

# Острые респираторные вирусные заболевания и бронхообструктивный синдром

А.В. Бабушкина

Редакция журнала «Український медичний часопис»

## Введение

Острые респираторные вирусные заболевания (ОРВЗ) занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии человека. Воздушный путь передачи возбудителя, высокая восприимчивость населения практически ко всем вирусам-возбудителям острых респираторных заболеваний обуславливает их основную эпидемиологическую особенность — быстроту и широту их распространения. Они практически неограничены и существенно возрастают в периоды сезонного иммунодефицита, возникающего в зимний и зимне-весенний периоды. Данные возбудители ответственны за существенный уровень заболеваемости и смертности во всем мире. И, как подчеркивается экспертами ВОЗ, в последние годы сохраняется тенденция к неуклонному росту заболеваемости этой группой инфекций (Gaupor A.M. et al., 2007; МОЗ України, 2009; Печінка А.М., Дзедман М.І., 2010).

## Бронхообструктивный синдром: дефиниция, патогенез

Нередко ОРВЗ протекают с бронхообструктивным синдромом (БОС) — патологическим состоянием, связанным с нарушением бронхиальной проходимости и последующим повышением сопротивления потока воздуха при вентиляции (Юдина Л.В., 2007; Зайков С.В., 2009).

Клинические проявления БОС складываются из удлинения выдоха, появления экспираторного шума (свистящее, шумное дыхание), приступов удушья, участия вспомогательных мышц в акте дыхания; часто развивается малопродуктивный кашель. В англоязычной литературе этот клинический симптомокомплекс получил название «wheezing» — «синдром свистящего дыхания», поскольку свистящие звуки (дистантные или выслушиваемые при аускультации) являются основным клиническим проявлением БОС (Зайцева О.В., 2010). Генез свистящего дыхания связывают как с турбулентным движением воздуха против препятствия в дыхательных путях (трахеи, бронхах), так и с быстрыми осцилляциями просвета долевых и сегментарных бронхов. При этом происходит повышение внутригрудного давления, колебания скорости потока воздуха при выдохе, сдавление бронхов и их вибрация, а конечным ре-

зультатом является возникновение свистящих хрипов (Сорока Ю.А., 2006).

Респираторная вирусная инфекция начинается с проникновения вируса в клетки эпителия дыхательных путей, затем вирусы реплицируются и инфицированные клетки начинают секретировать цитокины, хемокины и медиаторы, такие как фактор некроза опухоли, интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8, RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted), фактор, стимулирующий образование колоний гранулоцитов (granulocyte macrophage colony-stimulating factor/GM-CSF), макрофагальный воспалительный протеин-1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ /MIP-1 $\alpha$ ), интерферон (ИФН)-индуцируемый протеин 10 kDa (IP-10), эотаксин. Как результат в дыхательные пути привлекаются клетки воспаления — нейтрофильные, эозинофильные гранулоциты, лимфоциты (Singh A.M. et al., 2007; Dougherty R.H., Fahy J.V., 2009; Newcomb D.C., Peebles R.S., 2009), играющие важную роль в управлении инфекционным процессом, однако неадекватная экспрессия воспалительных медиаторов может быть связана с гиперреактивностью. ОРВЗ часто сопровождаются нейтрофилией в отделяемом из верхних и нижних дыхательных путей и, вероятно, что продукты активации нейтрофильных гранулоцитов вовлечены в обструкцию дыхательных путей и симптомы со стороны нижних дыхательных путей (Mohapatra S.S., Voynaralle S., 2008). Следствием вирусной инфекции является отек и утолщение слизистой оболочки бронхов, дистрофия и слущивание бронхиального эпителия; в мельчайших бронхах и бронхиолах, напротив, отмечается гиперплазия эпителия. Инфекционный воспалительный процесс в бронхах, особенно при аденовирусной инфекции, сопровождается выраженным эксудативным компонентом со слизистыми наложениями на эпителий, его разрыхлением и отторжением. Бронхиальный секрет при этом бывает густым и вязким, что приводит к угнетению мукоцилиарной активности, застой бронхиального содержимого (Сорока Ю.А., 2006).

Усугубляет клиническую картину обструктивного синдрома спазм гладких мышц бронхов, который может быть связан с нарушением равновесия вегетативной нервной системы, дисбалансом между возбуждающими и тормозящими путями адренергической (снижение  $\beta$ - и возрас-

тание  $\alpha$ -адренергической активности) и холинергической иннервации (Овсянникова Е.М., 2005). Активация холинергических нервных окончаний ведет к увеличению продукции ацетилхолина и повышению концентрации гуанилатциклазы, которая, в свою очередь, способствует поступлению ионов кальция внутрь клеток гладких мышц, тем самым стимулируя бронхоконстрикцию. Дети раннего возраста в силу слабого развития гладкой мускулатуры бронхов клинически типичного бронхоспазма не дают. Особенностью течения заболеваний с БОС у детей первых лет жизни является склонность к развитию обструкции и продукция очень вязкого бронхиального секрета. У детей старшего возраста одной из основных причин БОС является бронхоспазм (Сорока Ю.А., 2006).

Показано также, что под действием вирусов может снижаться активность нейтральной пептидазы, это приводит к усилению бронхоконстриктивного действия нейропептидов (субстанция Р, тахикинин, кальциеподобный пептид и др.), образующихся в эндокринноактивных клетках дыхательных путей (Овсянникова Е.М., 2005). Некоторые медиаторы (например эндотелин-1) оказывают прямое воздействие, вызывая бронхо- и вазоконстрикцию, что приводит к обструкции воздухоносных путей и нарушению газообмена (Mallia P., Johnston S.L., 2006).

При сохраненном балансе про- и противовоспалительных агентов по мере уничтожения возбудителей происходит обратное развитие воспаления с восстановлением структуры и функции бронхов и легких, однако нередко этот баланс нарушается и повреждающее действие медиаторов может оказаться преобладающим (Середа Е.В. и соавт., 2010).

БОС при ОРВЗ особенно ярко проявляется у детей. Бронхиальная обструкция на фоне респираторных заболеваний у детей, как правило, протекает в виде острого обструктивного бронхита. БОС преимущественно развивается остро, но может носить персистирующий характер (Юдина Л.В., 2007). По результатам исследований, проведенных на кафедре педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, у 29,2% детской популяции отмечаются рецидивы свистящего затрудненного дыхания с удлиненным выдохом (wheezing) (Охотнікова О.М., 2010).

Частота БОС, развившегося на фоне инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей, по данным разных авторов составляет 5–40%. У детей с отягощенным семейным анамнезом по аллергии БОС, как правило, развивается чаще — в 30–50% случаев; такая же тенденция имеется у детей, часто болеющих респираторными инфекциями (более 6 раз в год) (Зайцева О.В., 2010). P.W. Neymann и соавторы (2004) показали, что вирусные инфекции были основным фактором риска БОС среди детей в возрасте младше 3 лет, у детей старше 3 лет отмечалась сильная ассоциация БОС с астмией.

**Факторами риска развития бронхиальной обструкции у детей являются** (Сорока Ю.А., 2006; Волков И.К., 2010):

- Широкое распространение респираторных вирусных инфекций среди детей.
- Возрастные особенности дыхательных путей и грудной клетки.
- Особенности местного иммунитета.
- Пассивное курение (табачный дым способствует деструкции эпителия бронхов, снижает фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов, нарушает мукоцилиарный клиренс).
- Неблагоприятное состояние окружающей внешней среды (пыль, загазованность, неудовлетворительные социально-бытовые условия и т.п.).
- Большинство исследователей признают влияние факторов преморбидного фона на развитие БОС — это токсикозы беременных, осложненные роды, гипоксия в родах, недоношенность, отягощенный аллергологический анамнез, гиперреактивность бронхов, рахит, дистрофия, гиперплазия тимуса, перинатальная энцефалопатия, раннее искусственное вскармливание, перенесенные респираторные заболевания в возрасте до 1 года, наследственная и врожденная патология бронхолегочной системы.

В исследовании R.F. Lemanske и соавторов (2005) установлено, что у детей группы высокого генетического риска развития аллергических респираторных заболеваний в возрасте 3 лет чаще развивается БОС при наличии в грудном возрасте следующих факторов риска: пассивное курение (отношение шансов (ОШ) 2,1), старшие сиблинги (ОШ 2,5), аллергическая сенсibilизация к пищевым продуктам в возрасте 1 года (ОШ 2,0), любое респираторное заболевание без БОС умеренной тяжести и тяжелое (ОШ 3,6), по меньшей мере один эпизод БОС, связанный с инфекцией респираторно-синцитиальным (РС)-вирусом (ОШ 3,0), риновирусом (ОШ 10,0) или другими патогенами (ОШ 3,9) в грудном возрасте.

Индукцированная вирусами продукция ИФН модифицирует риск БОС при вирусной инфекции (Guilbert T.W., Denlinger L.C., 2010). Нарушение продукции ИФН-β и клеточного апоптоза ведет к усиленной репликации вируса и в конечном счете к цитотоксической смерти клетки с высвобождением медиаторов воспаления и большому коли-

честву интактных вирусных частиц (Mallia P., Johnston S.L., 2006).

ИФН-γ имеет действие, подобное ИФН-α и -β, включающее повышение регуляции класса I МНС (major histocompatibility complex — главный комплекс гистосовместимости), ингибирование вирусной репликации и индукцию различных ИФН-чувствительных генов (Dougherty R.H., Fahy J.V., 2009). Установлено, что снижение митогенстимулированной секреции ИФН-γ клетками крови пуповины связано с увеличением количества перенесенных в дальнейшем вирусных инфекций умеренной тяжести и тяжелых, а также с повышенным риском аллергии (Oh J.W., 2006).

Предшествующая бронхообструкция также повышает риск вирусной инфекции нижних дыхательных путей (Gepp J.E., 2009). K.H. Carlsen и соавторы (1987) показали, что у 60% детей грудного возраста, госпитализированных с бронхолитом, чаще отмечались респираторные инфекции и эпизоды бронхолегочной обструкции в течение 2 лет наблюдения по сравнению с контролем. Результаты исследования M. Muggau и соавторов (1992) подтвердили, что дети, госпитализированные в грудном возрасте с бронхолитом, в 2,8 раз чаще имели респираторные симптомы, включая БОС, в возрасте 5,5 года.

БОС как инфекционного, так и аллергического воспалительного происхождения всегда протекает тяжелее у лиц с гиперреактивностью бронхов и проявлениями астматической (Сорока Ю.А., 2006). Предшествующее аллергическое воспаление может вести к снижению ИФН-ответа, что способствует более успешной инфекции и, возможно, более выраженным симптомам (Newcomb D.C., Peebles R.S., 2009).

### ОРВЗ с бронхообструктивным синдромом

БОС в виде свистящих хрипов на фоне ОРВЗ отмечается у до 50% детей в возрасте до 6 лет (Охотникова О.М., 2010). В грудном возрасте наиболее распространенными причинами бронхолита являются РС-вирус, риновирус и смешанная вирусная инфекция. Также причиной могут быть вирусы парагриппа, гриппа, метапневмовирус, энтеровирус, коронавирусы, бокавирус, полиомавирусы (WU, KIP), аденовирус. Клинические проявления инфекции этими вирусами достаточно схожи (Gepp J.E., 2009). РС-вирус является причиной приблизительно 70% случаев госпитализаций детей в возрасте до 1 года с бронхолитом. У детей старшего возраста доминируют пикорнавирусы (65% у детей в возрасте 1–2 года и 82% — у детей ≥3 лет) (Guilbert T.W., Denlinger L.C., 2010). В проведенном D. Jackson и соавторами (2008) исследовании у детей в возрасте до 3 лет с БОС в 90% случаев выявлены вирусы (чаще всего риновирус — 48%, РС-вирусы — 21%, вирусы парагриппа — 12%, метапневмовирус — 7%, коронавирусы — 5%, аденовирусы — 4%, вирусы гриппа — 4% и энтеровирусы — 2%). В другом исследовании

(Chung J.Y. et al., 2007) у детей в возрасте 1 года — 5 лет с острым БОС вирусы определены в 61,5% случаев, причем в 16,0% наблюдалась смешанная вирусная инфекция. В 33,3% случаев определены риновирус, в 13,8% — РС-вирус, в 13,85 — бокавирус, в 7,8% — метапневмовирус и в 1,3% — коронавирус NL63. Несколько иные результаты получены московскими исследователями: в этиологии БОС у детей первого года жизни на первый план выступает сочетание РС-вируса и аденовируса (17%), на втором месте — аденовирус (14%) и только на третьем — РС-вирус (6%). У детей в возрасте старше 1 года первое место в этиологии БОС занимает РС-вирус (29%), на втором — аденовирусы (16%), на третьем — сочетание РС-вируса и аденовирусов. Независимо от возраста детей с одинаковой частотой в этиологии БОС отмечается грипп (3%) и парагрипп (3%) (Овсянникова Е.М., 2005).

**РС-вирус** (род Пневмовирусов семейства Парамиксовирусов) впервые изолирован в 1956 г. По оценкам ВОЗ РС-вирус ответственен за 64 млн заболеваний и 160 тыс. смертей ежегодно. РС-вирус обычно циркулирует в умеренном климате с ноября по апрель, с пиком заболеваемости в зимние месяцы. РС-вирус — один из наиболее контагиозных человеческих патогенов. Он быстро проникает и легко распространяется в больницах, домах престарелых и других закрытых учреждениях. При заболевании распространенным симптомом является кашель, ринорея и незначительное повышение температуры тела. Основной мишенью РС-вируса в нижних дыхательных путях является мерцательный эпителий бронхиол и пневмоциты I типа. Установлено, что РС-вирус нарушает работу ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей. Патологические находки включают некроз эпителиальных клеток, изредка — пролиферацию эпителия бронхиол. Повреждение тканей чаще островковое, нежели диффузное. Имеют место признаки обструкции дыхательных путей вследствие слушивания эпителиальных клеток, секреции слизи и накопления иммунных клеток (Carroll K.N., Hartert T.V., 2008; Collins P.L., Graham B.S., 2008). Для таких вирусов, как РС, поражающих относительно небольшое количество клеток дыхательных путей, иммунный ответ может быть преимущественным механизмом возникновения симптомов со стороны дыхательных путей и их дисфункции. Индуцированное вирусом повреждение эпителия может также повысить проницаемость слизистой оболочки дыхательных путей, облегчая взаимодействие аллергена с иммунными клетками и активизируя нейрогенное воспаление (Oh J.W., 2006).

Хотя РС-вирус имеет только один серотип, естественный иммунитет к нему незначительный и реинфекция может произойти в течение жизни неоднократно, ежегодная реинфекция часто встречается в первые годы жизни. По достижению 1 года 50–65% детей, а к 2 годам жизни практически все дети имеют свидетельства перенесенной РС-инфекции, причем

более половины перенесли 2 раза. Ежегодно у 5–10% взрослого населения отмечаются заболевания, связанные с РС-вирусом, а во время сезона РС-инфекции у до 25–50% работников сферы здравоохранения наблюдаются случаи реинфекции. Реинфекция обычно ассоциируется с менее тяжелым течением, хотя даже среди в остальном здоровых взрослых 84% РС-инфекций протекают симптомно и в 26% случаев — с вовлечением нижних дыхательных путей (Hall C.B. et al., 2001; Collins P.L., Graham B.S., 2008; Mohapatra S.S., Boyarpalle S., 2008; Guilbert T.W., Denlinger L.C., 2010).

В 13-летнем проспективном исследовании, проведенном в США, РС-вирус определен у 43% детей с бронхолитом, у 25% — с пневмонией, у 11% — с бронхитом и у 10% — с крупом. РС-вирус является причиной бронхолита у 20–30% детей раннего возраста. Пик госпитализации вследствие бронхолита РС-вирусной этиологии приходится на 2-й месяц жизни (Singh A.M. et al., 2007; Carroll K.N., Hartert T.V., 2008; Collins P.L., Graham B.S., 2008).

К группе повышенного риска тяжелого течения или смерти, связанной с РС-инфекцией, относятся пациенты пожилого возраста, а также пациенты любого возраста с компрометированной сердечно-сосудистой или дыхательной системой, с иммунодефицитом или иммуносупрессией. Фактором риска тяжелой РС-инфекции также является возраст младше 6 мес. На роль генетической предрасположенности к тяжелому течению РС-инфекции указывает ассоциация восприимчивости к вирусу и семейного анамнеза бронхиальной астмы (БА) или тяжелых заболеваний нижних дыхательных путей в грудном возрасте, а также различия в восприимчивости между расовыми, этническими и гендерными группами (Hall C.B. et al., 2001; Singh A.M. et al., 2007; Carroll K.N., Hartert T.V., 2008; Collins P.L., Graham B.S., 2008; Mohapatra S.S., Boyarpalle S., 2008; Guilbert T.W., Denlinger L.C., 2010). Генетический полиморфизм, выраженный повышенной экспрессией ИЛ-4, ИЛ-8 и, предположительно, CCR5 (chemokine receptor type 5), ассоциирован с повышенной частотой тяжелых форм РС-инфекции в детском возрасте, означая, что эти факторы могут участвовать в патогенезе заболевания. При РС-инфекции у детей грудного возраста также описан повышенный апоптоз CD4+ и CD8+ лимфоцитов, ведущий к лимфопении, причем больший эффект отмечается у детей более раннего возраста и с более тяжелым заболеванием. В большом количестве клинических исследований зафиксирована ассоциация тяжести РС-инфекции у детей с увеличением соотношения Th1/Th2 цитокинов (или их информационной рибонуклеиновой кислоты (иРНК)) в назальных смывах. В некоторых исследованиях установлен повышенный уровень свободных РС-специфических иммуноглобулина Е и гистамина в секрете дыхательных путей у детей грудного возраста

с РС-инфекцией и БОС (Collins P.L., Graham B.S., 2008).

В последние годы развитие новых молекулярных методов диагностики усилило выявление вирусов при острых респираторных заболеваниях и способствовало определению риновирусной инфекции как важной детерминанты острой обструкции дыхательных путей в раннем детстве (Martinez F.D., 2009). Большинство детей имеют признаки перенесенной риновирусной инфекции к концу 2-го года жизни. Отличительной чертой **риновируса** (семейство Пикорнавирусов) является большое количество серотипов и штаммов — значительно больше 100. Риновирус циркулирует круглый год с пиками заболеваемости осенью и весной и является лидирующей причиной инфекций верхних дыхательных путей. Репликация риновируса происходит при температуре 33–35 °С, поэтому ранее считалось, что риновирус поражает только верхние дыхательные пути. Однако при комнатной температуре и спокойном дыхании в респираторном тракте, включая бронхи 4-го порядка, имеются благоприятные условия для репликации риновируса. В многочисленных исследованиях установлено наличие риновируса у детей и взрослых с симптомами заболеваний нижних дыхательных путей (до 30% случаев), включая детей, госпитализированных по поводу пневмонии. Наличие риновируса подтверждено в бронхоальвеолярной жидкости и клетках бронхиального эпителия при экспериментальной риновирусной инфекции верхних дыхательных путей. У детей грудного возраста с рецидивирующими респираторными симптомами риновирус определяется в нижних дыхательных путях в 45% случаев и у большинства этих детей также имеется повышенное сопротивление дыхательных путей. Подобно РС-инфекции, риновирус ассоциирован с БОС, однако отмечается гораздо меньшая заболеваемость среди детей в возрасте младше 6 мес (Carroll K.N., Hartert T.V., 2008; Collins P.L., Graham B.S., 2008; Gern J.E., 2009; Newcomb D.C., Peebles R.S., 2009; Guilbert T.W., Denlinger L.C., 2010). В исследовании M. Korppi и соавторов (2004) установлено, что госпитализированные с БОС риновирусной этиологии дети были старше и чаще имели атопический дерматит и эозинофилию. Исследования с применением полимеразной цепной реакции показали, что РС-вирус наиболее широко ассоциирован с БОС в грудном возрасте, тогда как риновирус играет главную роль после 2–3 лет жизни (Carroll K.N., Hartert T.V., 2008). В поперечном исследовании у детей с БОС в возрасте младше 2 лет в 82% случаев выделены респираторные вирусы, при этом в 68% случаев определялся РС-вирус. У детей с БОС в возрасте старше 2 лет респираторные вирусы выделены с такой же (83%) частотой, однако в большинстве случаев выявлен риновирус (71% в сравнении с 35% у детей группы контроля) (Rakes G.P et al., 1999).

При риновирусной инфекции отмечается усиленная продукция большого коли-

чества цитокинов, хемокинов и медиаторов, включая ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-16, гранулоцит-колониестимулирующий фактор (granulocyte colony-stimulating factor — G-CSF) и RANTES. Эти цитокины также могут усиливать синтез лейкоцитов, их миграцию в дыхательные пути и, возможно, отвечать за активацию нейтрофильных гранулоцитов, способствуя дальнейшему воспалению. Вероятно, что генерация этих медиаторов в большей степени, чем прямое повреждение дыхательных путей риновирусом, является причиной воспаления дыхательных путей (Singh A.M. et al., 2007). Интересно также, что более высокое соотношение ИФН-γ/ИЛ-5 иРНК в клетках мокроты при риновирусной инфекции ассоциировано с меньшими симптомами и более быстрым очищением организма от вируса (Proud D., Chow C.W., 2006). Кроме того, установлено, что слабый ИФН-γ ответ на риновирусную инфекцию ассоциирован с повышенным распространением вируса, а сниженный пролиферативный ответ мононуклеаров периферической крови на риновирус ассоциирован с увеличением тяжести симптомов (Singh A.M. et al., 2007). Риновирусная инфекция может также опосредованно активировать дегрануляцию эозинофилов. Этот эффект может способствовать усилению риска вирус-индуцированного БОС у детей с аллергической сенсibilизацией (Gern J.E., 2009).

Ранее, несмотря на всесторонние исследования, в приблизительно 30% всех случаев респираторных заболеваний определить возбудитель не удавалось, что означало вероятность существования других патогенов. И действительно, в последнее десятилетие в образцах, взятых из респираторного тракта человека, установлены новые инфекционные агенты — метапневмовирус человека, SARS-коронавирус, коронавирус NL63, коронавирус HKU1, бокавирус человека и недавно описанный вирус KI (Gaynor A.M. et al., 2007).

Так, в 2001 г. исследователями из Нидерландов у детей и взрослых с острой респираторной инфекцией выделен новый РНК-содержащий вирус — **метапневмовирус** человека (human metapneumovirus — hMPV), наряду с РС-вирусом и вирусом парагриппа принадлежащий семейству Парамиксовирусов. Пик его активности часто совпадает или следует за пиком активности РС-вируса (более ¾ случаев отмечаются с декабря по апрель). hMPV выявлен повсеместно и является важным патогеном у людей всех возрастных групп, отвечая за приблизительно 2–12% заболеваний нижних дыхательных путей у детей и меньше количество — у взрослых. У большинства ранее здоровых взрослых hMPV вызывает преимущественно заболевание средней тяжести, характеризующееся кашлем, охриплостью голоса, затруднением носового дыхания и ринореей. У более половины пациентов отмечается боль в горле, продукция мокроты и системные симптомы. Лихорадка не является обязательным симптомом.

Тяжелое течение заболевания отмечается у очень молодых, или у пациентов с хроническими заболеваниями или иммунокомпрометированных. У детей инфекция hMPV вызывает (в нисходящем порядке по частоте возникновения) бронхолит, круп, пневмонию, бронхит или обострение БА. hMPV-инфекция у детей в возрасте младше 5 лет ассоциирована с БОС и повышением индекса алергизации у детей грудного возраста (Aito W.A., 2004; Williams J.V. et al., 2004; Fouchier R.A. et al., 2005; Евсева Е.Л., 2009).

**Бокавирус человека** (Human bocavirus — HBoV), ДНК-содержащий вирус, впервые описан в сентябре 2005 г. сотрудниками клиники Каролинского университета (Karolinska University Hospital), Стокгольм, Швеция. HBoV — член семейства Парвовирусов. Название рода *Bocavirus* является результатом комбинации первых букв названий описанных ранее вирусов, принадлежащих к этому роду: бычьего парвовируса (*bovine parvovirus*) и минутного вируса собак (*canine minute virus*). HBoV распространен повсеместно. Описана сезонность с пиком заболеваемости зимой и ранней весной в умеренном климате. Трансмиссия HBoV, как полагают, осуществляется преимущественно воздушно-капельным путем, но не исключается и алиментарный путь распространения вируса. HBoV определяется у пациентов с инфекцией верхних дыхательных путей, бронхитом, бронхолитом, пневмонией и обострениями БА (Schildgen O. et al., 2008; Козулина И.С. и соавт., 2009; Allander T. et al., 2007b).

Бокавирус ассоциирован примерно с 19% эпизодов острого БОС у детей. Наиболее восприимчивы к HBoV дети в возрасте 1–3 лет, у которых отмечается более тяжелое течение этой инфекции. Причем малышки болеют чаще. Клинически HBoV-инфекция во многом сходна с типичными ОРВЗ (лихорадка, ринорея, кашель, осиплость голоса), нередко характеризуется явлениями диспепсии (гастроинтестинальные симптомы наблюдаются у 25% пациентов). В большинстве случаев развивается БОС. HBoV часто формирует ассоциации с другими респираторными вирусами, при этом чем младше ребенок, тем выше вероятность сочетанной инфекции. У детей с инфекцией нижних дыхательных путей, позитивных по HBoV, определены и другие вирусы в 37–90% случаев (Allander T. et al., 2007b; Longtin J. et al., 2008; Schildgen O. et al., 2008; Козулина И.С. и соавт., 2009; Hustedt J.W., Vazquez M., 2010).

**Коронавирусы** — семейство РНК-содержащих вирусов. Вирусная частица имеет шипообразные протейны на мембранной поверхности, образующие форму короны. Коронавирусы человека (*Human coronavirus — HCoV*) известны с конца 1960-х, однако только недавно открыто 2 новых вируса: в 2004 г. в Нидерландах идентифицирован вирус HCoV-NL63 и в 2005 г. в Гонконге — вирус HCoV-NKU1. У большинства пациентов, инфицированных HCoV-229E, HCoVOC43 и HCoV-NL63

и HCoV-NKU1, отмечаются симптомы «простуды», более тяжелые клинические симптомы характерны для новорожденных, недоношенных или рожденных с недостаточной массой тела, с сопутствующими заболеваниями, у пациентов пожилого возраста или иммунокомпрометированных лиц. HCoV-NL63 и HCoV-NKU1 определяются у 1–10% пациентов с острой респираторной инфекцией, однако в большинстве случаев сочетанно с другими респираторными вирусами, в основном РС-вирусом и вирусом гриппа. С высокой частотой HCoV-229E, HCoVOC43 и HCoV-NL63 определяются у детей грудного возраста и старше с бронхолитом, бронхитом и пневмонией (Purc K. et al., 2007; Principi N. et al., 2010).

**Полиомавирусы** — ДНК-вирусы малого размера, способные к персистенции и имеющие онкогенный потенциал. Распространены у птиц и млекопитающих. KI-и WU-вирусы, принадлежащие к новому роду семейства Полиомавирусов, одинаково отмечаются на 4 континентах, выявляются в носоглоточных смывах детей и иммунокомпрометированных взрослых с инфекцией респираторного тракта. В некоторых случаях они также определяются сочетанно с другими вирусами у пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями. WU-вирус выделен у 3% пациентов в Австралии и 0,7% — в Северной Америке, однако более чем в 1/2 случаев сочетанно с другим инфекционным агентом. Большинство (86%) пациентов составили дети в возрасте ≤3 лет, взрослые имели нарушение иммунитета или наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. У пациентов с WU-инфекцией отмечались бронхолит, круп и пневмония. Распространенность KI-вируса в носоглоточных смывах исследуемой популяции составила 1%, причем почти 90% образцов, позитивных на KI-вирус, были инфицированы другими респираторными вирусами. По мнению некоторых исследователей, доказательств патогенности указанных вирусов на данный момент недостаточно (Allander T. et al., 2007a; Gaynor A.M. et al., 2007).

### ОРВЗ и риск развития БА

Десятилетний период наблюдений позволил норвежским ученым прийти к заключению, что у лиц, перенесших в раннем возрасте ОРВЗ, повышен риск возникновения БА к 10-летнему возрасту (Nafstad P. et al., 2005). Это совместимо с результатами когортного исследования U.K. IoW (Isle of Wight): скорректированный риск развития БА в возрасте 10 лет был в 4 раза выше у детей, перенесших в первые 2 года жизни повторные инфекции нижних дыхательных путей (Holgate S.T. et al., 2010). Проведенное в США популяционное исследование с участием более 90 тыс. детей установило корреляцию степени тяжести бронхолита, перенесенного в грудном возрасте, с риском развития БА в дошкольном возрасте (Carroll K.N. et al., 2009). Известно также, что БА развивается

у 30–50% детей, имевших в грудном возрасте рецидивирующий БОС вирусного происхождения (Oh J.W., 2006).

Острая риновирусная и другие инфекции могут индуцировать синтез различных факторов, регулирующих ремоделирование дыхательных путей и развитие альвеол, включая фактор роста эндотелия сосудов (*vascular endothelial growth factor — VEGF*), NO, трансформирующий фактор роста-β (*transforming growth factor β — TGF-β*), амфирегулин, активин А и фактор роста фибробластов (*fibroblast growth factor — FGF*). Более того, вирусная инфекция может повышать регуляцию нейротрофинов, потенциально способствующих ремоделированию нервной структуры дыхательных путей и, возможно, неспецифической реактивности дыхательных путей (Gern J.E., 2009). Однако влияние РС-вируса или риновируса на развитие БА после перенесенного бронхолита может быть несомненным только на специфическом генетическом фоне и/или в комбинации с другими факторами окружающей среды (Singh A.M. et al., 2007). Наблюдение участников исследования COAST (*Childhood Origins of Asthma*) — детей группы высокого генетического риска развития БА (наличие как минимум у 1 родителя респираторной аллергии и/или БА) показало, что перенесенный в первые 3 года жизни БОС РС-вирусной этиологии повышает риск развития БА к 6 годам в 2,6 раза, а БОС риновирусной этиологии — почти в 10 раз (Jackson D. et al., 2008).

Вирусная инфекция действует синергически с аллергической сенсibilизацией и снижением функции легких в грудном возрасте, ведя к развитию БА в дальнейшем (Guilbert T.W., Denlinger L.C., 2010). Атопия является фактором риска развития БА после вирус-индуцированного БОС. Дети, перенесшие БОС в ранние годы жизни и имеющие такие признаки атопии, как аллергическая сенсibilизация, атопический дерматит, эозинофилию или аллергенспецифический иммуноглобулин Е, имеют наибольший риск развития БА (Guilbert T.W., Denlinger L.C., 2010).

Нарушенный ИФН-ответ может увеличить риск более тяжелого течения вирусной инфекции в грудном возрасте и, вероятно, способствовать длительному повреждению структур дыхательных путей. В исследовании, проведенном D.A. Stern и соавторами (2007), продемонстрирован сниженный ИФН-γ-ответ мононуклеаров периферической крови в течение первых лет жизни у детей, у которых в последующем развился персистирующий БОС. Отметим, что сниженный ИФН-γ-ответ в грудном возрасте также отмечается у детей с признаками атопии, что может помочь в объяснении, почему атопия является фактором риска вирус-индуцированного БОС (Gern J.E., 2009).

### Бронхолитин®

Уже более 30 лет отечественным специалистам известен Бронхолитин® — комбинированный препарат с противокашле-

вым, бронходилатирующим и бронхоанти-септическим действием. Препарат применяется в комплексной терапии заболеваний дыхательной системы, сопровождающихся сухим непродуктивным кашлем (острый и хронический бронхит, трахеобронхит, БА, пневмония, бронхоэктазы), у взрослых и детей в возрасте старше 3 лет. Комплексное действие препарата обусловлено свойствами его основных компонентов: глауцина гидробромида и эфедрина гидрохлорида (Компендиум 2010 — лекарственные препараты, 2010).

Глауцин, алкалоид из надземной части растения мячок желтый (*Glaucium flavum Crantz*) — эффективное противокашлевое ненаркотическое средство центрального действия. Глауцин избирательно угнетает кашлевой центр продолговатого мозга и связанные с ним высшие нервные центры, не вызывая при этом, в отличие от наркотических анальгетиков, угнетения дыхательного центра, привыкания и лекарственной зависимости; также не оказывает тормозящего влияния на моторику кишечника. Начало действия глауцина наступает через 30 мин после применения препарата и сохраняется в течение не менее 8 ч. Глауцин также обладает рядом других примечательных свойств. В эксперименте установлено подавление глауцином ацетилхолин- и гистамининдуцированного сокращения бронхов. Молекулярные механизмы действия глауцина включают в себя угнетение активности растворимой формы фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов (PDE4) и влияние на  $Ca^{2+}$ -транспортные механизмы, в результате чего снижается реактивность бронхов и подавляется бронхоспазм. Описано слабывыраженное анальгезирующее и противовоспалительное действие глауцина. Глауцина гидробромид, обладая слабыми адреноблокирующими свойствами, может снижать артериальное давление (Бабушкина А.В., 2010; Компендиум 2010 — лекарственные препараты, 2010).

Эфедрин является алкалоидом, содержащимся в различных видах растения эфедры, в том числе в эфедре хвощевой (*Ephedra equisetina*). Эфедрин относится к группе симпатомиметиков смешанного действия, возбуждающих  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергические рецепторы и вызывающих высвобождение норадреналина из депо. Эфедрин умеренно ингибирует активность моноаминоксидазы. Уменьшает отек слизистой оболочки бронхов, вызывает сужение артериол и повышает артериальное давление; улучшает предсердно-желудочковую проводимость; усиливает сердечную деятельность. Активирует процессы возбуждения в центральной нервной системе и стимулирует дыхательный центр. Эфедрин надежно устраняет бронхоспазм различного генеза. Бронходилатирующий эффект эфедрина, вызванный активацией  $\beta_2$ -адренергических рецепторов гладкомышечных клеток бронхов, обуславливает облегчение отделения мокроты и снижение обструкции бронхов. При приеме внутрь бронходилатирующий эффект эфедрина реализуется через 30–40 мин, длитель-

ность его действия — 4–6 ч. Коронарные сосуды в ответ на действие эфедрина кратковременно суживаются за счет стимуляции  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов, а затем имеют длительную фазу расширения за счет стимуляции  $\beta_2$ -адренергических структур. Благоприятное влияние на кровоток, улучшение проведения электрических импульсов по проводящей системе сердца при блокадах, умеренное повышение частоты сердечных сокращений ведет к улучшению циркуляции в малом круге кровообращения, увеличению оксигенации крови, снижению гиперкапнии. Повышение возбудимости дыхательного центра наряду с бронхолитическим и противокашлевым эффектом приводит к увеличению глубины и снижению частоты дыхания, выравниванию его ритма. Увеличение времени дыхательной паузы ведет к более полному восстановлению энергетических резервов межреберных и других дыхательных мышц (Бабушкина А.В., 2010; Компендиум 2010 — лекарственные препараты, 2010).

Масло базилика, входящее в состав Бронхолитина в качестве вспомогательного компонента, придает препарату специфический приятный вкус. Его действие сходно с таковым глауцина и заключается в угнетении кашлевого рефлекса, умеренном бронхолитическом и седативном эффектах. Также масло базилика обладает противовоспалительным, антисептическим и секретолитическим действием (Бабушкина А.В., 2010; Компендиум 2010 — лекарственные препараты, 2010).

Терапевтическая эффективность и безопасность препарата Бронхолитин® доказана в ходе клинических испытаний, проводившихся с участием взрослых пациентов и детей. У больных с доказанной обструкцией бронхов в результате лечения Бронхолитином отмечено существенное уменьшение выраженности одышки, бронхальной обструкции, кашля, уменьшение количества и изменение характеристики мокроты. У пациентов наблюдалась положительная динамика показателей вентиляционной функции легких. Результаты проведенных клинических исследований показали хорошую переносимость препарата в терапевтических дозах у взрослых пациентов и детей (Бабушкина А.В., 2010).

Несмотря на многолетнее применение, Бронхолитин® остается по-прежнему актуальным и эффективным лекарственным средством. Назначение Бронхолитина особенно показано при патологических процессах, протекающих с воспалением, повышенной бронхиальной реактивностью и/или бронхоспазмом. При применении 3 раза в сутки Бронхолитин® надежно подавляет кашель, возникающий в различных рецепторных зонах бронхолегочной системы (Бабушкина А.В., 2010).

## Выводы

Острые респираторные заболевания вирусной этиологии отвечают за существенный уровень заболеваемости и смертности во всем мире. Нередко данные заболевания протекают с бронхообструктивным синдромом — патологи-

ческим состоянием, связанным с нарушением бронхиальной проходимости и последующим повышением сопротивления потока воздуха при вентиляции. Синдром бронхиальной обструкции на фоне остро-го респираторного вирусного заболевания достаточно распространен у детей (отмечается у до 50% в возрасте до 6 лет). Этиологическими факторами данного состояния являются такие вирусы, как РС-вирус и риновирус, метапневмовирус, бокавирус, вирусы гриппа, парагриппа, аденовирус, энтеровирусы, коронавирусы, полиомавирусы.

Комбинированный препарат Бронхолитин®, обладающий противокашлевым, бронходилатирующим и бронхоанти-септическим действием, на протяжении нескольких десятилетий эффективно применяется в комплексной терапии заболеваний дыхательной системы, сопровождающихся сухим непродуктивным кашлем, у детей в возрасте старше 3 лет и у взрослых пациентов. Комплексное действие препарата обусловлено свойствами его основных компонентов: глауцина гидробромида и эфедрина гидрохлорида, а также масла базилика, применяемого в качестве вспомогательного компонента. В проведенных клинических исследованиях доказана хорошая терапевтическая эффективность и безопасность препарата. При применении 3 раза в сутки Бронхолитин® надежно подавляет кашель, возникающий в различных рецепторных зонах бронхолегочной системы.

## Литература

- Бабушкина А.В.** (2010) Бронхолитин® — безопасность и эффективность, проверенные временем. Укр. мед. часопис, 1(75): 53–56 (<http://www.umj.com.ua/article/2972>; [http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/75/pdf/1580\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/75/pdf/1580_rus.pdf)).
- Волков И.К.** (2010) Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей. Медицина неотложных состояний, 3(28): (<http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-12950/article-12979/>).
- Евсеева Е.Л.** (2009) Клинико-эпидемиологические особенности, диагностика метапневмовирусной инфекции у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 23 с.
- Зайков С.В.** (2009) Бронхообструктивный синдром: принципы диагностики и терапии. Укр. пульмонолог. журн., 1: 45–49.
- Зайцева О.В.** (2010) Дифференцированные подходы к терапии бронхообструктивного синдрома у детей. Фарматека, 1: 22–26.
- Компендиум 2010 — лекарственные препараты** (2010) В.Н. Коваленко, А.П. Виктор (ред.) МОРИОН, Киев, С. Л-254–Л-255 (<http://www.compndium.com.ua/info/135366/sopharma/bronkholitin-sup-sup>).
- МОЗ України** (2009) Наказ від 12.08.2009 р. № 590 «Прозатвердження Методичних рекомендацій «Принципи діагностики та лікування хворих на гострі респіраторні вірусні захворювання» ([http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20090812\\_590.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090812_590.html)).
- Овсянникова Е.М.** (2005) Бронхообструктивный синдром инфекционного генеза у детей. Consilium Medicum. Педиатрия, 7(2): 33–37.
- Охотнікова О.М.** (2010) Синдром бронхальної обструкції у дітей: диференційна діагностика та лікування. Мистецтво лікування, 1(67): 45–56.
- Печінка А.М., Дземан М.І.** (2010) Гострі респіраторні захворювання: питання клінічної діагностики та лікування. Укр. мед. часопис, 5(79): 94–103 (<http://www.umj.com.ua/article/6986/>; <http://www.umj.com.ua>).

www.umj.com.ua/wp-content/uploads/2010/10/2834.pdf).

**Середа Е.В., Лукина О.Ф., Салимзянова Л.Р.** (2010) Механизмы бронхиальной обструкции и терапевтическая тактика при бронхитах у детей. Педиатрия, 89(5): 77–86.

**Сорока Ю.А.** (2006) Бронхообструктивный синдром в педиатрической практике. Здоровье ребенка, 2(2): 5–14.

**Юдина Л.В.** (2007) Бронхообструктивный синдром: возможности современной терапии. Здоровья Украины, 20: 54–55.

**Allander T., Andreasson K., Gupta S. et al.** (2007a) Identification of a third human polyomavirus. J. Virol., 81(8): 4130–4136.

**Allander T., Jarrit T., Gupta S. et al.** (2007b) Human bocavirus and acute wheezing in children. Clin. Infect. Dis., 44(7): 904–910.

**Aho W.A.** (2004) Human metapneumovirus: a newly described respiratory tract pathogen. J. Am. Board Fam. Pract., 17(6): 466–469.

**Calhoun W.J., Dick E.C., Schwartz L.B., Bussse W.W.** (1994) A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflammation after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. J. Clin. Invest., 94(6): 2200–2208.

**Carlsen K.H., Larsen S., Bjerve O., Leegaard J.** (1987) Acute bronchiolitis: predisposing factors and characterization of infants at risk. Pediatr. Pulmonol., 3(3): 153–160.

**Carroll K.N., Hartert T.V.** (2008) The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations. Immunol. Allergy Clin. North Am., 28(3): 539–561.

**Carroll K.N., Wu P., Gebretsadik T. et al.** (2009) The severity — dependent relationship of infant bronchiolitis on the and morbidity of early childhood asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 123(5): 1055–1061.

**Chung J.Y., Han T.H., Kim S.W. et al.** (2007) Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. J. Med. Virol., 79(8): 1238–1243.

**Collins P.L., Graham B.S.** (2008) Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. J. Virol., 82(5): 2040–2055.

**Dougherty R.H., Fahy J.V.** (2009) Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. Clin. Exp. Allergy, 39(2): 193–202.

**Fouchier R.A., Simonsen L., Kulkarni T., Osterhaus A.D.** (2005) Newer respiratory virus infections: human metapneumovirus, avian influenza virus, and human coronaviruses. Curr. Opin. Inf. Dis., 18(2): 141–146.

**Gaynor A.M., Nissen M.D., Whitley D.M. et al.** (2007) Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. PLoS Pathog., 3(5): e64.

**Gern J.E.** (2009) Rhinovirus and the initiation of asthma. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol., 9(1): 73–78.

**Gullbert T.W., Denlinger L.C.** (2010) Role of infection in the development and exacerbation of asthma. Expert Rev. Respir. Med., 4(1): 71–83.

**Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C.** (2001) Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. Clin. Infect. Dis., 33(6): 792–798.

**Heymann P.W., Carper H.T., Murphy D.D. et al.** (2004) Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. J. Allergy Clin. Immunol., 114(2): 239–247.

**Holgate S.T., Arshad H.S., Roberts G.C. et al.** (2010) A new look at the pathogenesis of asthma. Clin. Sci. (Lond.), 118(7): 439–450.

**Hyvärinen M.K., Kotaniemi-Syrjänen A., Rajtonen T.M. et al.** (2005) Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up. Pediatr. Pulmonol., 40(4): 316–323.

**Jackson D., Gangnon R., Evans M. et al.** (2008) Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 178(7): 667–672.

**Korppi M., Kotaniemi-Syrjänen A., Waris M. et al.** (2004) Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatr. Infect. Dis. J., 23(11): 995–999.

**Lemanske R.F. Jr, Jackson D.J., Gangnon R.E. et al.** (2005) Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. J. Allergy Clin. Immunol., 116(3): 571–577.

**Longtin J., Bastien M., Gilca R. et al.** (2008) Human bocavirus infections in hospitalized children and adults. Emerg. Infect. Dis., 14(2): 217–221.

**Mallik P., Johnston S.L.** (2006) How viral infections cause exacerbation of airway diseases. Chest, 130: 1203–1210.

**Martinez F.D.** (2009) The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. Proc. Am. Thorac. Soc., 6: 272–277.

**Mohapatra S.S., Boyaralle S.** (2008) Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma. Clin. Microbiol. Rev., 21(3): 495–504.

**Murray M., Webb M.S., O'Callaghan C. et al.** (1992) Respiratory status and allergy after bronchiolitis. Arch. Dis. Child., 67(4): 482–487.

**Nafstad P., Brunekreef Bert, Skirrand A., Nystad P.** (2005) Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. Pediatrics, 116(2): e255–e262.

**Newcomb D.C., Peebles R.S.** (2009) Bugs and asthma. Proc. Am. Thorac. Soc., 6: 266–271.

**Oh J.W.** (2006) Respiratory viral infections and early asthma in childhood. Allergol. Int., 55: 369–372.

**Principi N., Boels S., Esposito S.** (2010) Effects of coronavirus infections in children. Emerg. Infect. Dis., 16(2): 183–188.

**Proud D., Chow C.W.** (2006) Role of viral infections in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 35: 513–518.

**Pyrc K., Berkhout B., van der Hoek L.** (2007) The novel human coronavirus NL63 and HKU1. J. Virol., 81(7): 3051–3057.

**Rakes G.P., Arruda E., Ingram J.M. et al.** (1999) Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 159(3): 785–790.

**Schildgen O., Müller A., Allander T. et al.** (2008) Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? Clin. Microbiol. Rev., 21(2): 291–304.

**Singh A.M., Moore P.E., Gern J.E. et al.** (2007) Bronchiolitis to asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 175: 108–119.

**Stern D.A., Guerra S., Halonen M. et al.** (2007) Low IFN-gamma production in the first year of life as a predictor of wheeze during childhood. J. Allergy Clin. Immunol., 120(4): 835–841.

**Williams J.V., Harris P.A., Tolletson S.J. et al.** (2004) Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. N. Engl. J. Med., 350(5): 443–450.

## Реферативна інформація

### Метааналіз: всі НПВП — кардіотоксичні



11 января 2011 г. в журнале «ВМЖ» опубликованы результаты мета-анализа безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в отношении сердечно-сосудистой системы. В него были включены все крупные рандомизированные исследования, в которых сравнивали НПВП между собой и с плацебо — 31 клиническое испытание с участием 116 429 пациентов, применявших напроксен, ибупрофен, диклофенак, целекоксиб, эторикоксиб, рофекоксиб, люмиракоксиб или плацебо.

Согласно результатам метаанализа ни один из НПВП не является безопасным в отношении сердечно-сосудистой системы. Значения суммарного риска в отношении всех событий (инфаркт миокарда, инсульт, смерть вследствие сердечно-сосудистых заболеваний — ОР при 95% доверительном интервале (ДИ)) приведены в таблице.

Самый высокий риск развития инфаркта миокарда среди всех НПВП по сравнению с плацебо отмечался при применении рофекоксиба (ОР 2,12; 95% ДИ 1,26–3,56) и люмиракоксиба (ОР 2,00; 95% ДИ 0,71–6,21). С ибупрофеном связан самый высокий

НПВП	ОР (95% ДИ)
Напроксен	1,22 (0,78–1,93)
Ибупрофен	2,26 (1,11–4,69)
Диклофенак	1,6 (0,85–2,99)
Целекоксиб	1,43 (0,94–2,16)
Эторикоксиб	1,53 (0,74–3,17)
Рофекоксиб	1,44 (1–1,99)
Люмиракоксиб	2,04 (1,13–4,24)

риск развития инсульта (ОР 3,36; 95% ДИ 1,00–11,6). Немного уступает ему в этом отношении диклофенак (ОР 2,86; 95% ДИ 1,09–8,38). Эторикоксиб (ОР 4,07; 95% ДИ 1,23–15,7) и диклофенак (ОР 3,98; 95% ДИ 1,48–12,7) были связаны с самым высоким риском смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Наименьший показатель суммарного риска — у напроксена (ОР 1,22; 95% ДИ 0,78–1,93).

Следует отметить, что из коксибов в Европейском Союзе зарегистрированы целекоксиб, эторикоксиб и парекоксиб, в Украине — целекоксиб и эторикоксиб, тогда как в США — только целекоксиб.

Дарья Поласкова

по материалам [www.bmj.com](http://www.bmj.com)

© Design56/Dreamstime.com/Dreamstock.ru