что позволяет достигать высокой эффективности ингаляции и исключает вероятность деформации и потери клапанов при обработке.

Ультразвуковые небулайзеры для продукции аэрозоля используют энергию высокочастотных колебаний

OMRON

Здоровье в каждый Дом



НОВЫЙ НЕБУЛАЙЗЕР C300 COMPLETE – 3 РЕЖИМА ИНГАЛЯЦИИ



БЫСТРЫЙ ЛЕЧЕБНЫЙ ЭФФЕКТ
ОТ ВЕРХНИХ ДО НИЖНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

CS

СиЭс МЕДИКА

Эксклюзивный дистрибьютор
медицинской техники OMRON в России

www.csmedica.ru
Бесплатная горячая линия по России
8-800-555-00-80


[/csmedica](https://www.facebook.com/csmedica)



OMRON NE-C300 Complete (NE-C300-RU)
Регистрационное удостоверение РЗН 2016/3573 от 12.02.2016

Реклама

пьезокристалла. Продукция аэрозоля в ультразвуковых небулайзерах практически бесшумная и более быстрая по сравнению с компрессорными. Однако их серьезными недостатками являются: неэффективность производства аэрозоля из суспензий и вязких растворов (в т. ч. будесонида – единственного для небулайзера); как правило, большой остаточный объем; повышение температуры лекарственного раствора во время ингаляции и возможность разрушения структуры лекарственного препарата. Ультразвуковые небулайзеры использовать у детей не рекомендуется.

Меш-небулайзеры (мембранные) имеют принципиально новое устройство работы – они используют вибрирующую мембрану, или пластину, с множественными микроскопическими отверстиями (сито), через которую пропускается жидкая лекарственная субстанция, что приводит к генерации аэрозоля. Новое поколение небулайзеров имеет несколько названий: мембранные небулайзеры, электронные небулайзеры, небулайзеры на основе технологии вибрирующего сита (*Vibrating MESH Technology – V.M.T.*). Технология мембранных небулайзеров предполагает использование небольших объемов наполнения и достижение более высоких значений легочной депозиции по сравнению с другими небулайзерами. Данная технология была впервые представлена японской компанией *Omron Healthcare* в 1980-х годах. В небулайзере *MICRO A-I-R* (*Omron Healthcare Co. Ltd.*) используется принцип пассивной вибрации мембраны. Компактный портативный мембранный небулайзер *MICRO A-I-R U22* на сегодня считается самым маленьким небулайзером в мире. Вес прибора вместе с элементами питания составляет около 140 г. Небулайзер *MICRO A-I-R* функционирует бесшумно, может быть использован для ингаляции под любым углом наклона, в т. ч. у больного, находящегося в горизонтальном положении, а объем раствора лекарственного препарата для эффективной ингаляции – всего 0,5 мл. К потенциальным недостаткам мембранных небулайзеров относится более высокая, по сравнению с компрессорными, стоимость и возможность засорения миниатюрных отверстий частицами аэрозоля при несоблюдении правил эксплуатации.

Таким образом, наиболее часто используемыми в педиатрии являются компрессорные (струйные) небулайзеры. Однако в педиатрии наиболее целесообразно иметь качественный компрессорный небулайзер, генерирующий аэрозоли с различными размерами частиц. Дело в том, что наиболее частыми болезнями органов дыхания у детей являются острые респираторные заболевания, которые могут поражать не только верхние дыхательные пути – нос и горло (синусит, обструктивный ларинготрахеит), но также и нижние дыхательные пути (бронхит, пневмония). Во всем мире увеличивается число детей-астматиков, у которых эффективная современная ингаляционная терапия помогает сохранить высокое качество жизни, однако эти дети особенно часто болеют респираторными инфекциями и нуждаются в ингаляции различных аэрозолей. Следовательно, оптимальный небулайзер должен иметь разные режимы, дифференцированные по MMAD.

К сожалению, не все небулайзеры могут с успехом использоваться для доставки лекарственных препаратов как в верхние, так и в нижние дыхательные пути. Большинство небулайзеров вырабатывают аэрозоль только с одним размером частиц, что оптимально подходит для лечения только одной области дыхательных путей.

Компанией *OMRON*, небулайзеры которой во всем мире являются одними из лучших, создан новый **небулайзер *OMRON C300 Complete*** – с возможностью доставки лекарства как в верхние, так и в нижние дыхательные пути для лечения не только бронхообструктивных заболеваний, но и респираторных инфекций у детей и взрослых.

Небулайзер *OMRON C300 Complete* оснащен инновационной небулайзерной камерой «три в одном» с 3 положениями, позволяющими проводить лечение верхних, средних и нижних дыхательных путей при помощи одного прибора. При изменении режима работы с 1-го по 3-й изменяется размер аэрозольных частиц, и лекарство может направляться в определенную область дыхательных путей.

Уникальность этого небулайзера в том, что самостоятельно, легким поворотом крышки небулайзерной камеры, можно регулировать размер частиц. Таким образом, аэрозоль, в зависимости от размера частиц, будет оседать в разных отделах дыхательных путей (верхних, средних или нижних – по потребности). Все предыдущие модели небулайзеров *OMRON* (имея средний аэродинамический размер частиц 3 мкм) осуществляли доставку аэрозоля преимущественно в нижние дыхательные пути (что, безусловно, актуально для лечения астмы, обструктивного бронхита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)). В новом небулайзере *OMRON C300 Complete* есть возможность регулировки размера частиц и соответственно целенаправленного попадания аэрозоля в разные отделы дыхательных путей. Возможно использовать одно устройство доставки и при сочетанной патологии (например, астма и аллергический ринит), а также при ЛОР-заболеваниях. Кроме того, данный прибор поможет облегчить симптомы острых респираторных заболеваний.

Небулайзер *OMRON C300 Complete* эффективно распыляет основные виды лекарств, применяемые при лечении респираторных инфекций и бронхиальной астмы в каждом из 3-х режимов, предлагая оптимальный размер частиц для оседания препарата в верхних, средних или нижних дыхательных путях [19].

Благодаря камере «три в одном» небулайзер можно использовать для распыления как изотонического физиологического, так и гипертонического раствора в верхние дыхательные пути.

3 режима небулайзера *OMRON C300 Complete*:

Режим 1. Верхние дыхательные пути. Размер частиц 7,5 мкм. Для ингаляционной терапии ринита, синусита, фарингита, тонзиллита, ларингита.

Режим 2. Размер частиц 4,5–7,5 мкм. Для ингаляционной терапии трахеита и трахеобронхита.

Режим 3. Нижние дыхательные пути. Размер частиц 2,0–4,5 мкм. Для ингаляционной терапии бронхиальной астмы, ХОБЛ, бронхита, бронхоолита, бронхоэктазов, бронхопневмонии.

Характеристики современного небулайзера *OMRON C300 Complete*, отличающие его от моделей других производителей:

- ▶ сертифицирован согласно стандарту для небулайзеров EN 13544-1;

- ▶ имеет подтвержденный размер частиц MMAD 3 мкм, 5 мкм, 10 мкм;

- ▶ регулируется простым переключением режимов (не требуется замена пистонов);

- ▶ возможно кипячение деталей.

Таким образом, ингаляционная терапия в настоящее время занимает основное место в лечении заболеваний органов дыхания у детей. Это связано с оптимальной возможностью доставки необходимых препаратов непосредственно в дыхательные пути, что оказывает более высокий терапевтический эффект, способствует скорейшему купированию симптомов и уменьшению тяжести течения заболеваний. Развитие небулайзерной терапии и ее внедрение в практику, в т. ч. в практику неотложной помощи, как в стационарах, так и в домашних условиях способствует снижению частоты госпитализаций, а во многих случаях и отказу от использования инфузионной и системной терапии. Современные технологии доставки лекарственных препаратов во многом расширили возможности терапии заболеваний органов дыхания у детей.

Литература

1. Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: учеб. пособие. Москва, 2015. 72 с. [Zaytseva O.V., Lokshina E.E. Rekurrentnyye respiratornyye infektsii u detey: Ucheb. posobiye. M., 2015. 72 s. (in Russian)].
2. Chapman K.R. History of anticholinergic treatment in airway disease. In: Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. Gross N.J. (Ed). Franklin Scientific Publications, London. 1993. P. 9–17.
3. Полунов М.Я. Основы ингаляционной терапии. Киев, 1962. [Polunov M.YA. Osnovy ingalyatsionnoy terapii. Kiyev, 1962. (in Russian)].
4. Freedman T. Medihaler therapy for bronchial asthma: a new type of aerosol therapy // Postgrad. Med. J. 1956. Vol. 20. P. 667–673.
5. Bell J., Hartley P., Cox J. Dry powder aerosol. I. A new powder inhalation device // J. Pharm. Sci. 1971. Vol. 60. P. 1559–1564.
6. Muers M.F. Overview of nebulizer treatment // Thorax. 1997. Vol. 52 (Suppl. 2). P. S25–S30.
7. Sales-Girons J. Traitement de la phthisie pulmonaire par l'inhalation des liquides pulvérisés et par les fumigations de goudron. Paris: F. Savy, 1859. 528 p.
8. Propositions de bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation. Issues des Assises Nationales de la Nébulisation. Paris, 4–5 avril, 1997 // Rev. Mal. Respir. 1997. Vol. 14. P. 512–516.
9. Авдеев С.Н. Новое поколение небулайзеров. Consilium Medicum. Т. 9. № 7. С. 5–9 [Avdeyev S.N. Novoye pokoleniye nebulayzerov. Consilium Medicum. T. 9. № 7, S. 5–9 (in Russian)].
10. Smith L.J. Aerosols. In: Textbook of pulmonary diseases. Ed. by Baum G.L., Crapo J.D., Celli B.R., Karlin J.B. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. New York, 1998. P. 313–320.
11. Clark A.R. The use of laser defraction for the evaluation of the aerosol clouds generated by medical nebulisers // Int. J. Pharm. 1995. Vol. 115. P. 69–78.
12. O'Callaghan C., Barry P. The science of nebulized drug delivery // Thorax. 1997. Vol. 52 (Supl. 2). S31–S44.
13. Loffert D.T., Ikke D., Nelson H.S. A comparison of commercial jet nebulisers. Chest. 1994. Vol. 106. P. 1788–1793.
14. Thomas S.H., O'Doherty M.J., Page C.J., Nunan T.O., Bateman N.T. Which apparatus for inhaled pentamidine? A comparison of pulmonary deposition via eight nebulisers // Eur. Respir. J. 1991. Vol. 4. P. 616–622.
15. Зайцева С.В., Лаврентьев А.В., Зайцева О.В. Аэрозольтерапия в лечении бронхиальной астмы у детей // Лечащий врач. 2000. № 3. С. 28–31 [Zaytseva S.V., Lavrent'yev A.V., Zaytseva O.V. Aerozol'terapiya v lechenii bronkhial'noy astmy u detey // Lechashchiy vrach. № 3. 2000. S. 28–31 (in Russian)].
16. Геппе Н.А. Небулайзерная терапия при бронхиальной астме у детей // Пульмонология. 1999. С. 42–48 [Geppe N.A., Nebulayzernaya terapiya pri bronkhial'noy astme u detey // Pul'monologiya. 1999. S. 42–48 (in Russian)].
17. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 2012. М. 99 с. [Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika». 2012. M. 99 s. (in Russian)].
18. Kemp J.P., Skoner D.P., Szefer S.J., Walton-Bowen K., Cruz-Rivera M., Smith J.A. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children // Ann Allergy Asthma Immunol. 1999 Sep. Vol. 83(3). P. 231–239.
19. O'Callaghan Chr., Barry P.W.. The science of nebulised drug delivery // Thorax. 1997. Vol. 52 (Suppl 2). S31–S44.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ «Болезни дыхательных путей»

Журнал «Болезни дыхательных путей» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам пульмонологии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям. **Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.regmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

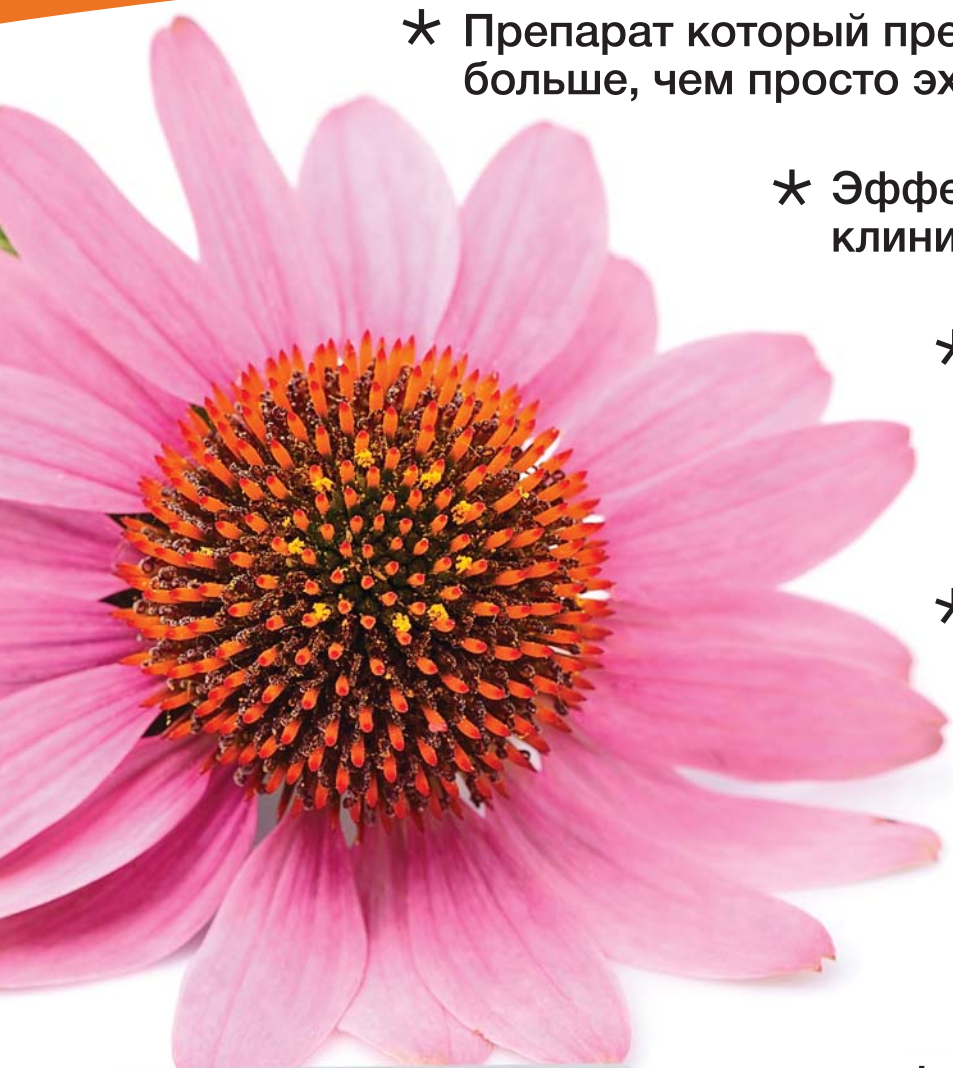
Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.

Эхинацея композитум СН

Иммуномодулятор с антибактериальным действием



★ Препарат который представляет собой намного больше, чем просто эхинацею

★ Эффективность подтверждена клиническими исследованиями

★ Характеризуется выраженной антибактериальной активностью

★ Стимулирует различные звенья иммунитета

★ Обладает противовоспалительным, метаболическим и антиспастическим действием

★ Применяется в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов дыхания и мочеполовых путей, кожи и пр.

★ Содержит 24 активных натуральных ингредиента



Реклама

-Heel

-Heel