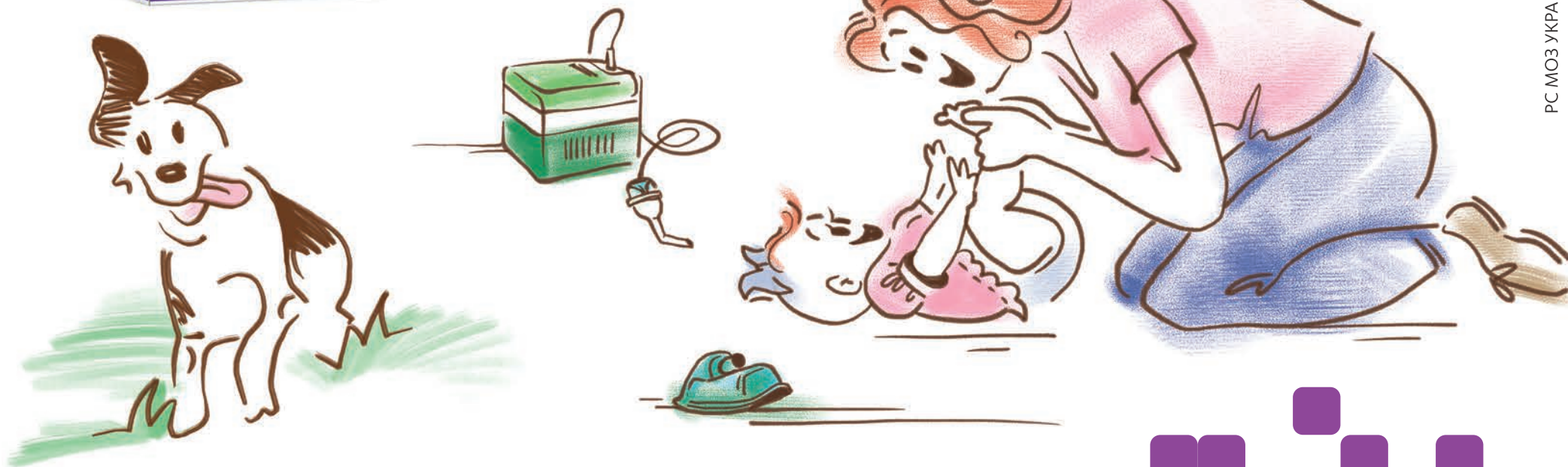




Муколитик
для широкого спектра
заболеваний органов
дыхания: бронхиты,
пневмонии, ХОЗЛ, БА

Высокоэффективная
муколитическая
терапия при
муковисцидозе
и бронхиолитах

Препарат для
ухода за слизистой
респираторного тракта.
ОСОБЕННО АКТУАЛЬНО
для детей дошкольного
возраста



ЮРІЯ·ФАРМ

03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42

www.uf.ua



Гипертонический солевой раствор для лечения бронхоолита у детей младшего возраста: критический обзор литературы

Бронхоолит, представляющий собой инфекционное заболевание нижних дыхательных путей, является ведущей причиной госпитализации детей младшего возраста и связан с существенными экономическими издержками. Возможности его лечения ограничены. В ряде клинических исследований была изучена эффективность ингаляций гипертонического солевого раствора (ГСР) при данной патологии, а в 2014 г. Американская академия педиатрии (ААР) выпустила обновленное клиническое руководство по диагностике и лечению бронхоолита, в которое были включены новые рекомендации по использованию ГСР. В настоящей статье рассматриваются подходы к лечению бронхоолита с акцентом на применении ГСР.

Определение и патофизиология

В широком смысле бронхоолит является воспалением бронхоол. В рекомендациях ААР (S.L. Ralston et al., 2014) он определяется как состояние, характеризующееся одышкой и синдромом затрудненного свистящего дыхания с удлиненным выдохом (wheezing) у детей до 2 лет с синдромом в виде ОРВИ. В течение первых двух лет жизни бронхоолит переносят более чем треть детей (K. Hasegawa et al., 2013). Каждый десятый ребенок с этим заболеванием госпитализируется. Ежегодно в США в стационар попадают около 100 тыс. детей с бронхоолитом, что, по оценкам экспертов, обходится в 1,73 млрд долларов.

К факторам риска, увеличивающим смертность при бронхоолите, относятся недоношенность, наличие сердечно-легочной патологии и иммунодефицитные состояния.

Наиболее распространенными возбудителями бронхоолита являются респираторный синцитиальный вирус (РСВ; 60-75% случаев), вирусы гриппа, парагриппа, метапневмовирус человека и риновирус.

Клиническими проявлениями бронхоолита могут быть насморк, кашель, свистящее дыхание, тахипноэ, хрипы, расширение ноздрей, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, втяжение над- и подключичных ямок и межреберных промежутков.

Диагностика бронхоолита основывается на клинических симптомах и признаках, анамнезе и физикальных данных. Получившая недавно распространение полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет в ранние сроки подтверждать вирусную природу возбудителя. В руководстве ААР не рекомендуется выполнять рентгенологическое исследование ввиду его низкой информативности при этом заболевании.

Для понимания клинических проявлений и проведения адекватных лечебных мероприятий важно понимать патофизиологические закономерности процесса. Вирусная инфекция начинается в верхних дыхательных путях и в течение нескольких дней достигает бронхоол, где развивается острое воспаление с отеком и некрозом бронхолярного эпителия и увеличением продукции слизи. Слизистые пробки вызывают частичную или полную обструкцию дыхательных путей, препятствуя потоку воздуха. Увеличение абсорбции натрия и обезвоживание поверхности слизистой бронхоол приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса. Бронхообструкция может вести к развитию ателектазов, что, в свою очередь, ухудшает внешнее дыхание.

В эпидемиологических исследованиях установлено, что инфекционный бронхоолит характеризуется высокой частотой осложнений. В то же время смертность от него невелика.

Лечение

Несмотря на использование рибавирина в лечении бронхоолита, его эффективность у детей без сопутствующей патологии следует признать невысокой. Остальные лечебные мероприятия направлены в основном на устранение

симптомов заболевания. Арсенал применяемых лекарственных средств включает кислородную терапию, бета-2-адреномиметики (сальбутамол и левабутерол), адреналин, кортикостероиды, антибиотики и (с недавнего времени) ГСР.

Оксигенотерапия обеспечивает поступление кислорода к легким и оказывает прямое бронходилатирующее действие. В руководстве ААР рекомендуется назначать кислород при сатурации крови менее 90% с целью недопущения гипоксемии.

Бета-2-агонисты короткого действия (сальбутамол и левабутерол) расширяют бронхоолы, улучшая функцию внешнего дыхания. Выяснению эффективности бронходилататоров посвящено множество метаанализов и обзоров литературы. В многочисленных исследованиях показано, что хотя бронходилататоры уменьшают выраженность клинических проявлений, их эффект временный, они не влияют на разрешение воспалительного процесса, равно как и на необходимость госпитализации и продолжительность лечения. Кроме того, применение этих средств неизменно связано с развитием побочных эффектов, таких как тахикардия и тремор. Руководство ААР 2014 г. больше не рекомендует применять сальбутамол и левабутерол (даже в качестве пробы) у детей с бронхоолитом без аллергического компонента ввиду временного характера возможного улучшения, а также их неэффективности с точки зрения улучшения течения и исхода заболевания. В этом состоит важное отличие от прежних рекомендаций ААР, опубликованных в 2006 г.

Рацемический адреналин, взаимодействуя с альфа- и бета-адренорецепторами, помогает уменьшить отек слизистой оболочки и бронхообструкцию. Однако его эффекты также кратковременны и, как показывают исследования, его применение также не приводит к укорочению длительности госпитализации. Тем не менее, поскольку под его влиянием возможно улучшение в случае тяжелого течения бронхоолита, руководством ААР (2014) он рекомендуется в качестве средства неотложной помощи в условиях стационара.

Использование **кортикостероидов** при бронхоолите также встречает много возражений. В недавнем обзоре Кокрановского сообщества (R.M. Fernandes et al., 2013) указывается, что их применение не ассоциировано со значимым улучшением клинического состояния и сокращением частоты и длительности госпитализаций. Это согласуется с позицией ААР, не рекомендующей кортикостероиды при бронхоолите.

Также в руководстве ААР-2014 не рекомендуется применение **антимикробных препаратов**, за исключением случаев сопутствующей бактериальной инфекции или подозрения на нее.

Ввиду скудности доступных лечебных мероприятий, в последних публикациях делается акцент на новых возможностях в лечении бронхоолита. К ним в первую очередь относится применение **гипертонического солевого раствора**, способного ускорить выздоровление благодаря улучшению мукоцилиарного клиренса. Под влиянием

осмотических сил при его применении происходит поступление воды из слизистой оболочки бронхоол в бронхиальную слизь, благодаря чему уменьшается отек слизистой и подслизистой оболочек и снижается вязкость секрета. Это способствует скорейшему выведению мокроты из дыхательных путей и восстановлению слоя поверхностной жидкости дыхательных путей. В последней версии рекомендаций ААР поддерживается применение ГСР с помощью небулайзеров у детей с бронхоолитом в условиях стационара, за исключением отделений неотложной помощи. Однако следует подчеркнуть, что данная рекомендация не учитывает результаты последних исследований, в которых применение ГСР давало положительный эффект как в педиатрических отделениях, так и в отделениях неотложной помощи.

В данной статье представлен обзор современной литературы по этому вопросу и доказательства, еще не учтенные в рекомендациях ААР по лечению бронхоолита.

Обзор литературы

Авторы рассматривали только англоязычные публикации в базе PubMed/Medline, посвященные применению ГСР у детей с бронхоолитом.

В 22 включенных в анализ исследованиях было задействовано 2682 ребенка. В этих исследованиях использовались различные концентрации солевого раствора (от 3 до 7%) и различные его объемы (от 2 до 7 мл на одну ингаляцию). Частота ингаляций варьировала от 2-3 раз на курс лечения до 3-6 раз в день, часто вплоть до выписки из стационара.

По данным 5 исследований, проведенных с участием как госпитализированных, так и амбулаторных пациентов, было выявлено, что ГСР более эффективен в уменьшении **тяжести симптомов бронхоолита** по сравнению с изотоническим солевым раствором (ИСР), что согласуется с данными проведенного ранее обзора Zhang и соавт. (2013). В условиях отделений неотложной помощи уменьшение тяжести состояния при бронхоолите обеспечивали как ИСР, так и ГСР. В свете этих данных заключение ААР о неэффективности ГСР в условиях отделений неотложной помощи вызывает недоумение.

В пяти исследованиях отмечено, что **длительность госпитализации** была меньше для пациентов, получавших ГСР, нежели для тех, кто получал ИСР. Это согласуется с данными Zhang и соавт. (2013), показавшими сокращение пребывания в стационаре в среднем на 1,15 дня (22,7%) при применении ГСР. В семи дополнительных исследованиях, не включенных в обзор Zhang и соавт. (2013), не наблюдалось различий по длительности госпитализации между группами ГСР и ИСР. Это может указывать на благоприятный эффект как ГСР, так и ИСР, поскольку сравнения с пациентами, не получавшими вообще никаких ингаляций солевых растворов, не проводилось. В рекомендациях ААР оговаривается, что применение ГСР оправдано в тех случаях, когда ожидаемая длительность госпитализации составляет

≥72 ч, но этот критерий достаточно трудно определить на практике.

Zhang и соавт. (2013) говорят о незначимом снижении частоты госпитализаций при применении ГСР. Однако следует указать, что этот показатель не был первичной конечной точкой ни в одном из четырех исследований, проанализированных данными авторами, а значит, они не обладали достаточной статистической мощностью для обнаружения статистически значимых отличий по нему. Со времени публикации систематического обзора Zhang и соавт. появились новые исследования в условиях отделений неотложной помощи, в которых частота госпитализации являлась первичной конечной точкой эффективности. В крупном исследовании Wu и соавт. (2014) снижение частоты госпитализаций составляло примерно 50%. Однако, хотя эта разница была статистически значимой, число включенных пациентов не удовлетворяло критериям статистической мощности. Таким образом, для установления влияния ГСР на частоту госпитализаций при бронхоолите требуются дополнительные исследования.

В двух исследованиях (K. Al-Ansari et al., 2010; J. Teunissen et al., 2014) сравнивались ГСР разных концентраций. Teunissen и соавт. (2014) в статистически корректном исследовании не увидели различий между 3 и 6% ГСР. Таким образом, вопрос о преимуществе более высоких концентраций ГСР пока остается без ответа.

Отдельного рассмотрения заслуживает применение во многих исследованиях ИСР. Исходя из теоретических рассуждений о механизме действия ГСР при бронхообструкции, следует предположить, что ИСР также может оказывать благоприятный эффект на течение бронхоолита. Поэтому использование в качестве активного препарата сравнения ИСР затрудняет выявление преимуществ ГСР. Проблема может быть решена при использовании в качестве плацебо нераздражающих ингалируемых веществ. В этом случае будет возможно четко разграничить эффекты ГСР и ИСР.

Исследования, рассмотренные в данной статье, так же как обзор Zhang и соавт. (2013) и рекомендации ААР (2014), подтверждают хорошую переносимость ГСР. Одновременного назначения бронходилататоров для снижения частоты возможных побочных эффектов при применении ГСР не требуется.

Выводы

Авторы данного обзора согласны с рекомендациями ААР относительно применения при бронхоолите ГСР с помощью небулайзера для уменьшения тяжести симптомов и сроков пребывания в стационаре у детей с ожидаемой длительностью госпитализации более 72 ч. Авторы также отмечают, что с учетом результатов последних исследований, показавших сокращение частоты госпитализаций при применении ГСР, этот метод оправдан и в условиях отделений неотложной помощи. Учитывая безопасность данного метода и дефицит других эффективных средств для лечения этого состояния, рекомендуется регулярное применение ГСР у детей с бронхоолитом в условиях любого отделения, где имеется возможность использовать небулайзер.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Перевод с англ. **Федора Добровольского**

J Pediatr Pharmacol Ther 2016; 21(1): 7-26