



Дидковский Николай Антонович
доктор мед. наук, зав. лабораторией
клинической иммунологии ФГБУН "НИИ
физико-химической медицины" ФМБА
России, профессор кафедры клинической
иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО
"Первый МГМУ им. И.М.Сеченова"
Минздрава России, заслуженный врач РФ

Редакционная колонка

Дорогие коллеги!

В преддверии Нового года представляем Вам интересный, насыщенный разносторонней информацией 5-й номер журнала "Пульмонология", в котором отражены многоплановые научные и практические проблемы заболеваний легких, активно решаемые нашими врачами и учеными.

Особое внимание привлекают представленные *А.Г.Чучалиным и соавт.* Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. В связи с опасностью возникновения повторных эпидемий "свиного" гриппа важно владение специалистами любым профилем диагностики и лечения тяжелых форм этого заболевания. Разработанные Российским респираторным обществом на основе принципов доказательной медицины Клинические рекомендации касаются диагностики вызванной вирусом "свиного" гриппа пневмонии, тактики профилактики и лечения данных пациентов. Рассматриваются показания к госпитализации, применяемые схемы медикаментозной терапии, инвазивной и неинвазивной респираторной поддержки. Клинические рекомендации в предварительной версии были представлены для обсуждения на XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (2013) и одобрены независимыми экспертами.

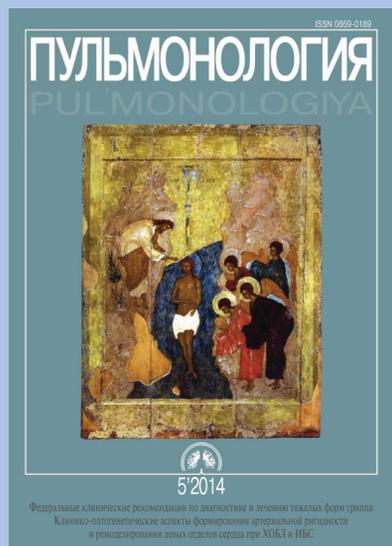
В передовой статье *М.Г.Мамаевой и соавт.* "Клинико-патогенетические аспекты формирования артериальной ригидности и ремоделирования левых отделов сердца при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца" приводятся результаты не только глубокого анализа проблем, возникающих при поражении сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ, но и исследования факторов, влияющих на формирование артериальной ригидности и нарушений функции левого желудочка (ЛЖ) у данных пациентов при наличии или отсутствии ишемической болезни сердца (ИБС). Установлено, что воспалительный процесс при тяжелой степени ХОБЛ способствует развитию нарушений функции сердечно-сосудистой системы независимо от наличия ИБС, а при наличии тяжелой ХОБЛ маркеры системного воспаления (фактор некроза опухоли- α – TNF- α и интерлейкин-8 – IL-8) коррелируют с выраженностью артериальной ригидности и дисфункции ЛЖ. Уровень IL-8, в отличие от TNF- α , при тяжелой ХОБЛ остается повышенным вне зависимости от фазы заболевания.

В данном номере журнала представлены интересные обзоры, касающиеся современных аспектов терапии бронхиальной астмы и инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания. Также рассматривается роль спирометрии в общей врачебной практике. В обзоре *И.Н.Протасовой и соавт.* "Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей" представлены возможности применения современных молекулярно-генетических методов диагностики, сравнивается их чувствительность и специфичность. В связи с недостаточной степенью чувствительности микробиологических методов авторами рекомендуется использование молекулярно-генетических тестов, в т. ч. серологических методов и полимеразной цепной реакции. Показано, что выбор метода может зависеть от различных факторов, в т. ч. от вида исследуемого материала.

В обзоре *М.С.Савенковой и соавт.* "Возможности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении гриппа, ОРВИ, герпес-вирусных инфекций" приводятся данные актуального в современных условиях спектра возбудителей острых респираторных заболеваний (ОРЗ) и герпес-вирусных инфекций, а также рекомендации по этиотропной и патогенетической терапии этих заболеваний. Рассматриваются принципы дифференциального диагноза различных ОРЗ и герпес-вирусных инфекций у детей и взрослых. Эта информация представляет значительный интерес в связи с высокой частотой и экономической значимостью данных болезней.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Научно-практический журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1990 году

**Крещение. Вторая четверть –
середина XV в. Государственный
Русский музей**

Иконография Крещения сложилась на основе синоптических Евангелий, а ее формирование началось в древнехристианский период вместе с установлением праздника Крещения Господня (II в.). Иисусу Христу исполнилось 30 лет, когда Иоанн Предтеча проповедовал и крестил народ в реке Иордан. Спаситель пришел к Иоанну и попросил от него крещения. Иоанн, считая себя недостойным столь великой чести, поначалу отказывался: "Мне надобно креститься от Тебя", но Христос настоял на крещении. Когда Иисус вышел из воды, то разверзлись над ним небеса, и увидел Иоанн, как Дух Божий в виде голубя спускается на Иисуса, а с небес раздался глас: "Вот Сын Мой возлюбленный, в котором Мое благоволение". Таким образом крещение явило миру воплотившегося Сына Божия как одной из ипостасей Святой Троицы.

Главное лицо в сюжете Крещения – Спаситель, изображенный стоящим в водах реки Иордан, струящейся между двух утесов. Голова Христа наклонена в знак смирения и покорности, правая рука – благословляющая (символ освящения Иордана и крещенской воды). Слева Предтеча возлагает руку на голову Христа, справа в поклоне стоят ангелы. Их задропированные руки и покровы в руках указывают на реальную деталь ритуала крещения: ангелы исполняют роль восприемников. С неба на стоящего в воде Спасителя нисходит Святой Дух, которого символизирует голубь и лучи "троичного света". Тем самым акцентируется момент явления Божества, теофании.

Праздник Крещения (Богоявления) – один из двенадцатых праздников – отмечается 6 (19) января.

Министерство здравоохранения Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

- Мамаева М.Г., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Логачева Н.С., Эйдемиллер Н.С., Кузьмина А.Б., Салмина Т.Н., Демко И.В.**
Клинико-патогенетические аспекты формирования артериальной ригидности и ремоделирования левых отделов сердца при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца 5

Клинические рекомендации

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л., Осипова Г.Л., Самсонова М.В.**
Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа 11

Оригинальные исследования

- Двораковская И.В., Ариэль Б.М., Платонова И.С., Мазитова Ф.М., Мосин И.В., Яблонский П.К.**
Солитарная фиброзная опухоль грудной полости 20
- Зинькович С.А., Непомнящая Е.М., Пыльцин С.П., Лаптева Т.О., Лазутин Ю.Н., Тарнопольская О.В.**
Значение некоторых иммуноморфологических факторов для определения прогноза аденокарциномы легкого 27
- Самулеева Ю.В., Задионченко В.С., Ли В.В., Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Пихлак А.Э., Логачев В.А., Соколова Л.Б.**
Ожирение и метаболические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности фенотипирования 32
- Будневский А.В., Чернов А.В., Ермолова А.В., Трибунцева Л.В.**
Бронхиальная астма в сочетании с метаболическим синдромом: возможности достижения контроля над заболеванием 39
- Оспельникова Т.П., Морозова О.В., Исаева Е.И., Осипова Г.Л., Колодяжная Л.В., Притчина Е.Н., Смирнова М.Ю., Андреева С.А., Панкратова В.Н., Еришов Ф.И., Чучалин А.Г.**
Респираторные вирусы и бактерии, антитела и цитокины у больных с фенотипом "бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких" 46
- Протасов А.Д.**
Сравнительная оценка эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с бронхиальной астмой при использовании 13-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцин 52
- Чучалин А.Г., Белевский А.С., Семко Я.В., Чуприна Е.Н., Карнаушкина М.А., Бердзенадзе И.В., Волкова Н.Е., Чарикова Е.И., Кочеткова Н.М., Шуганов Е.Г., Кронина Л.А., Матишева А.М.**
Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии в рутинной клинической практике: результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы 57
- Левина А.С., Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Ибрагимова О.М., Кветная А.С., Калиногорская О.С., Мурина Е.А., Гостев В.В.**
Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста 62
- Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В.**
Анализ клинико-диагностических возможностей инструментов оценки тяжести и прогноза внебольничной пневмонии у пациентов молодого возраста из организованных коллективов 67
- Бабарсков Е.В., Шогенова Л.В., Айсанов З.Р., Черняк А.В., Чучалин А.Г.**
Монооксид углерода в выдыхаемом воздухе как маркер ацидоза у спортсменов 73

Обзоры	
<i>Протасова И.Н., Перьянова О.В., Ильенкова Н.А.</i> Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей	78
<i>Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А., Савенков М.П.</i> Возможности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении гриппа, ОРВИ, герпес-вирусных инфекций	83
<i>Зайцева О.В.</i> Современные аспекты базисной терапии бронхиальной астмы у детей в возрасте до 6 лет	94
<i>Айсанов З.Р., Черняк А.В., Калманова Е.Н.</i> Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общеврачебной практике	101
Дискуссии	
<i>Черняев А.Л., Самсонова М.В.</i> Об интерстициальных пневмониях: ответы на вопросы профессора М.М.Ильковича и рассуждения на актуальную тему	111
Заметки из практики	
<i>Симакова М.А., Шлойд Е.А., Зверев Д.А., Никитина А.В., Моисеева О.М.</i> Рецидивирующее легочное кровотечение у беременной с идиопатической легочной артериальной гипертензией: клинический случай и обзор литературы	114
<i>Садчиков Д.В., Зеулина Е.Е., Рубан В.В.</i> Случай успешной интенсивной терапии раннего послеоперационного осложнения у больной после симультантной операции – тимэктомии и субтотальной резекции щитовидной железы по О.В.Николаеву	120
Конгресс ERS	
<i>Визель И.Ю., Визель А.А.</i> Обзор материалов по саркоидозу, представленных на Конгрессе Европейского респираторного общества 2014 года	123

Contents

Editorial	
<i>Mamaeva M.G., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A., Logacheva N.S., Eydemiller N.S., Kuz'minova T.N., Salmina A.B., Demko I.V.</i> Clinical and pathogenic aspects of arterial stiffness and the left heart remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease ...	5
Clinical guidelines	
<i>Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Chernyaev A.L., Osipova G.L., Samsonova M.V.</i> on behalf of Russian Respiratory Society Federal guidelines on diagnosis and management of severe influenza	11
Original studies	
<i>Dvorakovskaya I.V., Ariel' I.B.M., Platonova I.S., Mazitova F.M., Mosin I.V., Yablonskiy P.K.</i> A solid fibrous chest tumor	20
<i>Zin'kovich S.A., Nepomnyashchaya E.M., Pyl'tsin S.P., Lapteva T.O., Lazutin Yu.N., Tarnopol'skaya O.V.</i> A significance of some prognostic immunomorphologic factors in adenocarcinoma of the lung	27
<i>Samuleeva Yu.V., Zadionchenko V.S., Li V.V., Adasheva T.V., Samorukova E.I., Pikhlak A.E., Logachev V.A., Sokolova L.B.</i> Obesity and metabolic disorders in COPD patients: opportunities for phenotyping ...	32
<i>Budnevskiy A.V., Chernov A.V., Ermolova A.V., Tribuntseva L.V.</i> Co-morbidity of bronchial asthma and metabolic syndrome: possibilities to achieve asthma control	39

Редакционная коллегия журнала

Чучалин А.Г. — главный редактор
 Дидковский Н.А. — зам. главного редактора
 Солдатов Д.Г. — ответственный секретарь
 Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Васильева О.С.,
 Величковский Б.Т., Волков И.К., Геппе Н.А.,
 Гушин И.С., Дворецкий Л.И., Илькович М.М.,
 Козлов Р.С., Кокосов А.Н., Котляров П.М.,
 Овчаренко С.И., Пискунов Г.З.,
 Приймак А.А., Соодаева С.К., Стручков П.В.,
 Федосеев Г.Б., Чернеховская Н.Е.,
 Черняев А.Л., Шмелев Е.И.

Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань),
 Визель А.А. (Казань),
 Кириллов М.М. (Саратов),
 Лещенко И.В. (Екатеринбург),
 Луценко М.Т. (Благовещенск),
 Масуев К.А. (Махачкала),
 Перельман Ю.М. (Благовещенск),
 Сидорова Л.Д. (Новосибирск),
 Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),
 Суханова Г.И. (Владивосток),
 Трубников Г.В. (Барнаул),
 Шойхет Я.Н. (Барнаул),
 Dierkesmann R. (Германия),
 Massard G. (Франция),
 Voisin C. (Франция)

Адрес редакции:

105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4
 ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России,
 редакция журнала "Пульмонология"
 телефон / факс: 465-48-77
 e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Журнал "Пульмонология" включен в систему
 Российского индекса научного цитирования
 и в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory"

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Решением Президиума Высшей аттестационной
 комиссии Министерства образования и науки
 Российской Федерации журнал "Пульмонология"
 внесен в перечень ведущих рецензируемых научных
 журналов и изданий, в которых должны быть
 опубликованы основные научные результаты
 диссертации на соискание ученой степени
 доктора и кандидата наук.
<http://vak.ed.gov.ru>

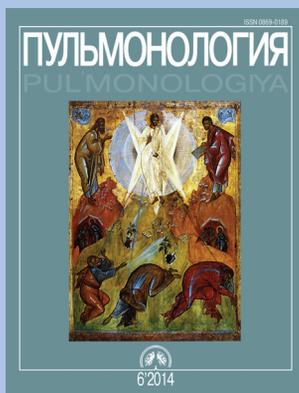
Ответственный редактор Пархоменко Т.В.
 Научный редактор Авдеев С.Н.
 Редактор Чучера Л.В.
 Перевод Чикина С.Ю.
 Компьютерная верстка Стариковская Л.Б.
 Художественный редактор Ефремов П.П.

Подписано в печать 18.12.2014. Формат 60 x 90 1/8.
 Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 390
 ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов
 ООО "КОДА"

© Пульмонология, 2014

<i>Ospel'nikova I.T.P., Morozova O.V., Isaeva E.I., Osipova G.L., Kolodyazhnaya L.V., Pritchina E.N., Smirnova M.Yu., Andreeva S.A., Pankratova V.N., Ershov F.I., Chuchalin A.G.</i> Respiratory viruses and bacteria, antibodies and cytokines in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease phenotype	46
<i>Protasov A.D.</i> Comparative efficiency of 13-valent conjugate vaccine and 23-valent polysaccharide vaccine in asthma patients	52
<i>Chuchalin A.G., Belevskiy A.S., Semko Ya.V., Chuprina E.N., Karnaukhina M.A., Berdzenadze I.V., Volkova N.E., Charikova E.I., Kochetkova N.M., Shuganov E.G., Kronina L.A., Matisheva A.M.</i> Efficacy and safety of josamycin in patients with non-severe community-acquired pneumonia in routine clinical practice: results of a prospective multicenter observational program	57
<i>Levina A.S., Babachenko I.V., Sharipova E.V., Ibragimova O.M., Kvetnaya A.S., Kalinogorskaya O.S., Murina E.A., Gostev V.V.</i> Etiological age-related description of community-acquired pneumonia in children	62
<i>Zaytsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Kondrat'eva T.V.</i> An analysis of diagnostic values of prognostic tools for community-acquired pneumonia in young patients in a closed community	67
<i>Babarskov E.V., Shogenova L.V., Aysanov Z.R., Chernyak A.V., Chuchalin A.G.</i> Exhaled carbon monoxide (CO) as blood acidity marker in sportsmen	73
Reviews	
<i>Protasova I.N., Peryanova O.V., Ilyenkova N.A.</i> Etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in children	78
<i>Savenkova M.S., Afanas'eva A.A., Abramova N.A., Savenkov M.P.</i> Возможности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении гриппа, ОРВИ, герпес-вирусных	83
<i>Zaytseva O.V.</i> Current aspects of basic therapy for asthma in pre-school children	94
<i>Aysanov Z.R., Chernyak A.V., Kalmanova E.N.</i> Spirometry for diagnosis and therapeutic efficacy evaluation in chronic obstructive pulmonary disease in primary care	101
Discussions	
<i>Chernyaev A.L., Samsonova M.V.</i> About interstitial pneumonias: answers to Prof. M.M.II'kovich's questions and discussion	111
Practical notes	
<i>Simakova M.A., Shloydo E.A., Zverev D.A., Nikitina A.V., Moiseeva O.M.</i> Recurrent hemoptysis in a pregnant woman with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a case report and review	114
<i>Sadchikov D.V., Zeulina E.E., Ruban V.V.</i> A case of sufficient intensive therapy of an early post-operative complication after simultaneous thymectomy and O.V.Nikolayev's subtotal thyroidectomy	120
Congress ERS	
<i>Vizel' I.Yu., Vizel' A.A.</i> A review of data on sarcoidosis presented in the European Respiratory Society Congress 2014	123



Читайте в следующем номере:

Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии
Российское респираторное общество

Видовая идентификация и анализ генетических маркеров лекарственной устойчивости стрептококков у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Сенина М.Е., Икрянникова Л.Н., Лисицина Е.С. и др.

Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы

Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Кньшова В.В. и др.

Клинико-патогенетические аспекты формирования артериальной ригидности и ремоделирования левых отделов сердца при сочетании хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца

М.Г.Мамаева^{1,2}, Е.А.Собко^{1,2}, А.Ю.Крапошина¹, И.А.Соловьева¹, Н.С.Логачева², Н.С.Эйдемиллер², Т.Н.Кузьмина², А.Б.Салмина¹, И.В.Демко¹

1 – ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

2 – КГБУЗ "Краевая клиническая больница № 1": 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3

Резюме

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи клинико-функциональных показателей, артериальной ригидности (АР) и ремоделирования левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и при сочетании ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС). По результатам исследования показано, что пациенты с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, независимо от наличия ИБС, подвержены влиянию общих патогенетических факторов (курение, гипоксемия, системное воспаление), вызывающих ремоделирование сосудистой стенки. Избыточная АР существенно влияет на гемодинамику, ухудшая расслабление сердечной мышцы, что приводит к нарушению диастолической функции и снижению сократительной способности левого желудочка (ЛЖ). У больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, независимо от наличия ИБС, выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем маркеров системного воспаления, АР и нарушением систолической и диастолической функции ЛЖ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, артериальная ригидность, индекс аугментации, скорость распространения пульсовой волны, системное воспаление, цитокины, диастолическая дисфункция, систолическая функция левого желудочка.

Clinical and pathogenic aspects of arterial stiffness and the left heart remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease

M.G.Mamaeva^{1,2}, E.A.Sobko^{1,2}, A.Yu.Kraposhina¹, I.A.Solov'eva¹, N.S.Logacheva², N.S.Eydemiller², T.N.Kuz'minova², A.B.Salmina¹, I.V.Demko¹

1 – State Institution "V.F. Voino-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Krasnoyarsk, Russia;

2 – State Institution "Territorial Clinical Hospital N 1"; Krasnoyarsk, Russia

Summary

Aim. The aim of this study was to evaluate a relationship between clinical and functional parameters, arterial stiffness and the left heart remodeling in patients with COPD and co-morbid coronary artery disease (CAD). **Methods.** Fifty COPD patients with or without co-morbid CAD were included. This was a prospective observational 52-week study. Lung function was testing, non-invasive arteriography, echocardiography were used. Oxygen saturation and cytokine (IL-6, IL-8, TNF- α) were measured. **Results.** Severe and very severe COPD and CAD have common risk factors, such as smoking, hypoxemia, systemic inflammation, which can cause vascular wall remodeling. Increased arterial stiffness affects hemodynamics and impedes myocardial relaxation that in turn leads to diastolic dysfunction and reduced left heart contractility. Direct relationships between systemic inflammation biomarkers, arterial stiffness, systolic and diastolic dysfunction were found in patients with severe and very severe COPD independently on co-morbid CAD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, arterial stiffness, augmentation index, pulse wave velocity, systemic inflammation, cytokines, diastolic dysfunction, left heart systolic function.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, что влечет за собой значительный экономический и социальный ущерб [1].

В крупных эпидемиологических исследованиях продемонстрировано, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является сердечно-сосудистая патология [2]. Согласно данным многочисленных исследований, у больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2–3 раза и составляет $\approx 50\%$

общего количества смертельных случаев [3–5]. В настоящее время отмечается увеличение числа пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с ХОБЛ. Причиной сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний могут быть общие факторы риска – курение, персистирующее системное воспаление, хронические инфекции, прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы (β_2 -адреномиметики) и др. [6, 7].

Несмотря на многочисленные работы о различии патогенетических аспектов воспаления при ХОБЛ, в литературе редко встречается упоминание о влиянии маркеров системного воспаления на формирование структурных изменений левых отделов сердца и артериальной ригидности (АР) при ХОБЛ, а также сочетании ХОБЛ и ИБС.

Целью данного исследования явилась оценка взаимосвязи клинико-функциональных показателей, АР, маркеров системного воспаления и ремоделирования левых отделов сердца у больных ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и ИБС.

Материалы и методы

Больные ($n = 50$), участвующие в проспективном наблюдательном исследовании с периодом наблюдения 52 нед., были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 30$: 27 (90 %) мужчин, 3 (10 %) женщины; медиана (Me) возраста – 59 (55; 65) лет) – с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения; 2-я ($n = 20$: 17 (85 %) мужчин, 3 (15 %) женщины; Me – 63,5 (62; 69) года) – с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения в сочетании с ИБС. Пациентам обеих групп назначалась базисная и симптоматическая терапия (M_3 -холинолитики, β_2 -агонисты длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды), большим 2-й группы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дезагреганты, статины. Пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по полу, возрасту, стажу курения, длительности заболевания ХОБЛ (табл. 1). Группу контроля составили некурящие практически здоровые добровольцы ($n = 20$; 6 (30 %) мужчин, 14 (70 %) женщин; Me – 48 (43,5; 52)).

Критерии включения в исследование: возраст старше 40 и моложе 75 лет; ранее установленный диагноз ХОБЛ (GOLD, 2011) и ИБС, подтвержденной данными анамнеза, электрокардиографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), коронароангиографии.

Критериями исключения явились сахарный диабет, злокачественные, аутоиммунные заболевания, болезни крови, рак легкого, активный туберкулез, интерстициальные заболевания легких, острые и хронические нагноительные заболевания легких, тяжелые заболевания печени и почек.

Исследования проводились на базе легочно-аллергологического центра КГБУЗ "Краевая клиническая больница" (Красноярск).

Исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось методом спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола) на установке фирмы *MasterScreen* (*Erich Jaeger*, Германия) в соответствии с рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного сообществ [8].

Неинвазивная артериография выполнялась на артериографе *TensioClinic* (Венгрия). Рассчитывались основные характеристики АР: скорость пульсовой волны в аорте (СПВА) и индекс аугментации (ИА).

ЭхоКГ проводилось из доступов, рекомендованных Американским обществом эхокардиографии, на аппарате цифровой компьютерной сонографии *Sequoia-512* (*Acuson*, США) с использованием мультисекторных датчиков секторального типа с частотой сканирования 2,5–3,5 МГц.

Сатурация кислородом (SaO_2) определялась с помощью пульсоксиметра *9500 ONYX* (*Nonin Medical*, США).

Содержание цитокинов (интерлейкины – IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли – TNF- α) в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа с помощью реактивов "Вектор-бест" (Россия). Исследование С-реактивного белка (СРБ) (фазового угла (ФУ) – угла между амплитудными значениями деформации) в плазме крови проводилось иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе *Beckman Coulter* (США) серии AU.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6,0*. Для анализа признаков, распределение которых было отличным от нормального, использовались непараметрические критерии. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3) – интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го процентилей соответственно). Для оценки статистической значимости различий при сравнении 2 не связанных между собой групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни, при оценке статистической значимости различий при сравнении зависимых групп использовался критерий Уилкоксона. Корреляционная зависимость рассчитывалась по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке показателей ФВД у больных как 1-й, так и 2-й группы отмечалась выраженная бронхиальная

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа		
	ХОБЛ, $n = 30$	ХОБЛ + ИБС, $n = 20$	Контроль, $n = 20$
Возраст, годы, Me (Q1; Q3)	57,5 (55; 61)	63,5 (62; 69)	48 (43,5; 52)
Давность заболевания, годы, Me (Q1; Q3)	3 (2; 6)	3,5 (2; 5)	–
Мужчины, n (%)	27 (90)	17 (85)	6 (30)
Женщины, n (%)	3 (10)	3 (15)	14 (70)
Стаж курения, годы, Me (Q1; Q3)	38,5 (30; 43)	37,5 (25; 42,5)	0 (0; 0)
Индекс курения, пачко-лет, Me (Q1; Q3)	39 (30; 50)	37,5 (13,5; 45)	0 (0; 0)

Некоторые показатели АР у больных ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и ИБС в динамике заболевания

Показатель	Период наблюдения	Группа			Значимость различий с использованием критерия Манна-Уитни, p_{1-2}
		ХОБЛ, $n = 30$	ХОБЛ + ИБС, $n = 20$	Контроль, $n = 20$	
		Me (Q1; Q3)			
ИА, %	Обострение	4,67 (-24,34; 22,34)*	-45,07 (-68,4; -17,26)	-39,56 (-52,88; -36,02)	< 0,001
	12 мес.	-0,32 (-32,89; 27,22)*	-48,40 (-59,9; -33,14)		< 0,001
СПВА, м / с	Обострение	9,87 (8,17; 11,29)*	8,61 (6,73; 10,39)*	7,28 (6,62; 7,77)	0,045
	12 мес.	10,75 (9,12; 12,25)*	9,25 (7,49; 11,10)*		0,036

Примечание: * – достоверность различий между группами и контролем при $p < 0,05$.

обструкция, что сопровождалось снижением показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости легких ($ФЖЕЛ$) и их соотношения ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$), вне зависимости от периода наблюдения ($p < 0,05$). В обеих группах выявлено снижение SaO_2 , определяемой методом пульсоксиметрии, независимо от фазы заболевания ($p < 0,05$). Вместе с тем в группе больных с сочетанной патологией в период обострения заболевания показатель SaO_2 (91,0 (85,5; 93,0)) был статистически значимо ниже по сравнению с показателями у больных 1-й группы (93,0 (91,0; 95,0)).

При изучении основных показателей АР установлено повышение ИА как в период обострения, так и в динамике через 12 мес. наблюдения у больных 1-й группы в сравнении с данным показателем у пациентов в группе практически здоровых лиц ($p < 0,001$) и 2-й группы (табл. 2). Отсутствие изменений показателя ИА в группе больных с сочетанной патологией в сравнении с практически здоровыми, по-видимому, может быть обусловлено приемом лекарственных средств, используемых для лечения ИБС, а также снижением сократительной способности миокарда, уменьшением сердечного выброса, развитием гиподинамии миокарда, что отмечено и в других исследованиях [9].

Как в период обострения, так и в динамике через 12 мес. наблюдения в обеих группах регистрировалось повышение показателя СПВА в сравнении с контролем (см. табл. 2). Патологическое повышение СПВА (> 10 м / с) наблюдалось у 15 (50 %) больных 1-й группы и у 6 (30 %) – 2-й. В период обострения заболевания уровень СПВА > 10 м / с встречался с одинаковой частотой как в 1-й, так и во 2-й группе ($\chi^2 = 1,97$; $p = 0,16$), та же тенденция сохранялась и через 12 мес. ($\chi^2 = 2,31$; $p = 0,128$).

По результатам корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между возрастом и показателем ИА ($r = 0,43$; $p = 0,018$) у больных 1-й группы. Во 2-й группе установлена положительная корреляционная взаимосвязь между показателями $ОФВ_1$ и SaO_2 ($r = 0,52$; $p = 0,018$), а также между показателем ИА и возрастом больных ($r = 0,48$; $p = 0,031$).

При оценке функциональных показателей левого желудочка (ЛЖ) установлено снижение его сократительной функции у больных как 1-й, так и 2-й группы в сравнении с показателями контроля, независимо от фазы заболевания (табл. 3). В обеих группах наблюдалось снижение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (V_e) вне зависимости от периода наблюдения. Как в 1-й, так и во 2-й группе показатель отношения V_e и максимальной скорости

Таблица 3

Показатели систолической и диастолической функции ЛЖ у больных ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и ИБС в динамике заболевания

Показатель	Группа			Значимость различий с использованием критерия Манна-Уитни, p_{1-2}	
	ХОБЛ, $n = 30$	ХОБЛ + ИБС, $n = 20$	Контроль, $n = 20$		
		Me (Q1; Q3)			
ФВ ЛЖ при обострении, %	63 (60; 65)*	61 (59; 65)*	65 (64; 69)	0,104	
ФВ ЛЖ через 12 мес., %	64 (60; 66)*	60 (58; 63)*		0,003	
ФУ при обострении, %	34 (30; 35)*	32 (30; 34)*	35 (35; 37,5)	0,522	
ФУ через 12 мес., %	34 (32; 35)*	33 (31; 34)*		0,419	
V_e ЛЖ при обострении, м / с	0,44 (0,37; 0,53)*	0,38 (0,34; 0,45)*	0,62 (0,53; 0,67)	0,536	
V_e ЛЖ через 12 мес., м / с	0,46 (0,39; 0,55)*	0,48 (0,40; 0,50)*		0,233	
V_a ЛЖ при обострении, м / с	0,6 (0,46; 0,58)*	0,52 (0,46; 0,56)	0,51 (0,40; 0,56)	0,204	
V_a ЛЖ через 12 мес., м / с	0,56 (0,48; 0,53)	0,73 (0,52; 0,81)		0,436	
V_e / V_a при обострении, у. е.	0,8 (0,66; 0,84)*	0,78 (0,66; 0,83)*	1,27 (1,13; 1,53)	0,407	
V_e / V_a через 12 мес., у. е.	0,73 (0,65; 0,99)*	0,77 (0,56; 0,87)*		0,540	
IVRT ЛЖ при обострении, мс	96 (85; 107)	100 (85; 107)	91 (84; 92)	0,817	
IVRT ЛЖ через 12 мес., мс	89 (85; 100)	91 (80; 100)		0,981	

Примечание: * – достоверность различий между группами и контролем в период обострения заболевания при $p < 0,05$; ФВ – фракция выброса ЛЖ; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ.

Таблица 4
Уровень цитокинов и СРБ в периферической крови у больных ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и ИБС в динамике заболевания

Показатель, пг / мл	Период наблюдения	Группа			Значимость различий с использованием критерия Манна–Уитни, p_{1-2}
		ХОБЛ, $n = 30$	ХОБЛ + ИБС, $n = 20$	Контроль, $n = 20$	
		Me (Q1; Q3)			
IL-6	Обострение	1,43 (0,37; 2,93)	1,03 (0,18; 2,13)	1,04 (0,70; 2,23)	0,113
	12 мес.	0,39 (0,08; 0,77)*, **	1,09 (0,5; 5,16)		0,002
IL-8	Обострение	25,04 (11,9; 43,5)*	14,75 (11,7; 21,7)*	8,52 (4,43; 14,46)	0,290
	12 мес.	13,49 (8,6; 16,79)*	16,1 (11,6; 17,8)*		0,119
TNF- β	Обострение	17,95 (10,7; 25,8)*	26,6 (5,18; 34,0)*	11,4 (9,74; 18,51)	0,585
	12 мес.	9,05 (3,0; 11,94)**	5,9 (2,36; 9,96)**		0,214
СРБ	Обострение	4,8 (2,3; 15,0)*	4,15 (3,25; 6,95)*	0,89 (0,6; 1,35)	0,596
	12 мес.	4,8 (2,5; 5,9)*	3,05 (1,81; 5,45)*		0,528

Примечание: * – достоверность различий между исследуемыми группами и контролем в период обострения заболевания при $p < 0,05$; ** – достоверность различий внутри группы при $p < 0,05$.

позднего наполнения ЛЖ (Va) был снижен и составил < 1 , что может свидетельствовать о релаксационном типе нарушения диастолической функции ЛЖ.

Основными факторами, влияющими на снижение сократительной способности ЛЖ, является бронхиальная обструкция, гипоксемия и курение, что подтверждается наличием во 2-й группе положительной корреляционной взаимосвязи между показателями ОФВ₁ и ФВ ($r = 0,90$; $p = 0,037$) и отрицательной взаимосвязи – между длительностью курения и ФУ ($r = -0,97$; $p = 0,005$). В обеих группах в период обострения наблюдалось повышение содержания в плазме крови IL-8 и TNF- α , тогда как уровень IL-6 не отличался от таковых в группе практически здоровых лиц (табл. 4).

Через 12 мес. наблюдения вне обострения заболевания регистрировалось снижение содержания TNF- α в плазме крови в обеих группах, статистически значимых различий с показателем контроля не выявлено. Вместе с тем как в 1-й, так и во 2-й группе сохранялся повышенный уровень IL-8 в периферической крови, что может быть связано с воздействием сигаретного дыма. Независимо от периода обследования в обеих группах отмечалось повышение содержания СРБ в плазме крови в сравнении с таковым у лиц в группе контроля.

При проведении корреляционного анализа у больных 1-й группы установлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем TNF- α и стажем курения ($r = 0,58$; $p = 0,019$), подтверждающая значимую роль курения в персистенции системной воспалительной реакции у больных ХОБЛ, и отрицательная корреляционная взаимосвязь – между уровнем TNF- α и показателем ФВ ($r = -0,62$; $p = 0,018$), свидетельствующая о влиянии системного воспаления на сократительную способность ЛЖ. Во 2-й группе в период обострения заболевания регистрировались положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем СРБ в плазме крови и показателем СПВА ($r = 0,46$; $p = 0,044$); между содержанием IL-8 в плазме крови и IVRT ЛЖ ($r = 0,71$; $p = 0,014$).

Таким образом, по результатам исследования установлено, что больные ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, независимо от наличия ИБС, подвержены влиянию общих патогенетических факторов (курение, гипоксемия, системное воспаление), вызывающих ремоделирование сосудистой стенки. Избыточная АР существенно влияет на гемодинамику, ухудшая расслабление сердечной мышцы, что приводит к нарушению диастолической функции и снижению сократительной способности ЛЖ [10].

Заключение

Увеличение показателя СПВА свидетельствует о повышении АР у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, а также при сочетании ХОБЛ и ИБС.

При оценке функциональных параметров ЛЖ выявлено снижение его систолической функции у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, независимо от наличия ИБС и периода наблюдения. Одним из ведущих факторов, вызывающих снижение систолической функции ЛЖ, является гипоксемия.

У больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения и при сочетании ХОБЛ с ИБС выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-8) и СРБ в плазме периферической крови независимо от периода наблюдения, что свидетельствует о персистирующем системном воспалении. Информативным маркером, отражающим фазу заболевания, является TNF- α .

Курение у пациентов с ХОБЛ – один из ведущих патогенетических факторов в персистенции системного воспаления.

Независимо от наличия ИБС, у больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем маркеров системного воспаления, АР и нарушением систолической и диастолической функции ЛЖ.

Работа выполнена при поддержке гранта Фонда Бортника / Краевого государственного автономного учреждения "КРИТБИ" УМНИК.

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. Last updated 2011. www.goldcopd.org*
2. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204–212.
3. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: a study of the general population. *COPD* 2010; 7 (1): 5–10.
4. Selli B.R., Locantore N., Yates J. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (10): 1065–1072.
5. Almagro P., Lopez Garcia F., Cabrera F.J. et al. Study of the comorbidities in hospitalized patients due to decompensated chronic obstructive pulmonary disease attended in the Internal Medicine Services. *ECCO Study. Rev. Clin. Esp.* 2010; 210 (3): 101–108.
6. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. *Пульмонология.* 2008; 1: 5–13.
7. Samy N., El-Maksoud A., Khayyal A. El, Imam A. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Y. Sci. J.* 2010; 3 (3): 25–32.
8. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522.
9. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2008; 1: 45–50.
10. Fernandes V.R.F., Polak J.F., Cheng S. et al. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 194–201.
4. Selli B.R., Locantore N., Yates J. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (10): 1065–1072.
5. Almagro P., Lopez Garcia F., Cabrera F.J. et al. Study of the comorbidities in hospitalized patients due to decompensated chronic obstructive pulmonary disease attended in the Internal Medicine Services. *ECCO Study. Rev. Clin. Esp.* 2010; 210 (3): 101–108.
6. Avdeev S.N., Baymakanova G.E. COPD and cardiovascular disease: mechanisms of association. *Pul'monologiya.* 2008; 1: 5–13 (in Russian)
7. Samy N., El-Maksoud A., Khayyal A. El, Imam A. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Y. Sci. J.* 2010; 3 (3): 25–32.
8. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522.
9. Gel'tser B.I., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A. Arterial stiffness assessment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2008; 1: 45–50 (in Russian).
10. Fernandes V.R.F., Polak J.F., Cheng S. et al. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 194–201.

Received May 22, 2014

UDC [616.24-036.12-06: 616.127-005.4]-092

Информация об авторах

Мамаева Марина Геннадьевна – аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России, врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевой клинической больницы; тел.: (391) 228-34-69; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Собко Елена Альбертовна – д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России, зав. отделением аллергологии КГБУЗ "Краевая клиническая больница № 1"; тел.: (391) 228-34-69; e-mail: sobko29@mail.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (391) 228-34-69; e-mail: Angelina-maria@inbox.ru

Соловьева Ирина Анатольевна – ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (391) 228-34-69; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Логачева Нина Сергеевна – врач-лаборант гормонально-иммунологической лаборатории КГБУЗ "Краевая клиническая больница № 1"; тел.: (913) 171-95-67; e-mail: logachik@bk.ru

Эйдемиллер Нина Сергеевна – врач-лаборант гормонально-иммунологической лаборатории КГБУЗ "Краевая клиническая больница № 1"; тел.: (913) 583-58-54; e-mail: aidemiller@mail.ru

Кузьминова Татьяна Николаевна – врач-лаборант гормонально-иммунологической лаборатории КГБУЗ "Краевая клиническая больница № 1"; тел.: (902) 920-83-31; e-mail: Kuzminova.tanya@mail.ru

Салмина Алла Борисовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (391) 228-34-69; e-mail: allasalmina@mail.ru

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (391) 228-34-69; e-mail: demko64@mail.ru

Поступила 22.05.14

УДК [616.24-036.12-06: 616.127-005.4]-092

References

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. Last updated 2011. www.goldcopd.org*
2. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204–212.
3. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: a study of the general population. *COPD* 2010; 7 (1): 5–10.

Превенар 13 – теперь и для взрослых старше 50 лет!



Профилактика:

- пневмонии
- бактериемии
- сепсиса
- менингита

Единственная в мире конъюгированная пневмококковая вакцина для взрослых

Превенар 13

Краткая информация по применению вакцины ПРЕВЕНАР 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

суспензия для внутримышечного введения

Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13-ти серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM197 и адсорбированные на алюминий фосфате.

ПРЕВЕНАР® 13 производится в соответствии с рекомендациями ВОЗ по производству и контролю качества пневмококковых конъюгированных вакцин.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Введение вакцины Превенар® 13 вызывает выработку антител к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae*, обеспечивая тем самым специфическую защиту от инфекции, вызываемых включенными в вакцину 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F серотипами пневмококка.

Вакцина Превенар® 13 включает до 90% всех серотипов, являющихся причиной инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ), в том числе устойчивых к лечению антибиотиками. Наблюдения, проведенные в США с момента внедрения 7-валентной конъюгированной вакцины Превенар®, позволяют предположить, что наиболее тяжелые случаи инвазивной пневмонии связаны с действием серотипов, включенных в Превенар® 13 (1, 3, 7F и 19A), в частности серотип 3 непосредственно связан с заболеванием некротизирующей пневмонией.

Иммунный ответ при использовании трех или двух доз в серии первичной вакцинации. Формирование иммунной памяти показано для обеих указанных схем вакцинации. Вторичный иммунный ответ на ревакцинирующую дозу у детей второго года жизни при использовании трех или двух доз в серии первичной вакцинации сравним для всех 13 серотипов.

НАЗНАЧЕНИЕ

Профилактика заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F (включая бактериемии, сепсис, менингит, пневмонию и острый средний отит) у детей в возрасте 2 мес. – 5 лет.

Профилактика пневмококковых заболеваний (в том числе пневмонии и инвазивных заболеваний), вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F у взрослых в возрасте 50 лет и старше.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции).

Повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам.

Острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения: Вакцину вводят внутримышечно – в переднебоковую поверхность бедра (детям до 2-х лет) или в дельтовидную мышцу плеча (лицам старше 2-х лет), в разовой дозе 0,5 мл.

Не вводить Превенар® 13 внутривенно, внутриочно и внутримышечно в ягодичную область!

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Доза	Количество доз	Схема
От 2 месяцев до 6 месяцев	0,5 мл	3 + 1 ревакцинация	3 дозы с интервалом не менее 1 месяца, первая доза обычно вводится в возрасте 2-х месяцев. 4-я доза (т.е. ревакцинация) рекомендуется на втором году жизни, оптимально в 12-15 месяцев
От 7 месяцев до 11 месяцев	0,5 мл	2 + 1 ревакцинация	2 дозы с интервалом не менее 1 месяца, 3-я ревакцинация) рекомендуется на втором году жизни
От 12 месяцев до 23 месяцев	0,5 мл	1+1	2 дозы с интервалом между введениями не менее 2 месяцев
От 2 до 5 лет	0,5 мл	1	1 доза однократно
Старше 50 лет	0,5 мл	1	1 доза однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица старше 50 лет. Взрослым, включая пациентов, ранее вакцинированных полисахаридной пневмококковой вакциной, Превенар® 13 вводят однократно. Необходимость ревакцинации не установлена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность вакцины Превенар® 13 изучена на здоровых детях (4429 детей/14267 доз вакцины) в возрасте от 6 недель до 11-16 мес. Во всех исследованиях Превенар® 13 применялся одновременно с другими вакцинами, рекомендованными для данного возраста.

Кроме того, безопасность вакцины Превенар® 13 оценена у 354 детей в возрасте от 7 мес. до 5 лет, ранее не вакцинированных ни одной из пневмококковых конъюгированных вакцин. У лиц в возрасте 65 лет и старше отмечалось меньшее количество побочных эффектов вне зависимости от предшествующей вакцинации. Однако частота развития реакции была такой же, как и в более молодой популяции.

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, классифицированы по органам и системам, а также в соответствии с частотой их проявления во всех возрастных группах.

Частота нежелательных реакций определялась следующим образом: Очень частые (≥ 1/10), частые (≥ 1/100, но < 1/10), нечастые (≥ 1/1000, но < 1/100), редкие (≥ 1/10 000, но < 1/1000) и очень редкие (≤ 1/10 000).

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях Превенар® 13 у взрослых

Желудочно-кишечный тракт: Очень частые: снижение аппетита, диарея. Частые: рвота. Нечастые: тошнота. Нервная система: Очень частые: головные боли.

Иммунная система: Редкие: реакции гиперчувствительности, включая одышку, бронхоспазм, отек лица. **Кожа и подкожная клетчатка:** Очень частые: сыпь. **Скелетно-мышечная и соединительная ткани:** Очень частые: генерализованные новые или обострения имеющихся болей в суставах и мышечных болей.

Общие и местные реакции: Очень частые: озноб, утомляемость; эритема, отек, боль или уплотнение в месте инъекции, приводящие к кратковременному ограничению объема движений конечности. Частые: повышение температуры тела. Нечастые: лимфаденопатия в области места инъекции.

В целом не было отмечено значительных различий в частоте развития побочных эффектов у взрослых, ранее вакцинированных 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной и не вакцинированных этой вакциной. Частота развития местных побочных реакций была одинакова для лиц в возрасте 50-59 лет и лиц старше 65 лет при вакцинации Превенар® 13, также число местных побочных реакций не увеличивалось при вакцинации одновременно с инактивированной гриппозной вакциной. Частота обычных вакцинальных системных реакций была выше при одновременном введении Превенар® 13 и инактивированной гриппозной вакцины по сравнению с применением только инактивированной гриппозной вакцины (головная боль, озноб, сыпь, снижение аппетита, боли в суставах и мышцах) или только Превенар® 13 (головная боль, утомляемость, озноб, снижение аппетита и боль в суставах).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

При одновременной вакцинации Превенар® 13 и другими вакцинами инъекции делают в разные участки тела.

Дети в возрасте от 2 месяцев до 5 лет

Превенар® 13 сочетается с любыми другими вакцинами, входящими в календарь иммунизации детей первых лет жизни. Превенар® 13 можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми следующими антигенами, входящими в состав как моновалентных, так и комбинированных вакцин: дифтерийным, столбнячным, бесклеточным или целноклеточным коклюшным, *Haemophilus influenzae* тип b, инактивированным полиомеицитным, гепатита В, коревым, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы – без изменения реактогенности и иммунологических показателей.

Лица в возрасте 50 лет и старше

Превенар® 13 можно вводить одновременно с тривалентной инактивированной гриппозной вакциной.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

При принятии решения о вакцинации ребенка с тяжелой степенью недоноженности (беременность ≤ 28 недель), особенно имеющего в анамнезе незрелость дыхательной системы, необходимо учитывать, что польза иммунизации против пневмококковой инфекции у данной группы пациентов особенно высока и не следует ни отказываться от вакцинации, ни переносить ее сроки. Однако при этом в связи с потенциальным риском апноэ, имеющимся при применении любых вакцин, проведение первой вакцинации Превенар® 13 рекомендуется в условиях стационара под врачебным наблюдением (не менее 48 ч).

Иммунизацию против пневмококковой инфекции взрослых желательно начинать с Превенар® 13.

Информация о влиянии препарата на способность управлять автомобилем и пользоваться техникой, отсутствует.

Условия хранения: При температуре от 2 до 8°С. Не замораживать.

Срок годности: 3 года.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 123317 Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

На правах рекламы

WRUPRVAD13001

Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа

А.Г.Чучалин, С.Н.Авдеев, А.Л.Черняев, Г.Л.Осипова, М.В.Самсонова

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Грипп – острое респираторное вирусное заболевание с высокой заболеваемостью. Пандемия гриппа 2009 г., известная как "свиной" грипп, была вызвана вирусом А / H1N1 / 09 и имела ряд особенностей, в том числе чаще осложнялась поражением нижних дыхательных путей с развитием прогрессирующей пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у детей и взрослых.

В данных клинических рекомендациях рассматриваются особенности клинического течения пневмонии, развившейся на фоне "свиного" гриппа и тактика ведения таких больных, включая показания для госпитализации в стационар и отделение интенсивной терапии, использование противовирусных препаратов, медикаментозную терапию пневмонии и ОРДС на фоне гриппа, принципы кислородотерапии, вентиляционной поддержки, неизвазивной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенации, а также принципы профилактики.

Ключевые слова: "свиной" грипп, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, терапия, противовирусные препараты, неинвазивная вентиляция легких, профилактика.

Federal guidelines on diagnosis and management of severe influenza

A.G.Chuchalin, S.N.Avdeev, A.L.Chernyaev, G.L.Osipova, M.V.Samsonova on behalf of Russian Respiratory Society

Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Moscow, Russia

Summary

Influenza is an acute respiratory viral infection with high morbidity. The 2009 influenza pandemic known as "swine flu" was caused by A / H1N1 / 09 influenza virus and was characterized by several specific features including frequent injury of the lower respiratory tract with development of progressive pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children, young and middle-aged adults.

Clinical course of pneumonia complicating swine flu and management of such patients have been discussed in these guidelines. Admission to a hospital ward and to ICU, antiviral drugs, therapy of pneumonia and ARDS including supplemental oxygen, respiratory support, non-invasive ventilation and extracorporeal membrane oxygenation, and preventive measures were also reviewed.

Key words: swine flu, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, therapy, antiviral drugs, non-invasive ventilation, prevention.

Методология

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора / селекции доказательств

Доказательной базой для данных Рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1, 2).

Методы, использованные для анализа доказательств

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих Рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (2013). Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте Российского респираторного общества (РРО), для того чтобы лица, не принимавшие участие в Конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании Рекомендаций.

Проект Рекомендаций был также рецензирован независимыми экспертами, прокомментировавшими прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе данных Рекомендаций.

Таблица 1

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровень доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы систематические 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 причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Таблица 2

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила рекомендаций	Описание
A	По меньшей мере 1 метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции, в которых продемонстрирована устойчивость результатов или Группа доказательств, в которую включены результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и в которых продемонстрирована общая устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции, в которых продемонстрирована общая устойчивость результатов или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции, в которых продемонстрирована общая устойчивость результатов или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровней 3 или 4 или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Примечание: далее в тексте сила рекомендаций и уровень доказательств обозначаются латинскими буквами в круглых скобках.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества Рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке Рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (A–D), уровни доказательств (1++, 1+, 1–, 2++, 2+, 2–, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики (*Good Practice Points* – GPPs) приводятся при изложении текста Рекомендаций.

Вирусы гриппа занимают важное место в структуре заболеваемости людей острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), составляющими до 90 % других инфекционных болезней. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире только тяжелые формы гриппа отмечаются в 3–5 млн случаев, а в России гриппом и другими ОРВИ ежегодно заболевают 25–35 млн человек, из них 45–60 % – дети. Экономический ущерб от сезонного эпидемического гриппа в Рос-

сии составляет до 100 млрд руб. в год или ≈ 85 % экономических потерь от инфекционных болезней.

Опыт, приобретенный мировым медицинским сообществом в сезон пандемии гриппа А / H1N1 / 09, свидетельствует, что 1–10 % всех пациентов нуждались в госпитализации, общая летальность больных составила ≈ 0,5 %. По данным различных источников, в мире зафиксировано 17,4–18,5 тыс. лабораторно подтвержденных летальных случаев от пандемического гриппа А / H1N1 / 09. В августе 2010 г. генеральный директор ВОЗ М.Чен объявила о завершении пандемии гриппа H1N1, подчеркнув, что "...имеющиеся фактические данные и опыт, приобретенный во время прошлых пандемий, позволяют предположить, что вирус будет продолжать вызывать тяжелую болезнь в более молодых возрастных группах, по меньшей мере в непосредственный постпандемический период".

Этиология

Под гриппом понимается острое респираторное вирусное заболевание, этиологически связанное с представителями 3 родов вирусов – *Influenza A virus* (вирусы гриппа А), *Influenza B virus* (вирусы гриппа В)

и *Influenza C virus* (вирусы гриппа С) — из семейства *Orthomyxoviridae*.

На поверхности вириона (вирусной частицы) вируса гриппа А имеются 2 функционально важные молекулы: гемагглютинин (с помощью которого вирион прикрепляется к поверхности клетки-мишени); нейраминидаза (разрушающая клеточный рецептор, что необходимо при почковании дочерних вирионов, а также для исправления ошибок при неправильном связывании с рецептором).

В настоящее время известны 16 типов гемагглютинина (Н1–Н16) и 9 типов нейраминидазы (N1–N9). Комбинация типа гемагглютинина и нейраминидазы (например, Н1N1, Н3N2, Н5N1 и т. п.) называется субтипом: из 144 (16 × 9) теоретически возможных субтипов на сегодняшний день известны ≥ 115.

Природным резервуаром вируса гриппа А являются дикие птицы водно-околоводного экологического комплекса (в первую очередь, речные утки, чайки и крачки), однако вирус способен преодолевать межвидовой барьер, адаптироваться к новым "хозяевам" и длительное время циркулировать в их популяциях. Эпидемическими вариантами вируса гриппа А вызываются ежегодный подъем заболеваемости и 1 раз в 10–50 лет — опасные пандемии.

Вирус гриппа В не вызывает пандемии, однако является возбудителем крупных эпидемических вспышек.

Вирус гриппа С вызывает локальные эпидемические вспышки в детских коллективах. Наиболее тяжело инфекция протекает у детей младшего возраста.

Пандемия гриппа, получившая название "свиной" грипп (2009), была вызвана именно вирусом А / Н1N1 / 09, обладающим наибольшим генетическим сходством с вирусом гриппа свиней. "Свиной" грипп — это комбинация генетического материала уже известных штаммов — гриппа свиней, птиц и человека. Происхождение штамма точно неизвестно, а эпидемическое распространение данного вируса среди свиней установить не удалось. Вирусы этого штамма передаются от человека к человеку и вызывают заболевания с симптомами, обычными для гриппа.

Эпидемиология тяжелых форм гриппа

Одним из наиболее ярких примеров высокой заболеваемости тяжелыми формами гриппа является картина недавней пандемии "свиного" гриппа А / Н1N1 / 09. В Российской Федерации в октябре–декабре 2009 г. гриппом и ОРВИ переболели 13,26 млн человек (больше, чем в 2008 г. на 5,82 млн), при этом гриппом — 4,1 % населения. В общей структуре на долю взрослого населения России пришлось 61 % случаев, в возрасте 18–39 лет зарегистрировано 44,2 % всех лабораторно подтвержденных случаев гриппа А / Н1N1 / 09. Необходимо отметить, что у ≈ 40 % пациентов, которым потребовалась госпитализация и среди которых отмечены летальные исходы, не было выявлено сопутствующей патологии до момента

заболевания гриппом А / Н1N1 / 09. С начала пандемии выделено > 551 тыс. вирусов гриппа, из них 78 % относились к гриппу А / Н1N1 / 09.

Таким образом, эпидемический сезон заболеваемости гриппом и ОРВИ (2009) отличался от предыдущих рядом особенностей:

- более раннее начало (сентябрь–октябрь vs декабрь–января в прошлом);
- сочетание заболеваемости сезонным гриппом и пандемией гриппа, вызванного новым, реассортантным вирусом А / Н1N1 / 09, содержащим гены "свиного", "птичьего" и "человеческого" вирусов гриппа;
- вовлечение в эпидемический процесс лиц всех возрастных групп, но наиболее часто — детей и лиц молодого возраста;
- более частое поражение нижних дыхательных путей (ДП) с развитием прогрессирующей пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у детей и лиц молодого и среднего возраста.

Клиническая картина

Инкубационный период при гриппе составляет 2–7 дней.

К критически больным пациентам относятся лица, у которых отмечается быстропрогрессирующее заболевание нижних ДП, пневмония, острая дыхательная недостаточность (ОДН) и ОРДС. Практически во всех странах среди больных гриппом А / Н1N1 / 09, госпитализированных в стационар и отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), основной проблемой являлась прогрессирующая ОДН: пневмония была диагностирована у 40–100 %, а ОРДС — у 10–56 % пациентов. Другими серьезными осложнениями гриппа А / Н1N1 / 09 были вторичная инвазивная бактериальная инфекция, септический шок, почечная недостаточность, полиорганная недостаточность (ПОН), миокардит, энцефалит и ухудшение имеющихся хронических заболеваний — бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или застойная сердечная недостаточность.

Пневмония может быть частью континуума развития гриппа, т. е. вызваться непосредственно вирусом (первичная или вирусная пневмония) или сочетанной вирусной и бактериальной инфекцией, как правило, через несколько дней после стабилизации острого состояния (вторичная или вирусно-бактериальная пневмония).

Наиболее грозными признаками заболевания тяжелой формой гриппа являются быстрое прогрессирование ОДН и развитие многодолевого поражения легких. У таких больных на момент обращения или поступления в стационар отмечаются выраженная одышка и тяжелая гипоксемия, которые развиваются через 2–5 дней после появления типичных для гриппа симптомов.

При рентгенографии грудной клетки выявляются двусторонние сливные инфильтративные затемнения,

расходящиеся от корней легких, что может симулировать картину кардиогенного отека легких. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализируются в базальных отделах легких. Также может быть установлен и небольшой плевральный или междолевой выпот. Достаточно часто выявляются двусторонние (62 %) и многодолевые (72 %) легочные инфильтраты.

Компьютерная томография (КТ) легких является наиболее чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. Основными находками при первичной пневмонии, вызванной вирусом гриппа, являются двусторонние инфильтраты в виде матового стекла или консолидации, распространенные преимущественно перибронховаскулярно или субплеврально и расположенные в нижних и средних зонах легких.

При классической вирусно-бактериальной пневмонии интервал между возникновением первых респираторных симптомов и признаками вовлечения в процесс паренхимы легких может составлять несколько суток, в течение этого периода может наблюдаться даже некоторое улучшение состояния больного. Рентгенографическая картина легких при вторичной пневмонии может быть представлена комбинацией диффузных инфильтратов с очагами фокальной консолидации.

Организация оказания помощи больным гриппом

К группе риска тяжелого течения гриппа относятся (В):

- новорожденные и дети младшего возраста, особенно младше 2 лет;
- беременные женщины;
- лица любого возраста с хронической болезнью легких (бронхиальная астма, ХОБЛ);
- лица любого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (например, с застойной сердечной недостаточностью);
- лица с нарушениями обмена веществ (диабет);
- лица с хроническими заболеваниями почек, печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или иммунодефицитами (или по причине первичных иммунодефицитов, таких как ВИЧ-инфекция), либо в связи с вторичными состояниями (прием лекарств, подавляющих иммунитет, или наличие злокачественных образований);
- дети, получающие лечение ацетилсалициловой кислотой по поводу хронических заболеваний;
- лица в возрасте 65 лет и старше;
- лица с морбидным ожирением.

Признаки прогрессирования заболевания (С):

- нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки > 3 дней;
- появление одышки в покое или при физической нагрузке;
- цианоз;

- кровянистая или окрашенная кровью мокрота;
- боли в груди при дыхании и кашле;
- артериальная гипотония;
- изменение психического статуса.

При появлении перечисленных симптомов необходима специфическая противовирусная терапия и направление заболевшего человека в специализированный стационар.

Экстренная госпитализация в стационар показана при наличии следующих признаков (D):

- тахипноэ > 24 в минуту;
- гипоксемия (насыщение крови кислородом – $SpO_2 < 95\%$);
- наличие очаговых изменений на рентгенограмме грудной клетки.

При госпитализации больного в процессе его первичного обследования в условиях **приемного отделения стационара** необходима комплексная оценка клинических проявлений гриппа, в первую очередь характера поражения органов дыхания, степени компенсации сопутствующих болезней, основных физиологических констант: частоты дыхания (ЧД) и пульса, артериального давления (АД), SpO_2 , диуреза. Обязательно проводится рентгенография (или широкоформатная флюорография) легких, электрокардиография. Осуществляются стандартное лабораторное обследование, взятие материала для специфической диагностики – проведения полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), а также серологические реакции (диагностическое значение имеет нарастание титра антител в ≥ 4 раза).

В процессе лечения необходим регулярный мониторинг основных клинико-лабораторных показателей, т. к. у пациентов с первоначально проявляющимися симптомами неосложненного гриппа заболевание может прогрессировать и в течение 24 ч перейти в более тяжелую форму. Известны случаи молниеносного (в течение 1–8 ч) развития ОДН / ОРДС у пациентов с отсутствием предикторов тяжелого течения гриппа.

Показания для перевода в ОРИТ (В):

- клиническая картина быстро прогрессирующей ОДН (ЧД > 30 в минуту, $SpO_2 < 90\%$, систолическое АД < 90 мм рт. ст.);
- другая органная недостаточность (острая почечная недостаточность, энцефалопатия, коагулопатия и др.).

Медикаментозная терапия

Антивирусная терапия

Антивирусными препаратами выбора являются ингибиторы вирусной нейраминидазы осельтамивир и занамивир (А). В связи с устойчивостью вируса гриппа А / H1N1 / 09 к блокаторам М2-белка применение амантадина и римантадина нецелесообразно (С).

Обычно осельтамивир (Тамифлю®) применяется перорально в капсулах по 75 мг или в виде суспензии, приготавливаемой из порошка 12 мг / мл *ex tempore*.

Занамивир (Реленза®) применяется у взрослых и детей старше 5 лет в следующем режиме: 2 ингаляции по 5 мг 2 раза в день в течение 5 дней. Занамивир может использоваться в случаях резистентности вируса А / H1N1 / 09 к осельтамивиру (D). Согласно информации ВОЗ (2009), изучается эффективность внутривенного применения занамивира и альтернативных противовирусных препаратов (перамивир, рибавирин) в случаях резистентности вируса А / H1N1 / 09 к осельтамивиру. Занамивир является также препаратом первого выбора у беременных женщин (D).

Отечественный препарат имидазолилэтанамидпентадидовой кислоты (Ингавирин®) является новым оригинальным отечественным противовирусным препаратом, эффективность которого в клинических исследованиях доказана специалистами ведущих научных центров России (D). Обычно применяется перорально однократно в дозе 90 мг в сутки.

Следует отметить, что максимальный лечебный эффект от применения этих препаратов отмечен только при начале лечения в первые 2 дня болезни.

У больных тяжелыми формами пандемического гриппа А / H1N1 / 09 с развитием вирусной пневмонии на фоне стандартной терапии выявляется более высокая интенсивность вирусной репликации (вирусная нагрузка) и длительное (7–10 дней) выявление вируса в бронхиальном содержимом. Это делает обоснованным увеличение дозы противовирусных препаратов (взрослым осельтамивир по 150 мг 2 раза в день) и удлинение курса лечения до 7–10 дней (D).

По опыту применения противовирусных препаратов ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, установлено, что осельтамивир при тяжелом течении гриппа назначается в дозе 150 мг 2 раза в сутки, Ингавирин® – 90 мг, эффективность оценивается в ближайшие 4–6 ч. Если в этот период не произошло снижения температуры и уменьшения общих интоксикационных проявлений, то назначается повторная доза, т. е. проводится режим индивидуального титрования дозы. Таким образом, суточная доза Ингавирина® может составить до 3–4 капсул в день. Если в течение 24 ч не удалось добиться изменения самочувствия больных, необходимо провести ревизию диагноза и возможно назначение двойной антивирусной терапии: Ингавирин® (180 мг в сутки) + Тамифлю® (150–300 мг в сутки) (табл. 3).

Таблица 3
Лечение взрослых пациентов с тяжелыми и осложненными формами гриппа

Препарат	Схема назначения
Осельтамивир (Тамифлю®)	150 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней (суточная доза 300 мг)
Занамивир (Реленза®)	2 ингаляции по 5 мг 2 раза в день в течение 5 дней (только у спонтанно дышащих пациентов!)
Осельтамивир (Тамифлю®) в комбинации с имидазолилэтанамидпентадидовой кислотой (Ингавирин®)	150 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней (суточная доза 300 мг) 180 мг 1 раз в сутки в течение 5–10 дней

Антибактериальная терапия

При подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии антибактериальная терапия должна проводиться в соответствии с принятыми Рекомендациями по ведению больных внебольничной пневмонией (С). При вирусной инфекции сезонным гриппом и предыдущих пандемиях гриппа продемонстрирован повышенный риск развития бактериальных инфекций *Staphylococcus aureus*, которые могут протекать в тяжелой форме, носить быстро прогрессирующий характер, вызывать некроз и в некоторых случаях вызываться штаммами, устойчивыми к метициллину. В случае использования антибактериальных препаратов при подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию у пациентов с гриппом, по возможности, необходимо руководствоваться результатами микробиологических исследований.

Глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты

Так называемые стрессовые (или малые / средние) дозы глюкокортикостероидов (ГКС) могут быть эффективны у пациентов с рефрактерным септическим шоком и ранней фазой ОРДС (В). Положительная роль ГКС при тяжелых формах вирусной инфекции А / H1N1 / 09 без рефрактерного сепсиса / раннего ОРДС не подтверждена опытом сезона эпидемии 2009–2010 гг.

При гриппе следует избегать назначения салицилатов (ацетилсалициловой кислоты и продуктов, содержащих ацетилсалициловую кислоту) детям и лицам моложе 18 лет вследствие риска развития синдрома Рейе. Предпочтительно применение парацетамола или ацетаминофена *per os* или в виде свечей.

N-ацетилцистеин

Одним из важных звеньев патогенеза ОРДС, в т. ч. и вследствие тяжелого гриппа, является оксидативное повреждение структур легких, т. е. повреждение, вызываемое активными формами кислорода (свободными радикалами). Одним из немногих лекарственных препаратов, при помощи которых увеличивается эндогенный пул глутатиона (GSH), является N-ацетилцистеин (NAC). В ряде рандомизированных клинических исследований показано, что при назначении пациентам с ОРДС высоких доз NAC (40–150 мг / кг массы тела в сутки) ускоряется разрешение ОРДС, повышается индекс оксигенации и уменьшается длительность респираторной поддержки (С).

Кислородотерапия

Основной задачей лечения ОДН является обеспечение нормальной оксигенации организма, т. к. при выраженной гипоксии потенциально возможен летальный исход.

Согласно Рекомендациям ВОЗ (2009), "в ходе приема ... и на регулярной основе во время последующего лечения госпитализированных пациентов

необходимо по возможности контролировать SpO_2 с помощью пульсоксиметра. В целях устранения гипоксемии следует производить терапию кислородом" (D). Показаниями к кислородотерапии является значение напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) < 60 мм рт. ст. или $Sa(p)O_2$ < 90 % (величина содержания кислорода во вдыхаемой смеси – $FiO_2 = 0,21$, т. е. при дыхании воздухом). Считается оптимальным поддержание $Sa(p)O_2$ в пределах 88–95 % или PaO_2 – 55–80 мм рт. ст. В некоторых клинических ситуациях, например, во время беременности, целевой уровень $Sa(p)O_2$ может быть повышен до 92–95 %. При проведении кислородотерапии, кроме определения показателей $Sa(p)O_2$ и PaO_2 , желательно также исследовать показатели напряжения углекислоты в артериальной крови ($PaCO_2$) и pH.

После изменения режима кислородотерапии стабильные значения газов крови устанавливаются только через 10–20 мин, поэтому более раннее определение газового состава крови не имеет значения.

Респираторная поддержка

Подавляющее большинство пациентов с ОДН нуждаются в проведении интубации трахеи и искус-

ственной вентиляции легких (ИВЛ) (А). Задачи респираторной поддержки больных с ОДН, вызванной гриппом:

- коррекция нарушений газообмена (достижение PaO_2 в пределах 55–80 мм рт. ст., $Sa(p)O_2$ – 88–95 %);
- минимизация риска развития баро- и волюмотравмы;
- оптимизация рекрутирования альвеол;
- раннее отлучение больного от респиратора;
- проведение комплекса специальных мероприятий по ограничению риска распространения вируса от больного к персоналу и другим больным.

Во время пандемии вируса гриппа А / H1N1 / 09 накоплен опыт применения протективной вентиляции легких с использованием малых дыхательных объемов (V_T) и подхода "открытого легкого". Данная стратегия выбрана для профилактики вентилятор-индуцированного повреждения легких (А). Так, среди когорты больных, описанных в Канаде и США, 68–80 % получали респираторную поддержку в режимах *pressure control* или *assist-control* с целевым $V_T \approx 6$ мл / кг и давления плато (P_{plat}) < 30–35 см вод. ст.

Принципы респираторной поддержки при ОРДС, вызванном вирусом гриппа, представлены в табл. 4.

Таблица 4
Принципы респираторной поддержки при ОРДС, вызванном вирусом гриппа

Респиратор	Респиратор для проведения респираторной поддержки больным с ОРДС, вызванном гриппом А / H1N1 / 09, должен удовлетворять следующим условиям: <ul style="list-style-type: none"> • наличие современного респиратора для интенсивной терапии • автоматическая компенсация объема вследствие компрессии газа в контуре (или измерение в Y-трубке) • наличие экрана для контроля кривых "давление / время" и "поток / время" • мониторинг P_{plat} • измерение общего или внутреннего РЕЕР ($PEEP_{tot} = PEEP + PEEP_i$) • для транспортировки больных внутри стационара рекомендуется использование транспортных респираторов последнего поколения, позволяющих проводить точную настройку РЕЕР, V_T и фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2), оснащенных системами мониторинга, близкими к таковым у реанимационных респираторов
Режимы вентиляции	Ни одним режимом респираторной поддержки не продемонстрировано преимущество при ОРДС, поэтому рекомендуется выбор вентиляции, контролируемой по объему, вспомогательно-контролируемый режим – наиболее простой и распространенный в современных ОРТ. Также рекомендуются выбор постоянного инспираторного потока (прямоугольный профиль) 50–60 л / мин и использование инспираторной паузы 0,2–0,3 с (для возможности проведения мониторинга P_{plat})
Дыхательный объем	Рекомендуется использование дыхательного объема (табл. 5) 6 мл / кг массы тела _{долж.} , рассчитываемой по формуле: $X + 0,91$ (рост, см – 152,4), где: $X = 45,5$ – для женщин; 50 – для мужчин
ЧД	Рекомендуется использование ЧД 20–35 в минуту, которая регулируется для достижения $PaCO_2$, при котором pH находится в диапазоне 7,30–7,45. Изначально выбирается ЧД, позволяющая добиться той же минутной вентиляции, что и до перевода больного на протективную вентиляцию (с V_T 6 мл / кг)
РЕЕР	Рекомендуется выбор уровня РЕЕР, позволяющего добиться P_{plat} 28–30 см вод. ст., при этом общее РЕЕР ($PEEP + PEEP_i$) не должно быть > 20 см вод. ст. и не < 5 см вод. ст., т. е. РЕЕР должно быть в диапазоне 5–20 см вод. ст. Изначально РЕЕР выставляется на 8–10 см вод. ст., затем повышается на 2 см вод. ст. каждые 3–5 мин для достижения нужного P_{plat} (28–30 см вод. ст.) При использовании V_T 6 мл / кг такой уровень РЕЕР обычно не вызывает нарушения гемодинамики. При возникновении артериальной гипотензии во время повышения уровня РЕЕР рекомендуется временная отсрочка повышения РЕЕР до восполнения объема циркулирующей жидкости
FiO_2	Рекомендуется использование показателей FiO_2 30–100 %, регулируемых для достижения показателей оксигенации: <ul style="list-style-type: none"> • 88 % ≤ SpO_2 ≤ 95 % • 55 мм рт. ст. ≤ PaO_2 ≤ 80 мм рт. ст.
Седация / миорелаксация	При тяжелых формах ОРДС в течение первых 24–48 ч рекомендуется глубокая седация и начальная миорелаксация больного. Затем необходима адаптация седации для достижения ЧД ≤ 35 в минуту, хорошей синхронизации больного с респиратором
Маневры рекрутирования	Маневры рекрутирования не могут быть рекомендованы для всех пациентов с ОРДС (рекомендуются при развитии тяжелой десатурации во время случайного отсоединения контура от респиратора или аспирации секрета). Маневры рекрутирования должны проводиться врачом (не медсестрой!) под тщательным клиническим контролем параметров больного, т. к. проведение данной процедуры может осложниться гемодинамическими нарушениями и баротравмой. Методика проведения маневра: CPAP = 40 см вод. ст. в течение 40 с или транзитное повышение РЕЕР (для достижения $P_{plat} = 40$ см вод. ст.)

Трахеальная аспирация	Для предотвращения дерекрутирования и десатурации рекомендуется проведение аспирации трахеобронхиального секрета без отсоединения контура от респиратора. Для защиты медицинского персонала рекомендуется использовать закрытую систему аспирации
Увлажнение вдыхаемой смеси	Метод выбора кондиционирования воздушной смеси в данной ситуации – тепло-, влагообменник, который при развитии респираторного ацидоза заменяется на увлажнитель / подогреватель (для уменьшения инструментального "мертвого" пространства)
Фильтрация выдыхаемой смеси	Фильтр между экспираторным контуром и экспираторным блоком респиратора позволяет защитить окружающую среду от вирусной контаминации. Фильтр абсолютно необходим при использовании увлажнителя-подогревателя. Установка фильтра в экспираторный контур позволяет избежать контаминации окружающей среды независимо от способа увлажнения. В случае использования увлажнителя / подогревателя данный фильтр должен меняться регулярно, т. к. он заполняется влагой
Прональная позиция	Сеансы 6–18 ч Оценка эффективности: РаО ₂ через 1 и 4 ч Фиксация интубационной трубки и катетеров во время смены позиции Профилактика пролежней (+++) Изменение положения головы и рук 1 раз в час
Ингаляционный NO	Начальная доза: 5 ppm Подача газа в инспираторный контур Использование привычных систем доставки для отделения Оптимально – синхронизация с инсуффляцией (OptiNO®) Ежедневные попытки снижения дозы (2,5; 1,0; 0,5 ppm)
Отлучение от респиратора	Рекомендуется ежедневное проведение сеанса спонтанной вентиляции у больных, соответствующих следующим критериям: <ul style="list-style-type: none"> отсутствие потребности в вазопрессорах отсутствие седации выполнение простых команд рекомендуется проведение сеанса спонтанной вентиляции в следующем режиме: PS = 7 см вод. ст.; PEEP = 0; FiO₂ = 21–40 %. Максимальная продолжительность сеанса – 2 ч, при плохой переносимости спонтанной вентиляции необходимо его немедленно прекратить. При хорошей переносимости сеанса спонтанной вентиляции больному показана экстубация

Примечание: PEEP – положительное давление в конце выдоха; CPAP (Constant Positive Airway Pressure) – режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением; PS – поддержка давлением.

Таблица 5

Рекомендуемый V_T в зависимости от пола пациента и его роста

Показатель	Рекомендуемый V _T , мл										
	260	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535
Женщины	260	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535
Мужчины	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535	560
Рост, см	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200

Неинвазивная вентиляция легких

В отличие от традиционной респираторной поддержки, неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), т. е. вентиляционное пособие без постановки искусственных ДП (интубационной или трахеостомической трубок) позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений, в то же время обеспечивается эффективное восстановление газообмена и достигается разгрузка дыхательной мускулатуры у пациентов с ОДН. Во время НВЛ взаимосвязь пациент–респиратор осуществляется при помощи носовых или лицевых масок, больной находится в сознании и, как правило, не требуется применения седативных и миорелаксирующих препаратов. Для проведения НВЛ необходим строгий отбор пациентов с ОРДС, главными критериями являются сохранение сознания и кооперативность больного, а также стабильная гемодинамика.

Несмотря на то, что НВЛ может успешно применяться в качестве метода респираторной поддержки у небольшой группы пациентов с ОРДС (С), существуют определенные опасения относительно возможности использования НВЛ у больных гриппом. НВЛ представляет собой респираторную поддержку с утечкой, поэтому из контура респиратора в окружающую

среду от больного может поступать аэрозоль, содержащий вирус гриппа, что является прямой угрозой заражения медицинского персонала.

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества, НВЛ не рекомендуется в качестве альтернативы инвазивной вентиляции для пациентов с пневмонией / ОРДС, вызванными вирусом гриппа А / H1N1 / 09, т. е. при тяжелой гипоксемической ОДН.

НВЛ может рассматриваться в контексте гриппа для предотвращения:

- дальнейшего ухудшения и потребности в интубации у пациентов с острой гиперкапнической ОДН средней и легкой степени тяжести из-за обострения хронических легочных заболеваний, вторичных по отношению к гриппозной инфекции, при отсутствии пневмонии, рефракторной гипоксемии и ПОН; у инфицированных вирусом гриппа с ОДН и / или дистресс-синдромом вследствие кардиогенного отека легких, при отсутствии пневмонии, рефракторной гипоксемии и ПОН;
- постэкстубационной ОДН у пациентов с ОРДС, вторичным по отношению к гриппозной инфекции, преимущественно в случаях, когда пациент уже больше не заражен.

Дополнительные методы улучшения оксигенации

Ведение наиболее сложных случаев ОРДС, при которых предложенные методы респираторной поддержки не позволяют добиться необходимых уровней оксигенации или альвеолярной вентиляции или ограничения риска баро- и волюмотравмы, в первую очередь должно быть основано на индивидуальном анализе каждого клинического случая.

В ряде ОРИТ при условии доступности технического оборудования и опыта персонала, кроме респираторной поддержки, у больных гриппом с крайне тяжелой гипоксемией использовались такие методы терапии, как маневры рекрутирования (С), высокочастотная осцилляционная вентиляция (D), экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) (С), ингаляционный оксид азота (D) и прональная позиция (B).

Экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭКМО проводится в крайне тяжелых случаях ОРДС (С). При быстром прогрессировании ОРДС у больных гриппом следует осуществить заблаговременный контакт с центром, в котором данная технология используется: стационары, в которых есть специалисты, в т. ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации, настройкой ЭКМО.

Потенциальные показания к проведению ЭКМО:

- рефрактерная гипоксемия: $PaO_2 / FiO_2 < 50$ мм рт. ст., персистирующая*;
- несмотря на $FiO_2 > 80\%$ + РЕЕР (≥ 20 см вод. ст.) при $P_{plat} = 32$ см вод. ст. + прональная позиция \pm ингаляционный NO;
- $P_{plat} \geq 35$ см вод. ст.;
- несмотря на снижение РЕЕР до 5 см вод. ст. и снижение V_T до минимального значения (4 мл / кг) и $pH \geq 7,15$.

Противопоказания к ЭКМО:

- тяжелые сопутствующие заболевания с предсказанной продолжительностью жизни больного ≤ 5 лет;
- ПОН по Упрощенной шкале оценки острых функциональных изменений (*Simplified Acute Physiology Score – SAPS II*) > 90 баллов или по шкале полиорганной дисфункции (*Sequential Organ Failure Assessment – SOFA*) > 15 баллов;
- немедикаментозная кома (вследствие инсульта);
- решение об ограничении терапии;

* Характер персистирования зависит от динамики процесса (несколько часов для быстро прогрессирующих состояний и ≤ 48 ч – в случае стабилизации).

- техническая невозможность венозного или артериального доступа;
- индекс массы тела > 40 кг / м².

Профилактика и инфекционный контроль в медицинских учреждениях при оказании помощи пациентам с подтвержденным или подозреваемым гриппом

В настоящее время перед медицинскими учреждениями стоит задача оказания помощи пациентам, инфицированным гриппом. Для минимизации передачи инфекции работникам здравоохранения, пациентам и посетителям крайне важно, чтобы работники здравоохранения соблюдали надлежащие меры предосторожности в области инфекционного контроля во время ухода за пациентами с гриппоподобными симптомами, особенно в районах, пораженных вспышками гриппа.

Передача вируса гриппа от человека к человеку происходит в основном воздушно-капельным путем. Поэтому в области инфекционного контроля по отношению к пациентам с подозреваемым или подтвержденным гриппом и гриппоподобными симптомами должны быть предприняты меры предосторожности, направленные в первую очередь на борьбу против распространения капель из ДП (С):

- использование медицинской или хирургической маски;
- особая гигиена рук;
- обеспечение помещения и средств гигиены рук;
- использование халата и чистых перчаток.

Процедуры, при которых образуются аэрозоли (например, удаление жидкости из ДП, интубация, реанимация, бронхоскопия, аутопсия), связаны с повышенным риском передачи инфекции, поэтому в области инфекционного контроля должны использоваться:

- респиратор для защиты от попадания частиц (например, EU FFP2, US NIOSH-certified N95);
- средства для защиты глаз (очки);
- чистый нестерильный халат с длинными рукавами;
- перчатки (для некоторых процедур – стерильные).

Ключевые положения клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа

Особенности клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа приведены в табл. 6.

Таблица 6
Краткое описание клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа

Сила рекомендаций	Методы	Стратегия
A	Противовирусная терапия	Если показано лечение, рекомендуется раннее его начало с применением осельтамивира и занамивира. Продленное лечение осельтамивиром (по меньшей мере в течение 10 дней) и увеличенные дозы (до 150 мг 2 раза в день для взрослых) предусматриваются в тяжелых случаях. При отсутствии ответа на первичную терапию возможно назначение двойной противовирусной терапии: Ингавирин® + осельтамивир
C	Антибактериальные препараты	При подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии антибактериальная терапия должна проводиться в соответствии с принятыми рекомендациями по ведению больных внебольничной пневмонией. В случае использования антибактериальных препаратов при подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию у пациентов с гриппом следует, по возможности, руководствоваться результатами микробиологических исследований

B	ГКС	Доза системных кортикостероидов назначается от умеренной до высокой. Не рекомендуется в качестве дополнительного средства лечения при гриппе H1N1. Их польза не доказана, а воздействие может быть потенциально вредным
D	Нестероидные противовоспалительные препараты, жаропонижающие средства	Парацетамол или ацетаминофен назначаются перорально или в виде свечей. Детям и лицам моложе 18 лет вследствие риска развития синдрома Рейе не назначаются салицилаты (ацетилсалициловая кислота и продукты, содержащие ацетилсалициловую кислоту)
C	НАС	При назначении пациентам с ОРДС высоких доз НАС (40–150 мг / кг массы тела в сутки) ускоряется разрешение ОРДС, повышается индекс оксигенации и сокращается длительность респираторной поддержки
D	Кислородотерапия	Контролируется насыщение кислородом, SpO ₂ поддерживается на уровне 88–95 % (при беременности – 92–95 %). Высокая концентрация кислорода может потребоваться при тяжелой форме заболевания
A	Механическая вентиляция легких	При развитии ОРДС применяется протективная вентиляция легких с использованием малых V _T и подхода "открытого легкого" (целевые V _T ≈ 6 мл / кг, P _{plat} < 30–35 см вод. ст.)
C	НВЛ	НВЛ не рекомендуется в качестве альтернативы инвазивной вентиляции для пациентов с пневмонией / ОРДС, вызванными вирусом гриппа, т. е. при тяжелой гипоксемической ОДН
C	ЭКМО	В крайне тяжелых случаях ОРДС может потребоваться ЭКМО, которое проводится в отделениях, где имеется опыт использования данной технологии (стационары, в которых есть специалисты, в т. ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации, настройкой ЭКМО)
C	Профилактика и инфекционный контроль в медицинских учреждениях	Стандартные меры плюс меры предосторожности по предупреждению передачи воздушно-капельным путем. В случае выполнения процедур, связанных с образованием аэрозолей, используются соответствующий защитный респиратор (N95, FFP ₂ или аналоги), защита для глаз, халаты и перчатки. Данная процедура проводится в вентилируемом надлежащим образом помещении, оборудованном средствами естественной или принудительной вентиляции в соответствии с руководством ВОЗ

Поступила 02.07.14
УДК [616.98: 578.832.1]-085(072)

Received July 02, 2014
UDC [616.98: 578.832.1]-085(072)

Информация об авторах

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе, зав. клиническим отделом ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Черняев Андрей Львович – д. м. н., профессор, зав. отделом патологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии ФГБУ "НИИ морфологии человека" РАМН; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@hotmail.com

Осипова Галина Леонидовна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (916) 632-41-66; e-mail: osipovagl@mail.ru

Самсонова Мария Викторовна – д. м. н., зав. лаборатории патологической анатомии и иммунологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

Солидарная фиброзная опухоль грудной полости

*И.В.Двораковская*¹, *Б.М.Ариэль*^{1,2}, *И.С.Платонова*¹, *Ф.М.Мазитова*³, *И.В.Мосин*³, *П.К.Яблонский*³

1 – НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

2 – Санкт-Петербургское ГБУЗ "Городское патологоанатомическое бюро": 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;

3 – ФГБУ "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Минздрава России: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

Резюме

Приводятся результаты наблюдений больных ($n = 15$) с солидарными фиброзными опухолями (СФО). Отмечается, что в большинстве случаев заболевание протекало бессимптомно, опухоли были выявлены при рентгенологическом исследовании, проводившемся по иному поводу, будучи диагностированы как периферические опухоли легких с плевральным выпотом. Выявлены доброкачественные ($n = 12$) и злокачественные ($n = 3$) СФО. И те и другие различались по микроскопической картине и пролиферативной активности, более высокой в злокачественных СФО, однако установлен аналогичный иммуногистохимический профиль с экспрессией CD34, CD99, bcl-2. С учетом гистологической картины опухоли квалифицировались как СФО 3-го типа (клеточного), для которого характерно наличие клеток вытянутой формы, образующих муаровые структуры. В гистогенетическом плане СФО рассматриваются как типичные производные мезотелия, т. е. тканевой структуры с особым типом роста, не являющейся ни соединительной тканью, ни эпителием в обычном смысле слова.

Ключевые слова: легкие, плевра, опухоль, гистология, иммуногистохимическое исследование.

A solid fibrous chest tumor

*I.V.Dvorakovskaya*¹, *B.M.Ariel*^{1,2}, *I.S.Platonova*¹, *F.M.Mazitova*³, *I.V.Mosin*³, *P.K.Yablonskiy*³

1 – Scientific and Research Pulmonology Institute, State Institution Academician I.P.Pavlov Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Saint-Petersburg, Russia;

2 – State Institution Saint-Petersburg city bureau of pathologic anatomy; Saint-Petersburg, Russia;

3 – Federal State Institution "Saint-Petersburg Scientific and Research Institute of Phthisiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; Saint-Petersburg, Russia

Summary

We diagnosed solid fibrous tumors in 15 patients. The course of the disease was asymptomatic in most cases. The tumors were detected during chest X-ray examination for other reasons as peripheral lung tumors with pleural effusion. Solid fibrous tumors were benign in 15 patients and malignant in 3 patients. The tumors differed in microscopic features and proliferative activity; the latter was higher in malignant solid fibrous tumors. All tumors had similar immunohistochemical profile and expressed CD34, CD99 and bcl-2. Histologically, the tumors were characterized as the 3rd type (cell type) solid fibrous tumors with typical spindle-shaped cells forming moire structure. Histogenetically, solid fibrous tumors were considered as mesothelium derivatives (according to N.G.Khlopin) which are tissue structures with a particular growth that are neither connective tissue nor epithelium.

Key words: lungs, pleura, tumor, histology, immunohistochemical examination.

Солидарная фиброзная опухоль (СФО) – это редко встречающаяся мягкотканная опухоль, впервые описанная в конце XIX в. *E.Wagner* в плевре [1]. Существование первичных опухолей плевры длительное время оспаривалось, эти опухоли рассматривались в качестве метастазов различных злокачественных опухолей с неизвестной локализацией первичного узла. Так, в наблюдении "эндотелиомы плевры" *H.Robertson* [2] отмечалось, что данная опухоль является метастазом карциномы, первичный узел которой не распознан. Полагалось также, что все мезотелиомы, описанные в литературе, есть опухоли метастатические.

Истинную частоту СФО плевры установить затруднительно, т. к. СФО обычно описывается в виде отдельных казуистических наблюдений [3–5]. *G.Cardillo et al.* [6] описаны 55 случаев СФО плевры, а к 2002 г. – уже 800 [7].

Имеется предложение выделить СФО из группы мезотелиом и рассматривать ее самостоятельно с учетом гистогенеза [8]. Подчеркивается, что речь идет не об истинной мезотелиоме как деривате мезотелия, а о производной субмезотелиальной соединительнотканной составляющей плевры. Отсюда и одно из названий СФО – субплевральная (субмезотелиальная) фиброма, часто использовавшееся в литературе в прошлом [9, 10].

В настоящее время известно, что локализация СФО не ограничивается плеврой, легкими, средостением и брюшиной, где она встречается наиболее часто и неоднократно описывалась в последние годы [11, 12]. *F.V.Bernardini et al.* [13], *A.Brunori et al.* [14] и *M.Fukunaga et al.* [15] описаны случаи СФО в глазной орбите, желудке, печени, мозговых оболочках и т. п. Скорее всего, СФО – это анатомически "вездесущие" мягкотканые новообразования. Это

отражено также в Международной гистологической классификации опухолей, где СФО занимают собственную нишу среди новообразований мягких тканей [16].

Выделено 3 основных гистологических типа СФО:

- 1-й тип – СФО без специфической гистологической картины (*patternless pattern of Stout* – бесструктурная структура Стаута), характеризующаяся обилием толстых неполноценных коллагеновых волокон, между которыми в шелевидных пространствах лежат немногочисленные вытянутые клетки;
- 2-й тип – СФО гемангиоперицитоподобные, характеризующиеся гиперцеллюлярностью и обилием ветвящихся сосудов;
- 3-й тип – СФО клеточные, характеризующиеся обилием клеток, в т. ч. вытянутой формы, формирующих структуры муарового типа [7, 17].

Гистогенетическая природа СФО на протяжении многих лет оставалась неопределенной. Как правило, она расценивалась либо как фиброзная гистиоцитома или гемангиоперицитомы, либо как особая доброкачественная мезотелиома. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании показано, что наличие в опухолевых клетках виментина, отсутствие кератина и признаков мезотелиальной дифференцировки свидетельствуют против мезотелиальной природы СФО, а данные электронной микроскопии – в пользу фибробластической природы, т. е. подтверждено ее мезенхимное происхождение – из субмезотелиальных клеток соединительной ткани [18].

Проводится уверенная дифференциальная диагностика СФО с гемангиоперицитомой, миофибробластомой мягких тканей, рабдомиосаркомой, мезотелиомой и злокачественной фиброзной гистиоцитомой с их собственным ИГХ-профилем *sui generis*.

О роли генетических факторов в развитии СФО известно мало. *N.I. Tochigi et al.* [19] выявлена гомозиготная делеция 9p21 при СФО в 12,5 %. Чаще всего это наблюдается при рецидивирующих солитарных опухолях, на этом основании различаются СФО 2 типов – доброкачественные (без данной делеции и нерцидивирующие) и злокачественные – обладающие делецией 9p21 и склонные к рецидивированию.

В НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России и ФГБУ "Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии" Минздрава России в 2005–2014 гг. наблюдались 15 случаев СФО. При ретроспективном анализе этих наблюдений, результаты которого описаны далее, установлены своеобразные особенности этой редко встречающейся опухоли. В совокупности с материалом, описанным в работе [10], расширяются возможности диагностики и дифференциальной диагностики СФО с другими мягкотканными новообразованиями.

Материалы и методы

Изучено 15 случаев СФО плевры, в т. ч. у больных мужского пола ($n = 6$); возраст больных составил

20–67 лет (в среднем – 51 год). Во всех случаях проводилось хирургическое удаление опухоли и оценка макроскопической картины с последующим гистологическим и ИГХ-исследованием. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону. Кроме того, было выполнено ИГХ-исследование с антителами к виментину, панцитокератину, CD34, CD99, протеину S-100 и антигену Ki-67.

Результаты

Клиническая симптоматика у больных с СФО сводилась, как правило, к минимуму и была скудной. Она появлялась, когда размеры опухоли достигали > 5 см. В 10 наблюдениях опухоли росли бессимптомно и были выявлены случайно при рентгенологическом исследовании грудной клетки, проводившимся по тому или иному поводу.

Пациенты ($n = 5$) жаловались на одышку, тупые ноющие боли в грудной клетке, усиливающиеся при вдохе, кашель, повышение температуры тела до 38 °С; у 2 больных была выявлена гипогликемия.

При рентгенологическом исследовании грудной клетки в 5 случаях определялся незначительный плевральный выпот, на фоне которого визуализировалось неоднородное опухолевидное уплотнение, окруженное капсулой. В 2 случаях клинически и рентгенологически определялся правосторонний тотальный выпот, такие изменения расценивались как специфическое туберкулезное воспаление. При дальнейшем обследовании диагноз туберкулеза был снят, поскольку выявлена опухоль плевры.

В 3 случаях определялась массивная инфильтрация легочной ткани, была диагностирована пневмония и проведено лечение, оказавшееся неэффективным. По данным компьютерной томографии (КТ) была выявлена опухоль плевры. У 1 больного при КТ были обнаружены многочисленные узлы на плевре и в легочной ткани, которые расценивались как метастазы. В остальных наблюдениях на основании результатов клинико-рентгенологического исследования диагностировалась периферическая опухоль легкого.

Во всех случаях было выполнено хирургическое удаление опухоли.

Макроскопическое исследование показало, что в 12 случаях опухоль исходила из висцерального листка плевры, была четко отграничена от легочной ткани, имела ножку. У 3 пациентов определялись крупные опухоли размерами 10 × 8 × 6, 20 × 16 × 0 и 12 × 14 × 7 см соответственно, вставившие в легочную паренхиму. Отмечалась овальная форма, плотнo-эластическая консистенция опухолей, они были окружены капсулой; в ряде случаев они состояли из слившихся друг с другом долек. На разрезе определялась беловато-сероватая ткань волокнистого вида с участками желтоватого цвета, очагами кровоизлияния, иногда с наличием кист и участков некроза.

При микроскопическом исследовании показано, что в 12 наблюдениях СФО были доброкачественными, в 3 – злокачественными.

Доброкачественные СФО характеризовались наличием грубоволокнистой соединительной ткани с резко выраженным фиброзом и очаговым миксоматозом. Имелись также разрастания веретеновидных клеток без признаков атипии, складывавшихся в пучки (рис. 1а). Митотическая активность была невысокой (2–4 %) (см. рис. 1б). Как в клеточной, так и в фиброзной ткани были видны тонкостенные сосуды. Гемангиоперицитарный тип роста был выражен незначительно. Прорастания в легочную ткань не наблюдалось. При ИГХ-исследовании во всех случаях выявлена экспрессия виментина, CD34, CD99 и bcl-2 (см. рис. 1в, г).

Злокачественные СФО ($n = 3$) представляли собой разрастания веретеновидных клеток различной величины и формы, располагавшихся большей частью хаотически. Ядра опухолевых клеток имели овальную или округлую форму, встречались клетки с уродливыми гиперхромными ядрами. Объем цитоплазмы был незначительным по сравнению с объемом ядра, и ядерно-цитоплазматическое отношение достигало больших значений, что лишнее свидетельствовало в пользу злокачественности опухоли (рис. 2а).

Местами веретеновидные клетки располагались вокруг сосудов (гемангиоперицитарный тип СФО). Во всех опухолях выявлялись многочисленные митозы (см. рис. 2б). Кроме участков с высокой клеточностью, имелись поля плотной соединительной ткани с гиалинозом и обширными некрозами. При ИГХ-исследовании в большинстве клеток выявлена экспрессия виментина, а также мембранная экспрессия CD34 (см. рис. 2в), CD99 и bcl-2. Индекс пролиферативной активности Ki-67 в первичном узле достигал 50 % (см. рис. 2г), а в 2 рецидивировавших опухолях увеличивался до 60 и 70 % соответственно.

Больные со злокачественными СФО ($n = 2$) умерли от прогрессирования опухоли через 1 год после постановки диагноза; 1 больная с 3 рецидивами находилась под наблюдением в течение 13 лет. Больные с доброкачественными СФО ($n = 12$) оставались живы на всем протяжении наблюдения после удаления опухоли.

Морфологические особенности доброкачественной и злокачественной СФО плевры проиллюстрированы 2 наблюдениями.

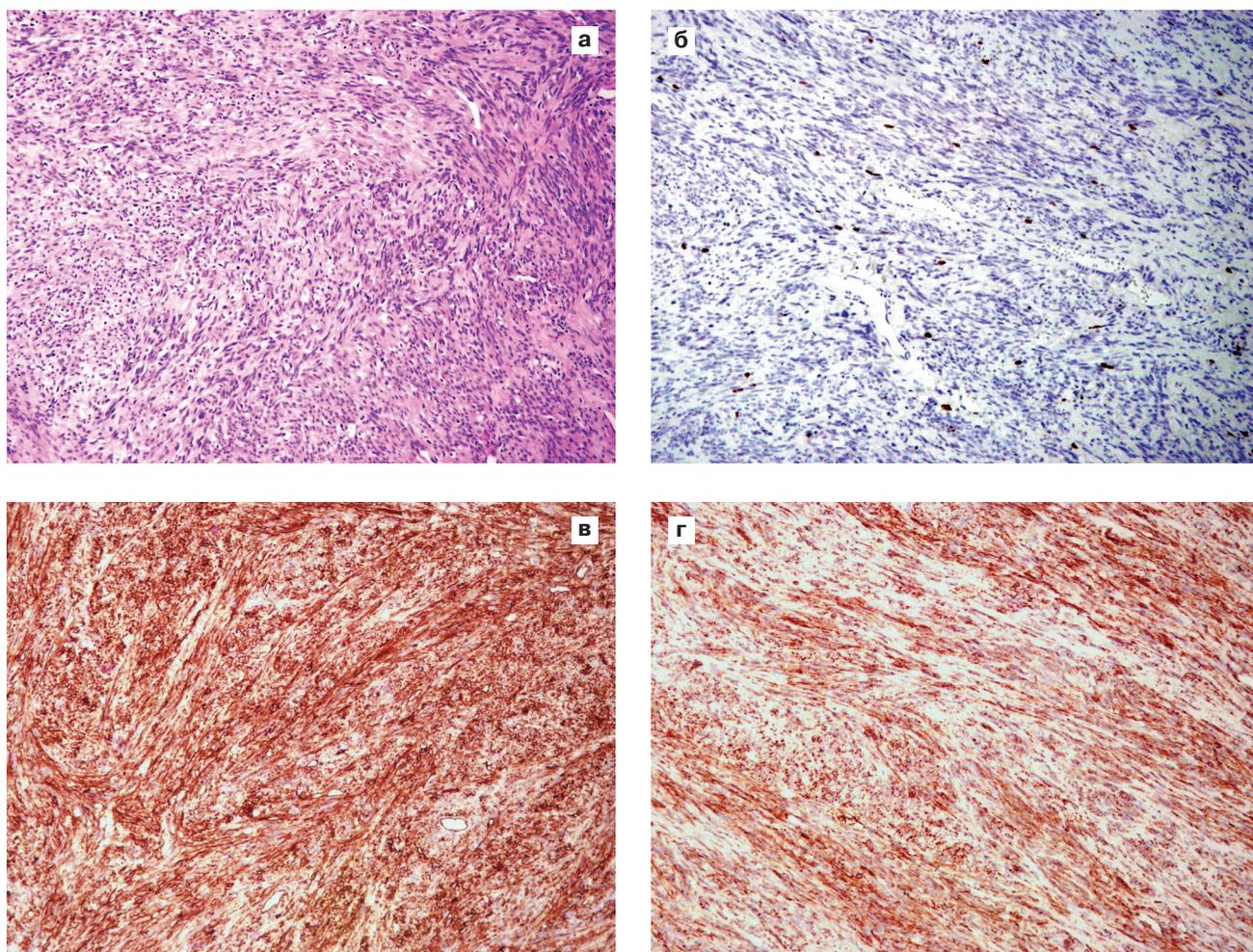


Рис. 1. Доброкачественная СФО: а – немногочисленные удлиненные опухолевые клетки, сложенные в пучки и разделенные коллагеновыми волокнами разной зрелости. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$; б – пучки опухолевых клеток, проходящие в различных направлениях; между пучками – незначительное накопление коллагена. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$; в – экспрессия bcl-2 в опухолевых клетках. ИГХ-реакция; $\times 200$; г – экспрессия CD34 в опухолевых клетках. ИГХ-реакция; $\times 200$

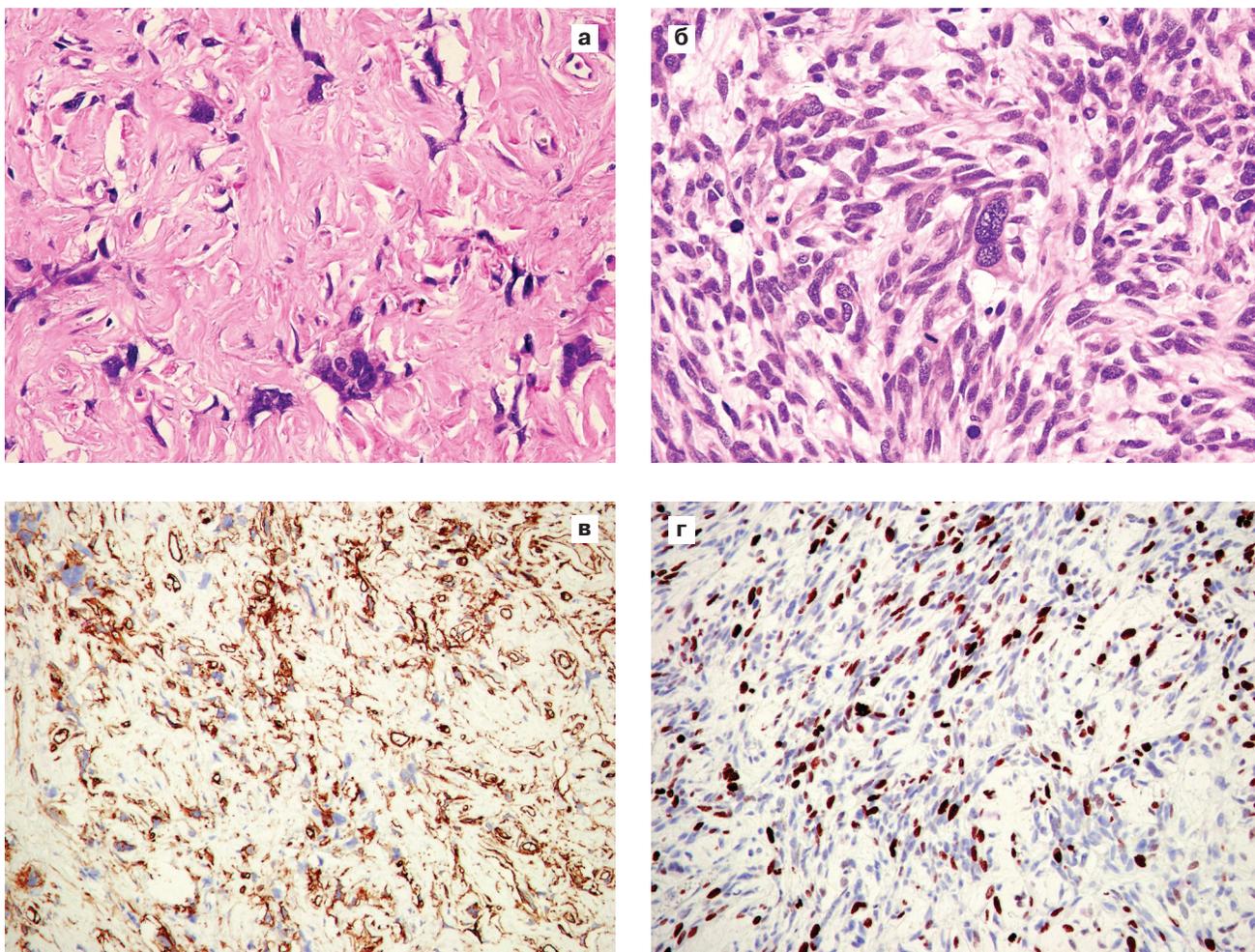


Рис. 2. Злокачественная СФО: а – крупные сочные опухолевые клетки, складывающиеся в пучки, ориентированные в разных направлениях. В центре – уродливая гигантская двуядерная клетка. Большое число митозов. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$; б – немногочисленные хаотично расположенные крупные уродливые опухолевые клетки среди новообразованных коллагеновых волокон. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$; в – доброкачественная СФО. Слабовыраженная пролиферация опухолевых клеток. Экспрессия Ki-67; $\times 400$; г – злокачественная СФО. Резко выраженная пролиферация опухолевых клеток. Экспрессия Ki-67; $\times 400$

Клинический пример № 1

Больная Ж. 61 года. Клинический диагноз "периферическая опухоль С6 левого легкого". Заболела остро весной 2011 г., когда температура тела повысилась до 38 °С, появились слабость и кашель. На рентгенограмме выявлена массивная инфильтрация нижней доли левого легкого. С диагнозом пневмонии больная поступила в ФГБУ "Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии" Минздрава России, где при КТ в С6 левого легкого определялось бугристое новообразование размерами 2,4 \times 1,9 \times 1,5 см с четкими неровными контурами. Была выполнена мини-торакотомия слева и краевая резекция нижней доли в условиях видеоторакоскопии (VATS). Послеоперационных осложнений не было.

При гистологическом исследовании № 967 / 11 показано, что опухоль состоит из пучков однотипных веретенообразных клеток с овальными ядрами, разделенных широкими прослойками фиброзной ткани и участками гиалиноза (см. рис. 1а). Местами определялись тонкостенные сосуды. Митозы единичны (см. рис. 1б). При ИГХ-исследовании было выявлено окрашивание опухолевых клеток антителами к виментину, CD34 и CD99 (см. рис. 1в, г). Реакция с антителами к панцитокератину оказалась отрицательной. Индекс пролиферации (при использовании маркера Ki-67) составил 1–2 %.

На основании этих данных диагностирована СФО плевры М8815 / О.

Клинический пример № 2

Больной М. 67 лет поступил в НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России с жалоба-

ми на одышку и нарастающий кашель. При рентгеноскопии в нижней доле правого легкого была выявлена опухоль размерами 17 \times 12 \times 11 см с четкими контурами. С клиническим диагнозом "рак нижней доли правого легкого" была выполнена правосторонняя нижнедолевая билобэктомия.

При макроскопическом исследовании удаленных фрагментов правого легкого был обнаружен узел опухоли, занимающий почти всю нижнюю долю и врастающий в среднюю долю. Его размеры составляли 20 \times 16 \times 12 см. Ткань опухоли на разрезе была серовато-желтой, слоистой за счет чередования очаговых кровоизлияний и некрозов.

При микроскопическом исследовании показано, что плевра утолщена, фиброзирована и тесно связана с разрастаниями веретенообразных клеток, складывавшихся в пучки, которые пересекались друг с другом и располагались вокруг богато разветвленной сосудистой сети (см. рис. 2а). Клеточные разрастания чередовались с участками, где преобладала плотная, местами гиалинизированная соединительная ткань, в которой были видны как бы замурованные веретенообразные уродливые клетки. В опухоли определялись многочисленные митозы (см. рис. 2б). Видны были также обширные поля некроза и миксоматоза. Местами остатки легочной ткани как бы окутывали вкрапленные в них в виде островков конгломераты опухолевых клеток. При ИГХ-исследовании была выявлена резко выраженная мембранная экспрессия CD34 (см. рис 2в), CD99, виментина и bcl-2. Панцитокератин в опухолевых клетках не определялся. Индекс пролиферации (при использовании маркера Ki-67) составил 50, 70 и 52 % соответственно (см. рис. 2г).

На основании этих данных была диагностирована злокачественная СФО плевры с инвазивным ростом, без метастазов в лимфатические узлы.

Заключение

При исследовании морфологических особенностей 15 случаев опухолей плевры установлено, что речь идет именно о СФО во всем ее калейдоскопическом разнообразии и связанными с этим трудностями дифференциальной диагностики, которые в известном отношении обусловлены убиквитарностью (в анатомическом смысле) этих опухолей. Их разнообразие отчетливо обнаруживается при сопоставлении гистологической картины как в разных участках одной и той же опухоли, так и в опухолях, наблюдавшихся у разных больных. Очевидно, это разнообразие достигает максимума при сравнении гистологических картин доброкачественного ($n = 12$) и злокачественного ($n = 3$) вариантов описанных СФО. Спектр ИГХ-исследования оказывается аналогичным в обоих вариантах – и доброкачественном, и злокачественном, которые в этом отношении отличаются лишь своей пролиферативной активностью (*resp.* – величиной индекса Ki-67).

Опыт диагностики опухолей дает основание рассматривать СФО в том же аспекте, в котором рассматривались другие опухоли плевры – мезотелиомы. По данным Д.И.Головина [20], опухоли серозных оболочек "очень редки и чаще симулируют метастазы рака внутренних органов (в первую очередь легких), чем бывают в действительности". Одним из недавних примеров могут служить данные, представленные в работе О.В.Пинкина и соавт. [21], в связи с чем необходимым и достаточным условием уверенной дифференциальной диагностики СФО является исключение раков внутренних органов с метастазами.

Другим важнейшим аспектом дифференциальной диагностики СФО служит исключение фибросарком, также состоящих из веретенообразных клеток и обильно представленных коллагеновых волокон. В то время как фибросаркома – это мелковеретеноклеточная опухоль, обремененная митозами, в СФО клеточные элементы отличаются полиморфизмом, что парадоксальным образом сочетается с низкой митотической активностью в опухоли. Последняя, согласно исследованиям Д.И.Головина, является ценным диагностическим признаком всех опухолей плевры, что подтверждается на основании приведенных клинических случаев.

При дифференциальной диагностике с саркоматоидными карциномами и саркоматоидными мезотелиомами в СФО наблюдается экспрессия кератинов и эпителиально-мембранного антигена (ЕМА). Синовиальная саркома также отличается наличием кератинов и ЕМА хромосомной транслокацией $t(x:18)$, в ядрах экспрессируется TLE1.

Хотя в настоящее время нет данных, позволяющих однозначно указать неопухолевую клетку-предшественницу СФО и, по данным Е.Е.Леенман и соавт. [10], гистогенез этой опухоли остается невыяс-

ненным, в большинстве современных работ, в которых затрагивается гистогенез СФО, говорится вполне определенно о ее соединительнотканной (*resp.* мезенхимной) природе, в пользу чего свидетельствует, в частности иммунофенотип этой опухоли, в котором сочетается экспрессия виментина с мембранной экспрессией CD34, bcl-2 и CD99 (mic 2). Тем самым мезотелиальная природа СФО будто бы исключается, однако в упоминаемых Н.Г.Хлопиным [22] работах А.А.Максимова мезотелий рассматривался как особая ткань, клетки которой в эксперименте и при патологических условиях превращаются в фибробласты. Вместе с тем А.Р.Стут и М.Р.Муррей [23] на основании изучения роста СФО в культуре *in vitro* сделан вывод о ее мезотелиальном происхождении.

Широкий диапазон цито-, гисто-, и органобластических потенциалов мезотелия хорошо известен из работ В.Г.Гаршина [24] и Н.Г.Хлопина [22]. В условиях воспаления и при действии множества самых разных патогенных факторов мезотелий проявляет присущие ему гистотипические (тканевые) потенциалы, становясь подобным при этом либо эпителию, либо соединительной ткани, но сохраняя при этом свою истинную тканевую природу *sui generis*.

В таком аспекте понимание гистогенеза СФО перемещается в совершенно иную плоскость – поиск не только неопухолевой клетки-предшественника СФО, которой заведомо можно считать мезотелиальную клетку, а, скорее, условий, в которых дифференцировка этой клетки направляется в ту или иную сторону. Здесь большое значение имеет *anamnesis morbi*, при проведении которого выясняется природа патологии, индуцирующей пролиферацию мезотелия и рост СФО. Это возможно лишь при проведении тщательного клинико-морфологического сопоставления с использованием всех современных прецизионных методов прижизненной визуализации органов, открывающих перспективу дальнейшего общепатологического исследования СФО.

Литература

1. Wagner E. Das tuberkelähnliche Lymphadenom (der cyto-gene oder retikulirte Tuberkel). *Leipzig Arch. Heilk.* 1870; 11: 497.
2. Robertson H. (1924). Цит. по: Головин Д.И. (20).
3. Опанасенко Н.С., Лискина И.В., Терешкович А.В. Фиброматоз плевры с развитием гигантской фибромы правого легкого, осложненный экссудативным плевритом (необычный вариант диссеминированной солитарной фиброзной опухоли плевры). *Український пульмонологічний журнал.* 2004; 4: 51–54.
4. Зенгер В.Г., Сынебогов С.В., Кадырова Э.В. Солитарная фиброзная мезотелиальная опухоль плевры в верхнечелюстной пазухе и полости носа. *Вестник оториноларингологии.* 2002; 6: 53–53.
5. Мухамеджанов Д.Ж., Серков С.В., Бочаров А.А. и др. Солитарная фиброзная опухоль (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация.* 2008; 6: 24–30.
6. Cardillo G., Facciolo F., Cavazzana A.O. et al. Localized (solitary) fibrous tumors of the pleura: an analysis of 55 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 1808–1812.

7. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И., Кармазановский Г.Г. Солитарная фиброзная опухоль плевры. *Диагностическая интервенционная радиология*. 2008; 2 (4): 103–112.
8. Briselli M., Mark E.J., Dickersin G.R. Solitary fibrous tumors of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in the literature. *Cancer*. 1981; 47: 2678–2689.
9. Вишня Ю.Е., Гринберг Л.М. Солитарная фиброзная опухоль плевры (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2012; 13: 78–82.
10. Леенман Е.Е., Попов С.Д., Двораковская И.В. и др. Солитарная фиброзная опухоль: клинико-морфологический и иммуногистохимический анализ. *Вопросы онкологии*. 2006; 52 (6): 624–632.
11. Tapias-Vargas L.F., Santamaria-Ariza C.M., Tapias-Vargas L. et al. Malignant solitary fibrous tumor of the pleura: report of two cases. *Circulation*. 2012; 80: 270–273.
12. Sekiya M.I., Yoshimi K., Muraki K. et al. Solitary fibrous tumor of the pleura. Ultrasonographic imaging findings of 3 cases. *Respir. Invest.* 2013; 51: 200–204.
13. Bernardini F.B., de Concillis C., Schneider S. et al. Solitary fibrous tumor of the orbit: is it rare? Report of a case series and review of the literature. *Ophthalmology*. 2003; 110: 1442–1448.
14. Brunori A., Cerasoli S., Donati R. et al. Solitary fibrous tumor of the meninges: two new cases and review of the literature. *Surg. Neurol.* 1999; 51: 636–640.
15. Fukunaga M., Naganuma H., Nikaido T. et al. Extrapleural solitary fibrous tumor: a report of seven cases. *Mod. Pathol.* 1997; 10: 443–450.
16. Fletcher D.M. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology*. 2006; 48: 3–12.
17. Granville L., Laga A.C., Allen T.C. et al. Review and update of uncommon primary pleural tumors. A practical approach to diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129: 1428–1443.
18. Ordonez N.G. Localized (solitary) fibrous tumor of the pleura. *Adv. Anat. Pathol.* 2000; 7: 327–340.
19. Tochigi N.I., Attanoos R., Chirieac L.R. et al. p16 deletion in sarcomatoid tumors of the lung and pleura. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137: 632–636.
20. Головин Д.И. Атлас опухолей человека. Л.: Медицина; 1975.
21. Пикин О.В., Осипов В.В., Белоус Т.А. и др. Солитарная фиброзная опухоль плевры, симулирующая метастаз рака молочной железы в легком. *Онкология. Журнал им. П.А.Герцена*. 2012; 3: 58–60.
22. Хлопин Н.Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. М.–Л.: Изд-во АН СССР; 1946.
23. Stout A.P., Murray M.R. Localized pleural mesothelioma: investigation of its characteristics and histogenesis by the methods of tissue culture. *Arch. Pathol.* 1942; 34: 951–964.
24. Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака. М.–Л.; 1939.
3. Opanasenko N.S., Liskina I.V., Tereshkovich A.V. Pleural fibrosis with development of a large fibroma of the right lung complicated with pleural effusion (an unusual case of disseminated pleural solitary fibrous tumor). *Ukrains'kiy pul'monologichnyi zhurnal*. 2004; 4: 51–54 (in Ukrainian).
4. Zenger V.G., Synebogov S.V., Kadyrova E.V. Solitary fibrous mesothelial tumor of maxillary sinus and nasal cavity. *Vestnik otorinolaringologii*. 2002; 6: 53 (in Russian).
5. Mukhamedzhanov D.Zh., Serkov S.V., Bocharov A.A. et al. Solitary fibrous tumor (a case report). *Meditinskaya vizualizatsiya*. 2008; 6: 24–30 (in Russian).
6. Cardillo G., Facciolo F., Cavazzana A.O. et al. Localized (solitary) fibrous tumors of the pleura: an analysis of 55 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 1808–1812.
7. Pavlov K.A., Dubova E.A., Shchegolev A.I., Karmazanovskiy G.G. Solitary fibrous tumor of the pleura. *Diagnosticheskaya intervensionnaya radiologiya*. 2008; 2 (4): 103–112 (in Russian).
8. Briselli M., Mark E.J., Dickersin G.R. Solitary fibrous tumors of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in the literature. *Cancer*. 1981; 47: 2678–2689.
9. Vishnya Yu.E., Grinberg L.M. Solitary fibrous tumor of the pleura (a review). *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 13: 78–82 (in Russian).
10. Leenman E.E., Popov S.D., Dvorakovskaya I.V. et al. Solitary fibrous tumor: clinical, morphological and immunohistochemical analysis. *Voprosy onkologii*. 2006; 52 (6): 624–632 (in Russian).
11. Tapias-Vargas L.F., Santamaria-Ariza C.M., Tapias-Vargas L. et al. Malignant solitary fibrous tumor of the pleura: report of two cases. *Circulation*. 2012; 80: 270–273.
12. Sekiya M.I., Yoshimi K., Muraki K. et al. Solitary fibrous tumor of the pleura. Ultrasonographic imaging findings of 3 cases. *Respir. Investig.* 2013; 51: 200–204.
13. Bernardini F.B., de Concillis C., Schneider S. et al. Solitary fibrous tumor of the orbit: is it rare? Report of a case series and review of the literature. *Ophthalmology*. 2003; 110: 1442–1448.
14. Brunori A., Cerasoli S., Donati R. et al. Solitary fibrous tumor of the meninges: two new cases and review of the literature. *Surg. Neurol.* 1999; 51: 636–640.
15. Fukunaga M., Naganuma H., Nikaido T. et al. Extrapleural solitary fibrous tumor: a report of seven cases. *Mod. Pathol.* 1997; 10: 443–450.
16. Fletcher D.M. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology*. 2006; 48: 3–12.
17. Granville L., Laga A.C., Allen T.C. et al. Review and update of uncommon primary pleural tumors. A practical approach to diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129: 1428–1443.
18. Ordonez N.G. Localized (solitary) fibrous tumor of the pleura. *Adv. Anat. Pathol.* 2000; 7: 327–340.
19. Tochigi N.I., Attanoos R., Chirieac L.R. et al. p16 deletion in sarcomatoid tumors of the lung and pleura. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137: 632–636.
20. Golovin D.I. Atlas of Human Tumors. Leningrad: Meditsina; 1975 (in Russian).
21. Pikin O.V., Osipov V.V., Belous T.A. et al. Solitary fibrous tumor of the pleura mimicking pulmonary metastasis from breast carcinoma. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A.Gertsena*. 2012; 3: 58–60 (in Russian).
22. Khlopin N.G. General Biological and Experimental Basis of Histology. Moscow–Leningrad: Izd. AN SSSR; 1946 (in Russian).

Поступила 02.08.14
УДК 617.54-006.3

References

1. Wagner E. Das tuberkelahnliche Lymphadenom (der cyto-gene oder retikulirte Tuberkel). *Leipzig Arch. Heilk.* 1870; 11: 497.
2. Robertson H. (1924). *Cit: Golovin D.I.* (20).

23. Stout A.P., Murray M.R. Localized pleural mesothelioma: investigation of its characteristics and histogenesis by the methods of tissue culture. *Arch. Pathol.* 1942; 34: 951–964.
24. Garshin V.G. Inflammatory Hypertrophy of the Epithelium and its Biological Role for Carcinogenesis. *Moscow–Leningrad; 1939* (in Russian).

Received August 02, 2014
UDC 617.54-006.3

Информация об авторах

Двораковская Иветта Владиславовна – д. м. н., ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (921) 791-99-78; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru

Ариэль Борис Михайлович – д. м. н., профессор ФГБУ "Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии" Минздрава России, член консультативно-методического экспертного совета патологоанатомической службы Санкт-Петербурга при СПб ГБУЗ "Городское патологоанатомическое бюро"; тел.: (911) 700-84-24; e-mail: arielboris@rambler.ru

Платонова Ирина Семеновна – к. м. н., ст. научный сотрудник НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (921) 636-60-63; e-mail: is_platonova@mail.ru

Мазитова Фарида Марсовна – врач-патологоанатом лаборатории патоморфологии ФГБУ "Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии" Минздрава России; тел.: (965) 017-24-87; e-mail: lab_immun@mail.ru

Мосин Игорь Валентинович – д. м. н., профессор ФГБУ "Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии" Минздрава России; тел.: (921) 917-76-03; e-mail: ivmosin@mail.ru

Яблонский Петр Казимирович – д. м. н., профессор ФГБУ "Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии" Минздрава России; тел.: (901) 300-48-57; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

Значение некоторых иммуноморфологических факторов для определения прогноза аденокарциномы легкого

С.А.Зинькович, Е.М.Непомнящая, С.П.Пыльцин, Т.О.Лаптева, Ю.Н.Лазутин, О.В.Тарнопольская

ФГБУ "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Минздрава России: 344019, Ростов-на-Дону, 14-я Линия, 63

Резюме

Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование с применением набора маркеров аденокарциномы легкого (АЛ): тимидилатсинтаза (ТС), Ki-67, p53, Bcl-2, Bax. Установлено, что ТС и маркер пролиферативной активности Ki-67 обнаружены в 100 % наблюдений, p-53 – в 48 %, Bcl-2 – в 7,9 %, Bax – в 6,3 % общего числа случаев.

Показано, что у больных с высоким уровнем экспрессии ТС отмечена тенденция к снижению 3-летней бессобытийной выживаемости на 14 % ($p = 0,1007$) по сравнению с пациентами, у которых отмечена низкая экспрессия. Установлено, что ТС может являться фактором прогноза течения АЛ.

Ключевые слова: аденокарцинома легкого, морфоиммуногистохимическое исследование, прогноз заболевания.

A significance of some prognostic immunomorphologic factors in adenocarcinoma of the lung

S.A.Zin'kovich, E.M.Nepomnyashchaya, S.P.Pyl'tsin, T.O.Lapteva, Yu.N.Lazutin, O.V.Tarnopol'skaya

Federal State Institution "Rostov Scientific and Research Oncological Institute", Healthcare Ministry of Russia; Rostov-na-Donu, Russia

Summary

The aim of this study was to search tumor expression of thymidylate synthetase and some other immunomorphological markers and to determine their prognostic role for pulmonary adenocarcinoma. *Methods.* Histological and immunohistochemical study of pulmonary adenocarcinoma has been conducted using several markers such as thymidylate synthetase, Ki-67, p53, Bcl-2, Bax. *Results.* Thymidylate synthetase and cellular proliferation activity marker Ki-67 were revealed in 100 % of cases; p-53, Bcl-2 and Bax were revealed in 48 %, 7.9 % and 6.3 %, respectively. *The results* demonstrated a tendency to decrease 3-year event-free survival by 14 % ($p = 0.1007$) in patients with high thymidylate synthetase expression in comparison to patients with low expression. *Conclusion.* Thymidylate synthetase could be used as a prognostic factor of pulmonary adenocarcinoma course.

Key words: adenocarcinoma of the lung, immunohistochemical study, prognosis.

В результате многолетнего поиска тканевых маркеров, связанных с прогнозом аденокарциномы легкого (АЛ), разработаны разнообразные методики иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания различных ядерных и цитоплазматических молекулярных внутриклеточных субстратов в т. ч.: раково-эмбрионального антигена (СЕА), p53, p27, циклооксигеназы-2 (СОХ-2), ТТФ-1 и Ki-67 (индекс МІВ-1). Установлено, что только 2 маркера – ТТФ-1 и Ki-67 по современным представлениям значимо коррелируют с прогнозом при ранних стадиях АЛ, но и их влияние на выбор тактики лечения до настоящего времени остается незначительным [1–3].

Тимидилатсинтаза (ТС) является ключевым ферментом синтеза ДНК, при помощи которого катализируется процесс метилирования монофосфата дезоксиуридина в дезокситимидин монофосфат. Поскольку ТС участвует в синтезе пиримидиновых нуклеотидов, считается, что присутствие данного фермента само по себе играет важную роль и в регуляции злокачественного потенциала раковых клеток. Поэтому в последнее время предполагается, что высокий уровень экспрессии ТС ассоциируются с неблагоприятным прогнозом рака. Это уже нашло

подтверждение при опухолях желудочно-кишечного тракта и молочной железы. Более противоречивые данные получены в отношении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [4].

Обсуждаются определенные проблемы с методами измерения уровней внутриопухолевой ТС, а также приводятся разногласия по поводу соотношения между экспрессией фермента в опухолевых клетках и их злокачественным потенциалом.

ТС является ферментом целевого воздействия противоопухолевого препарата 5-фторурацила, используемого в лечении рака различных локализаций. Взаимодействие ТС с активным метаболитом 5-фторурацила: с помощью 5-фтордезоксиуридин монофосфата посредством сильных ковалентных связей внутренних комплексов образуется 5, 10-метилентетрагидрофолат, при наличии которого впоследствии ингибируется синтез ДНК. Таким образом, определение ТС важно и с точки зрения ее предикторных характеристик.

Целью исследования явилось изучение опухолевой экспрессии ТС и некоторых других иммуноморфологических показателей, определение их значения как факторов прогноза течения АЛ.

Материалы и методы

ИГХ-исследованию экспрессии ТС, Ki-67, p53, Vcl 2 и Вах были подвергнуты образцы опухолевой ткани, полученные из удаленных препаратов 63 радикально оперированных пациентов с АЛ. Во всех случаях это были образцы первичной опухоли в легком, первоначально окрашенные гематоксилином и эозином. После четкого морфологического заключения о наличии АЛ выполнялось ИГХ-исследование.

Экспрессия ТС и Ki-67 в той или иной степени выявлялась в 100 % опухолей. Экспрессия p-53 была обнаружена в 48,3 %, Vcl-2 в – 7,9 % и Вах – в 6,3 % общего числа исследованных образцов. Показано, что использование ИГХ-опухолевых маркеров p-53, Vcl-2 и Вах нецелесообразно для предсказания течения АЛ после радикального хирургического лечения и определения тактики адьювантной терапии.

Экспрессия ТС оценивалась по интенсивности окрашивания цитоплазмы опухолевых клеток в соответствии с визуальной шкалой по следующим критериям: 1 – низкий, 2 – средний, 3 – высокий уровни.

Для пролиферативной активности Ki-67 раковые клетки считались положительными, когда ядро было отчетливо окрашено. Индекс Ki-67 оценивался на полуколичественной основе в процентном выражении доли раковых клеток, экспрессирующих Ki-67 к числу всех ядер раковых клеток, обнаруженных в поле зрения. Процент положительных клеток опухоли рассчитывался для каждого образца с выделением следующих количественных градаций: низкий (< 20 %), высокий (20–30 %), очень высокий (> 30 %) уровни.

Для установления влияния выраженности экспрессии ТС и Ki-67 на прогноз пациентов с АЛ методом Каплана–Мейера были изучены показатели 3-летней бессобытийной выживаемости (БВ).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 6.0* [5].

Результаты и обсуждение

По результатам исследования показано, что низкая экспрессия ТС в цитоплазме опухолевых клеток АЛ наблюдалась в 7 (11,1 %) случаях, средняя – в 18 (19 %), высокая – в 44 (69,9 %). ИГХ-окрашивание клеточных ядер опухоли на Ki-67 проявилось в сле-

дующих категориях: низкий индекс Ki-67 обнаружен в 15 (23,8 %), высокий – в 33 (52,4 %), очень высокий – в 15 (23,8 %) наблюдениях. Значения уровней экспрессии ТС и индекса Ki-67 в зависимости от пола и возраста больных представлены в табл. 1.

ИГХ-картина АЛ показана на рис. 1.

Как следует из полученных данных, и у мужчин (73,8 %), и у женщин (61,9 %) наиболее часто выявлялись высокие уровни экспрессии ТС, но у мужчин они наблюдались несколько чаще. Высокие и очень высокие уровни индекса Ki-67 у мужчин отмечались в 54,8 и 28,6 % случаев, а у женщин – в 47,6 и 14,3 % наблюдениях соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, пролиферативный потенциал АЛ у женщин оказался ниже, чем у мужчин, что подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями более благоприятного течения этой гистологической формы НМРЛ у женщин.

При сравнении в группах пациентов 40–59 лет и 60 лет и старше выявлены статистически достоверные различия с низкой и средней экспрессией ТС – 6,5 и 9,6 % vs 15,6 и 28,1 %, но в обеих группах чаще других встречался высокий уровень ТС – 83,9 и 56,2 % соответственно.

В старшей возрастной группе достоверно чаще выявлялся низкий уровень индекса Ki-67 (34,4 vs 12,9 %). Заслуживает внимания факт, что его высокий уровень наблюдался практически с той же частотой, что и у молодых – 46,9 vs 58,1 % соответственно.

ИГХ-экспрессия ТС и Ki-67 в зависимости от стадии заболевания, размеров первичного опухолевого очага, наличия или отсутствия метастазов в регионарные лимфатические узлы показана в табл. 2.

Высокий уровень ТС был отмечен при распространенности первичной опухоли Т2 в 38 (82,6 %) случаях, при наличии метастазов во внутригрудные лимфатические узлы N1–2 – в 19 (76 %), при IIIA стадии заболевания – в 15 (93,8 %) наблюдениях. Очень высокий индекс Ki-67 зарегистрирован у 12 (75 %) больных АЛ IIIA стадии с поражением ипсилатеральных медиастинальных лимфатических узлов, N2 – в 12 (48 %) случаях, размерами первичной опухоли Т3 – в 7 (77,7 %) случаях.

При сопоставлении значений Ki-67 и уровней ТС выявлено совпадение их показателей только при IIIA стадии заболевания – 75 и 93,8 % соответственно. При более ранних стадиях у показателей этих

Таблица 1
Показатели ИГХ-экспрессии ТС и Ki-67 в зависимости от пола и возраста больных АЛ

Показатель	ТС, n (%)			Значения Ki-67, n (%)				
	низкий	средний	высокий	< 20 %	20–30 %	> 30 %		
Пол	Мужской	42	4 (9,5)	7 (16,7)	31 (73,8)*	7 (16,7)	23 (54,8)*	12 (28,6)*
	Женский	21	3 (14,3)	5 (23,8)	13 (61,9)	8 (38,1)	10 (47,6)	3 (14,3)
Возраст, годы	40–59	31	2 (6,5)	3 (9,6)	26 (83,9)	4 (12,9)	18 (58,1)	9 (29)
	60 и старше	32	5 (15,6)**	9 (28,1)**	18 (56,2)	11 (34,4)**	15 (46,9)	6 (18,7)
Всего		63	7 (11,1)	12 (19)	44 (69,8)	15 (23,8)	33 (52,4)	15 (23,8)

Примечание: * – статистически достоверные различия между сравниваемыми показателями в зависимости от пола; ** – статистически достоверные различия сравниваемых показателей в зависимости от возраста ($p < 0,05$).

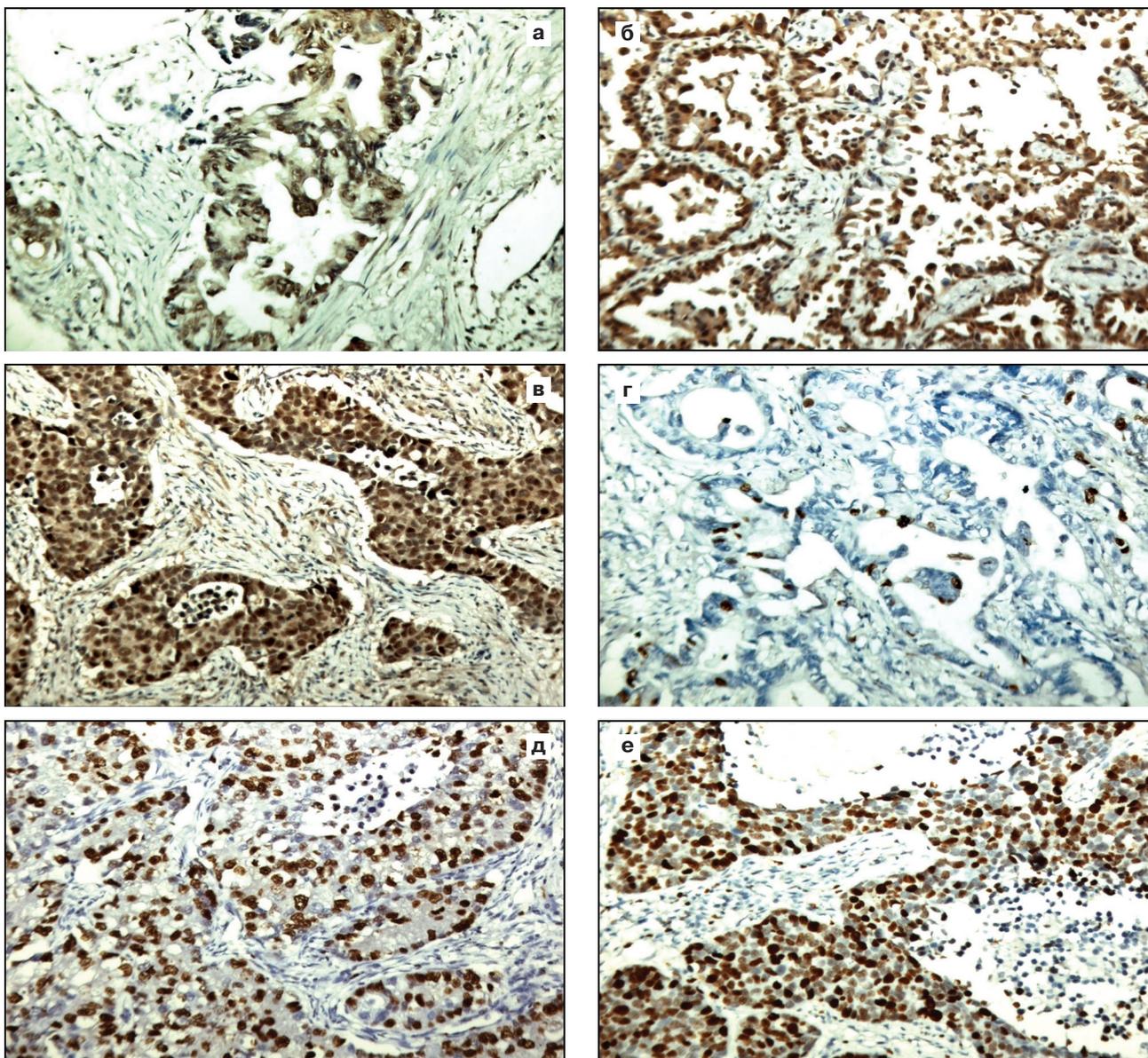


Рис. 1. ИГХ-характеристика уровня экспрессии ТС и Ki-67 в АЛ. Уровни экспрессии ТС: а – низкий; б – средний; в – высокий. Уровни экспрессии Ki-67: г – < 20 %; д – < 20–30 %; е – > 30 %; × 200

Таблица 2
ИГХ-экспрессия ТС и Ki-67 в зависимости от клинко-морфологических характеристик АЛ

Клинко-морфологические критерии заболевания			Уровень экспрессии ТС, n (%)			Значения Ki-67, n (%)		
			низкий	средний	высокий	< 20 %	20–30 %	> 30 %
Категория Т	T1a–в	8	4 (50)	3 (37,5)	1 (12,5)	6 (75)	2 (25)	–
	T2a–в	46	2 (4,3)	6 (13)	38 (82,6)	8 (17,4)	30 (65,2)	8 (17,4)*
	T3	9	1 (11,1)	3 (33,3)	5 (55,5)	1 (11,1)	1 (11,1)	7 (77,7)
Категория N	N0	38	5 (13)	8 (21)	25 (65,8)	7 (18,4)	27 (71)**	4 (10,5)**
	N1–2	25	2 (8)	4 (16)	19 (76)	10 (40)	3 (12)	12 (48)
Стадия	I	31	5 (16,1)	8 (25,8)	18 (58)	8 (25,8)	21 (67,7)***	2 (6,4)***
	II	16	2 (12,5)	3 (18,8)	11 (68,7)	5 (31,2)	8 (50)***	3 (18,8)***
	IIIА	16	–	1 (6,2)	15 (93,8)	2 (12,5)	2 (12,5)	12 (75)

Примечание: * – статистически достоверные различия между сравниваемыми показателями в зависимости от размеров первичной опухоли; ** – статистически достоверные различия сравниваемых показателей в зависимости от регионарного метастазирования; *** – статистически достоверные различия сравниваемых показателей в зависимости от стадии заболевания ($p < 0,05$).

2 маркеров имелись однонаправленные изменения, т. е. нарастали по мере возрастания стадии, но внутридерная высокая экспрессия Ki-67 была стати-

стически достоверно менее выраженной (I стадия – $p = 0,001$; II – $p = 0,002$), чем цитоплазматическая высокая экспрессия ТС.

Таблица 3

ИГХ-экспрессия ТС и Ki-67 в зависимости от степени дифференцировки АЛ

Степень дифференцировки, n (%)	Уровень экспрессии ТС, n (%)			Значения Ki-67, n (%)		
	низкий	средний	высокий	< 20 %	20–30 %	> 30 %
G 1	11 (17,4)	7 (11,1)	3 (4,7)	6 (9,5)	5 (7,9)	–
G 2	40 (63,5)	–	6 (9,5)**	34 (54)*	27 (42,8)	4 (6,3)
G 3	12 (19)	–	3 (4,7)	9 (14,2)	–	11 (17,5)
Всего	63 (100)	7 (11,1)	12 (19)	44 (69,8)	15 (23,8)	15 (23,8)

Примечание: * – различия, статистически достоверные между высокой экспрессией ТС и очень высоким значением Ki; ** – различия, статистически достоверные между средней экспрессией ТС и высоким значением Ki-67.

При рассмотрении в сравнительном аспекте показателей экспрессии маркеров ТС и Ki-67 в зависимости от других прогностических клинико-морфологических характеристик АЛ следует констатировать факт отсутствия существенных различий между ними при местнораспространенном раке. Однако по результатам анализа полученных данных при меньшей распространенности опухолевого процесса (как по категории Т, так и по категории N), при которых степень экспрессии Ki-67 в некоторых подгруппах значимо меньше выраженности экспрессии ТС, такого вывода сделать нельзя.

В связи с этим была исследована иммунореактивность обоих опухолевых маркеров в зависимости от степени дифференцировки АЛ. Результаты исследования экспрессии ТС и Ki-67 в опухолевой ткани всех больных представлены в табл. 3.

В табл. 3 продемонстрировано отсутствие существенных различий между уровнями экспрессии ТС и показателями Ki-67 в подгруппе низкодифференцированных АЛ, где эти критерии высоки в подавляющем большинстве наблюдений. Статистически достоверные различия отмечены при анализе уровней экспрессии ТС и высоких показателей Ki-67 в подгруппе умеренно дифференцированных опухолей. Так, высокий уровень цитоплазматической экспрессии ТС значительно чаще (в 54 % случаев) выявляется по сравнению с очень высоким ядерным показателем Ki-67, отмеченным только в 6,3 % наблюдений ($p = 0,001$).

Получены достоверные различия при сравнении среднего уровня экспрессии ТС с высокими показателями Ki-67 – 9,5 vs 42,8 % соответственно ($p = 0,002$). Следовательно, на основании выявленных результатов можно утверждать, что экспрессия

ТС в опухолевой ткани является независимым предсказательным фактором высокого пролиферативного потенциала АЛ. ТС во времени имеет опережающее предикторное значение по сравнению с очень высокими показателями Ki-67. В основном прослеживается выраженная корреляция среднего уровня экспрессии ТС с высокими показателями Ki-67.

Для установления влияния выраженности экспрессии ТС на показатели БВ, изученные методом Каплана–Мейера, были сформированы 2 группы сравнения. В 1-ю вошли 19 (30,1 %) больных, у которых в первичных опухолях обнаружены низкие и средние уровни экспрессии ТС, во 2-ю – 44 (69,8 %) пациентов, у которых выявлена высокая экспрессия данного маркера (рис. 2).

Из полученных данных следует, что БВ пациентов в группе с высоким уровнем экспрессии ТС ниже на 14 %, чем в группе с низким и средним уровнем экспрессии, и составляет 74 и 88 % соответственно.

Для сравнения проведен аналогичный анализ БВ у пациентов с различным уровнем экспрессии Ki-67, которые были разделены на 2 группы: с уровнем экспрессии > 30 % и < 30 % (рис. 3).

Установлено, что БВ в группе с уровнем экспрессии < 30 % составила 78 vs 76 % в группе > 30 % ($p = 0,39382$), что свидетельствует об отсутствии зависимости БВ от уровня экспрессии Ki-67 [6, 7].

Высокие уровни экспрессии ТС характеризуются большой частотой обнаружения при АЛ как у мужчин, так и у женщин. Установлено, что лица старшего возраста нуждаются в надежном контроле резидуальной болезни после радикального оперативного лечения не меньше, чем пациенты более молодого возраста.

Показано, что цитоплазматическая экспрессия ТС возрастает с увеличением стадии процесса, уменьше-

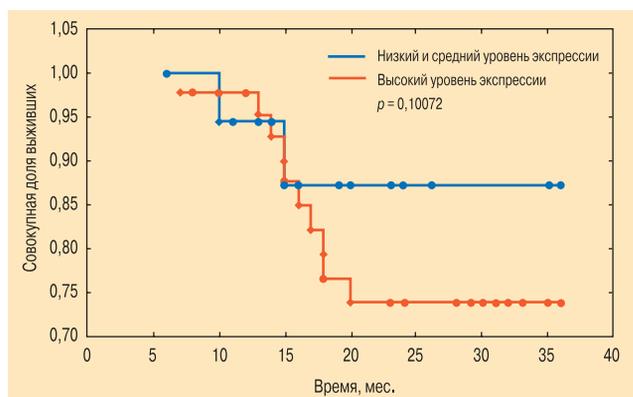


Рис. 2. БВ больных с различной экспрессией ТС

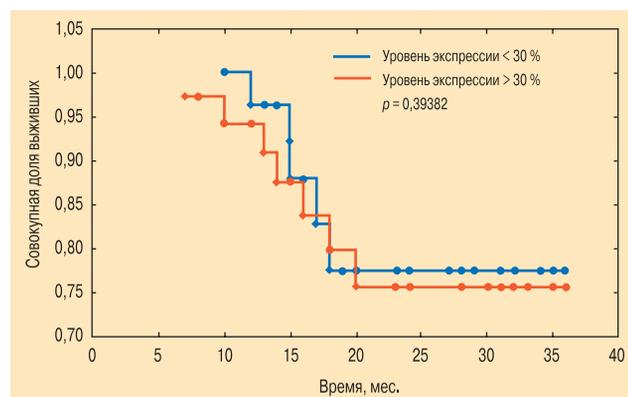


Рис. 3. БВ пациентов с различным уровнем экспрессии Ki-67

нием степени дифференцировки АЛ и коррелирует с показателями Ki-67.

В проведенном исследовании установлено, что показатели 3-летней БВ при АЛ зависят от уровня экспрессии ТС. Отсутствие таковой зависимости от экспрессии Ki-67 может объясняться субъективностью как объединения в одну группу пациентов с низкими и высокими показателями, а не с высокими и очень высокими, а также самого отнесения этого показателя к высокому (20–30 %) или очень высокому уровням (> 30 %). Если учесть, что среди наибольшей по числу пациентов группы с высоким уровнем экспрессии Ki-67 – 33 (52,3 %), некоторая часть (с показателями 27–29 %) потенциально могла быть отнесена к группе с очень высоким уровнем, то корреляция с показателями ТС была бы еще более выраженной.

Заключение

В исследовании показано, что ТС является независимым прогностическим фактором неблагоприятного течения АЛ. Последнее обстоятельство диктует необходимость проведения соответствующего ИГХ-исследования для определения индивидуальной тактики адъювантной терапии у пациентов с АЛ после радикального оперативного лечения.

Литература

1. Barlesi F., Pinot D., Legoffic A. et al. Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. *Cancer*. 2005; 93 (4): 450–452.
2. Myong N.H. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) expression in human lung carcinomas: its prognostic implication and relationship with expressions of p53 and Ki-67 proteins. *J. Korean Med. Sci.* 2003; 18 (4): 494–500.
3. Anagnostou V.K., Bepler G., Syrigos K.N. et al. High expression of mammalian target of rapamycin is associated with better outcome for patients with early stage lung adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (12): 4157–4164.
4. Nakagawa T., Tanaka F., Otake Y. et al. Prognostic value of thymidylate synthase expression in patients with p-stage I adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2002; 35: 165–170.
5. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
6. Лазутин Ю.Н., Пыльцин С.П., Лаптева Т.О. и др. Изучение значения иммуногистохимической экспрессии тимидилатсинтазы и Ki-67 при аденокарциноме легкого для индивидуализации комплексной терапии. В кн.: *Онкология XXI века: от научных исследований в клиническую практику: Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. СПб; 2013; т. 1: 380.*
7. Зинькович С.А., Непомнящая Е.М., Лаптева Т.О. и др. Некоторые иммуногистохимические факторы в определении прогноза течения аденокарциномы легкого.

В кн.: *Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии: Материалы Международной научной конференции. М.: 2014: 112–114.*

Поступила 09.09.14
УДК УДК 616.24-006.65-037

References

1. Barlesi F., Pinot D., Legoffic A. et al. Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. *J. Cancer*. 2005; 93 (4): 450–452.
2. Myong N.H. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) expression in human lung carcinomas: its prognostic implication and relationship with expressions of p53 and Ki-67 proteins. *J. Korean Med. Sci.* 2003; 18 (4): 494–500.
3. Anagnostou V.K., Bepler G., Syrigos K.N. et al. High expression of mammalian target of rapamycin is associated with better outcome for patients with early stage lung adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (12): 4157–4164.
4. Nakagawa T., Tanaka F., Otake Y. et al. Prognostic value of thymidylate synthase expression in patients with p-stage I adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2002; 35: 165–170.
5. Trukhacheva N.V. Mathematic Statistics in Medico-Biological Studies Using Statistica Software. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 379 (in Russian).
6. Lazutin Yu.N., Pyl'tsin S.P., Lapteva T.O. et al. A significance of immunohistochemical assessment of thymidylate synthetase and Ki-67 expression for individualized therapy of pulmonary adenocarcinoma. In: *Oncology of the 21st Century: Implementation of Scientific Research Results in Clinical Practice. Proceedings of the VIII Russian Meeting of Oncologists. St. Petersburg; 2013; 1: 380* (in Russian).
7. Zin'kovich S.A., Nepomnyashchaya E.M., Lapteva T.O. et al. Some immunohistochemical factors predicting the course of pulmonary adenocarcinoma. In: *Actual Issues of Morphogenesis in Healthy and Disease: Proceedings of an International Scientific Conference. Moscow, 2014: 112–114* (in Russian).

Received September 09, 2014
UDC 616.24-006.65-037

Информация об авторах

Зинькович Сергей Анатольевич – д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической онкологии ФГБУ "РНИОИ" Минздрава России; тел.: (863) 200-32-45; e-mail: s.zinkovich@mail.ru
Непомнящая Евгения Марковна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей ФГБУ "РНИОИ" Минздрава России; тел.: (863) 291-48-11; e-mail: rniioi-patology@yandex.ru
Пыльцин Сергей Петрович – к. м. н., научный сотрудник торакального отделения ФГБУ "РНИОИ" Минздрава России; тел.: (863) 291-48-11; e-mail: rniioi@list.ru
Лаптева Татьяна Олеговна – врач патологоанатомического отделения ФГБУ "РНИОИ" Минздрава России; тел.: (863) 291-48-11; e-mail: rniioi-patology@yandex.ru
Лазутин Юрий Николаевич – к. м. н., доцент, ст. научный сотрудник торакального отделения ФГБУ "РНИОИ" Минздрава России; тел.: (863) 291-47-29; e-mail: rniioi@list.ru
Тарнопольская Ольга Владимировна – к. ф.-м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ "РНИОИ" Минздрава России; тел.: (863) 253-87-80; e-mail: rniioi-biochem@gmail.com

Ожирение и метаболические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности фенотипирования

Ю.В. Самулеева¹, В.С. Задионченко¹, В.В. Ли¹, Т.В. Адашева¹, Е.И. Саморукова¹, А.Э. Пихлак¹, В.А. Логачев¹, Л.Б. Соколова²

1 – ГБОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России: 127473, Москва, ул. Десятая, 20 / 1;

2 – ГБУЗ "Городская клиническая больница № 11" Департамента здравоохранения г. Москвы: 127018, Москва, ул. Двинцев, 6

Резюме

Целью исследования явилось изучение клинико-функциональных параметров и качества жизни (КЖ) больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с сопутствующим ожирением и метаболическими нарушениями с оценкой возможности их фенотипирования. На основании кластерного анализа, проведенного по методу k-средних МакКуина, выделены 4 группы пациентов с отличительными особенностями течения ХОБЛ. Установлено, что наличие сопутствующего ожирения у больных ХОБЛ ассоциировано со значительным снижением легочной функции, переносимости физической нагрузки, показателей КЖ и выживаемости, частыми обострениями, развитием инсулинорезистентности и активацией системных воспалительных реакций. Предполагается, что клинический вариант ХОБЛ с сопутствующим ожирением целесообразно рассматривать в качестве отдельного фенотипа заболевания, характеризующегося тяжелым течением.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, инсулинорезистентность, фенотип, тяжелое течение, кластерный анализ.

Obesity and metabolic disorders in COPD patients: opportunities for phenotyping

Yu. V. Samuleeva¹, V. S. Zadionchenko¹, V. V. Li¹, T. V. Adasheva¹, E. I. Samorukova¹, A. E. Pikhlak¹, V. A. Logachev¹, L. B. Sokolova²

1 – A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; Moscow, Russia;

2 – City Clinical Hospital № 11, Moscow Healthcare Department; Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to compare clinical and functional features and health-related quality of life (HRQoL) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) regarding to co-morbid obesity as a phenotypic sign. *Methods.* Patient classification was performed using K-means clustering analysis (MacQueen). It resulted in the classification of subjects into four clinical groups with marked differences in COPD symptoms.

Results. Subjects with obesity had severe airflow limitation and dyspnoea, frequent exacerbations, severely impaired HRQoL, poor survival, decreased physical activity, insulin resistance and increased systemic inflammation. *Conclusion.* Thus, COPD with co-morbid obesity could be considered as a distinct phenotype of COPD with severe symptoms.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, obesity, insulin resistance, phenotype, severity, cluster analysis.

В течение последнего 10-летия вопросы диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) подвергаются достаточно радикальным изменениям: расширяются классификационные критерии, ведется активная разработка новых терапевтических стратегий, изучается влияние сопутствующих заболеваний на течение и прогноз ХОБЛ. При усовершенствовании систематизации клинического многообразия ХОБЛ и эффективного влияния на течение и прогноз заболевания в последние годы возобновляется интерес к изучению фенотипов данного заболевания [1].

Очевидно, что при существующих в настоящее время представлениях о классических фенотипах ХОБЛ ("синие отечники" и "розовые пытельщики",

или бронхитический и эмфизематозный типы соответственно) требуется дальнейшее их изучение и дополнение клиническими и лабораторными маркерами [1, 2]. Сочетание ХОБЛ и ожирения является достаточно частой клинической ситуацией. Установлено достоверное преобладание ожирения среди пациентов с ХОБЛ в сравнении с общей популяцией больных [3, 4]. Наличие ожирения у больных ХОБЛ сопровождается более выраженным снижением уровня физической активности и возрастанием частоты госпитализаций в отличие от больных ХОБЛ с нормальной массой тела. По данным K-B. H. Lam et al., несмотря на более высокий риск развития метаболического синдрома у больных ХОБЛ в сравнении с пациентами, не страдающими данным заболеванием,

только ожирение является компонентом, имеющим связь со степенью бронхиальной обструкции [5].

Целью представленного исследования явилось изучение клинико-функциональных особенностей у больных ХОБЛ и сопутствующим ожирением для оценки возможности его использования в качестве характеристики фенотипа заболевания, а также у больных ХОБЛ без ожирения в зависимости от наличия и степени выраженности метаболических нарушений.

Материалы и методы

Обследованы пациенты ($n = 86$, мужчины; средний возраст – 65,0 (61,0; 69,5) года) с ХОБЛ I–IV стадии (GOLD, 2010) в период ремиссии, без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Все больные являлись курильщиками с индексом курения (ИК) 49,0 (40,0; 66,8) пачко-лет.

Обязательным условием включения в исследование было наличие добровольного письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Определение ожирения проводилось на основании Национальных клинических рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (2009) по диагностике и лечению метаболического синдрома; оценивался индекс массы тела (ИМТ) по Кетле [6–8].

Оценка комплексного состава тела проводилась по стандартным зонам с общим и регионарным анализом композиционного состава тела по данным двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на двуэнергетическом рентгеновском абсорбциометре *Lunar DPX* (США). Изучался показатель *Android / Gynoid Ratio* (*A / G Ratio*), сопоставимый с соотношением объемов талии (ОТ) и бедер (ОБ). При помощи данного критерия характеризуется распределение жировой ткани в организме человека по андроидному или гиноидному типу.

У всех пациентов определялась активность симптомов ХОБЛ и их влияние на качество жизни (КЖ) по результатам анкетирования с помощью Респираторного опросника госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ).

Производился расчет интегративного индекса *BODE*, с помощью которого прогнозируется выживаемость больных ХОБЛ. Индекс *BODE* включает оценку 4 параметров: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), пройденная дистанция при 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ), степень одышки по модифицированной шкале одышки (*Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC), ИМТ [9]. До и после теста осуществлялось измерение насыщения крови кислородом и частоты сердечных сокращений с помощью пульсоксиметра *MIROxi* (MIR, Италия).

Изучались параметры суточной пульсоксиметрии с оценкой среднего уровня сатурации кислородом (SO_2) за 1 сутки, минимального и максимального значений SO_2 за 1 сутки, индекса десатурации (сред-

нее число эпизодов десатурации за 1 ч), максимальной продолжительности десатурации.

У всех пациентов исследовались параметры углеводного и пуринового обмена, липидного спектра. Определялся маркер системного воспаления низкой градации – высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ) иммунотурбидиметрическим способом с пределом обнаружения 0,25 мг / л.

Исследование вентиляционной функции легких проводилось методами спирографии на бодиплетизмографе волюметрического типа *Master Lab* (*Erich Jeger*, Германия) с компьютерным расчетом показателей. Полученные показатели оценивались в соответствии с обновленными рекомендациями GOLD (2013) [10].

Данные анализировались с помощью статистического пакета программ *SPSS 20.0*. Перед началом расчетов проверялись нормальность распределения с помощью двустороннего критерия согласия Колмогорова–Смирнова и равенство дисперсий методом Ливена. Большинство выборок не соответствовали критериям нормальности, поэтому в дальнейшем использовались статистические методы для непараметрических распределений. Для объективного разделения больных на группы был применен кластерный анализ по методу *k*-средних МакКуина. Для выявления статистических различий между группами сравнения использовался критерий Манна–Уитни. С учетом множественности сравнений рассчитывалось скорректированное значение p с использованием правила Карло Бонферрони. Уровень значимости составил $0,05 / 4 = 0,0125$ (при сравнении 4 групп). Также проводился линейный регрессионный анализ. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате кластерного анализа все больные были разделены на 4 группы:

- 1-я – больные ХОБЛ II и III стадии (с преобладанием II стадии); средний возраст – 65,0 (62,0; 69,5) года; ИМТ – 24,6 (21,7; 26,3) кг / м²; $ОФВ_1$ – 61,0 (51,0; 68,0) %;
- 2-я – больные ХОБЛ I и II стадии (с преобладанием II стадии); средний возраст – 58,0 (56,5; 61,5) года; ИМТ – 27,1 (25,4; 32,2) кг / м²; $ОФВ_1$ – 64,0 (57,5; 77,0) %;
- 3-я – больные ХОБЛ II и III стадии (с преобладанием III стадии); средний возраст – 66,0 (64,0; 72,0) года; ИМТ 30,0 (28,5; 39,9) кг / м²; $ОФВ_1$ – 44,0 (42,0; 49,0) %;
- 4-я – больные ХОБЛ II–IV стадии (с преобладанием III и IV стадии); средний возраст – 66,5 (64,8; 71,0) года; ИМТ – 21,0 (20,2; 23,1) кг / м²; $ОФВ_1$ – 34,2 (26,0; 41,0) % (табл. 1).

При анализе возрастных межгрупповых различий выявлено статистически значимое преобладание лиц пожилого возраста в 1-м, 3-м и 4-м кластерах по сравнению с пациентами 2-й группы. Избыточная масса тела и ожирение определялись у больных 2-й

Таблица 1
Характеристика пациентов с ХОБЛ

Показатель	Группа				p_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6
	1-я, n = 30	2-я, n = 22	3-я, n = 10	4-я, n = 24						
Возраст, годы	65,0 (62,0; 69,5)	58,0 (56,5; 61,5)	66,0 (64,0; 72,0)	66,5 (64,8; 71,0)	0,0125	ns	ns	0,012	0,005	ns
ИК, пачко-лет	50,0 (39,0; 65,3)	40,0 (36,0; 50,0)	75,0 (66,0; 100,0)	45,0 (43,2; 54,4)	ns	ns	ns	0,012	ns	0,0125
ОФВ ₁ , %	61,0 (51,0; 68,0)	64,0 (57,5; 77,0)	44,0 (42,0; 49,0)	34,2 (26,0; 41,0)	ns	0,004	< 0,001	0,005	< 0,001	ns
ФЖЕЛ, %	85,0 (78,5; 92,5)	93,0 (74,0; 96,5)	85,0 (82,0; 99,0)	68,5 (60,8; 82,3)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Стадия по GOLD, %:										
I	0	9,1	0	0						
II	73,3	80,9	20,0	8,3						
III	26,7	0	80,0	50,0						
IV	0	0	0	41,7						
ОТ, см	95,0 (86,0; 104,5)	103,0 (96,0; 113,5)	120,0 (106,0; 134,0)	82,5 (78,4; 89,3)	ns	0,004	ns	ns	< 0,001	0,002
ОТ / ОБ	0,92 (0,83; 0,97)	0,98 (0,95; 1,02)	1,09 (1,09; 1,09)	0,88 (0,83; 0,91)	ns	0,008	ns	ns	< 0,001	0,003
A / G Ratio	1,18 (1,06; 1,27)	1,27 (1,1; 1,28)	1,3 (1,25; 1,32)	1,0 (0,92; 1,13)	ns	ns	ns	ns	0,011	0,012
ИМТ	24,6 (21,7; 26,3)	27,1 (25,4; 32,2)	30,0 (28,5; 39,9)	21,0 (20,2; 23,1)	ns	0,011	ns	ns	0,001	0,003
SGRQ:										
симптомы	71,7 (61,8; 80,6)	57,3 (34,1; 77,1)	83,1 (59,2; 85,6)	70,6 (56,0; 82,6)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
активность	39,6 (35,5; 44,7)	17,4 (11,2; 41,3)	59,5 (54,4; 66,2)	35,5 (23,7; 53,2)	0,002	0,003	ns	0,001	0,002	0,008
влияние болезни на КЖ										
общий	34,5 (33,3; 37,3)	26,7 (14,1; 28,9)	40,2 (30,1; 48,2)	37,8 (33,2; 46,3)	0,001	0,012	ns	0,001	0,001	ns
число обострений в год										
mMRC	2 (1; 2)	1 (0; 1)	3 (3; 3)	3 (2; 3)	ns	< 0,001	0,004	< 0,001	0,005	ns
CAT	17,0 (15,0; 23,0)	8,0 (6,0; 16,0)	26,0 (22,0; 28,0)	32,0 (26,0; 35,0)	0,0125	0,005	< 0,001	0,003	< 0,001	0,006
Индекс BODE	2 (1; 3)	0 (0; 2)	5 (3; 5)	5 (4; 6)	0,012	0,007	< 0,001	< 0,001	< 0,001	ns
6-МШТ, % _{допж.}	73,3 (64,7; 90,1)	90,9 (69,1; 95,6)	52,5 (48,8; 57,7)	55,3 (50,2; 70,2)	ns	0,006	0,008	0,003	0,002	ns

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me), 1-го и 3-го квартилей – Me (к25 %; к75 %); для выявления статистических различий между группами сравнения использовался критерий Манна-Уитни; с учетом множественности сравнений рассчитывалось скорректированное значение p с использованием правила Карло Бонферрони; уровень значимости составил: $0,05 / 4 = 0,0125$; ns – статистически значимых различий при сравнении групп не получено; различия между кластерами: p_1 – 1-м и 2-м, p_2 – 1-м и 3-м, p_3 – 1-м и 4-м, p_4 – 2-м и 3-м, p_5 – 2-м и 4-м; CAT – оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test).

и 3-й групп соответственно, что закономерно сопровождалось более высокими показателями ОТ / ОБ по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп.

Параметры ОФВ₁ у больных 1-й и 2-й групп достоверно превышали аналогичные значения у пациентов 3-го и 4-го кластеров.

У больных ХОБЛ с сопутствующим ожирением отмечалась регрессионная зависимость ОФВ₁ от A / G Ratio: $\text{ОФВ}_1 = -78,721 \times \text{A / G Ratio} + 146,142$, имеющая высокую статистическую значимость ($p = 0,002$); коэффициент детерминации составил 0,325 (рис. 1). Регрессионная зависимость ФЖЕЛ от A / G Ratio

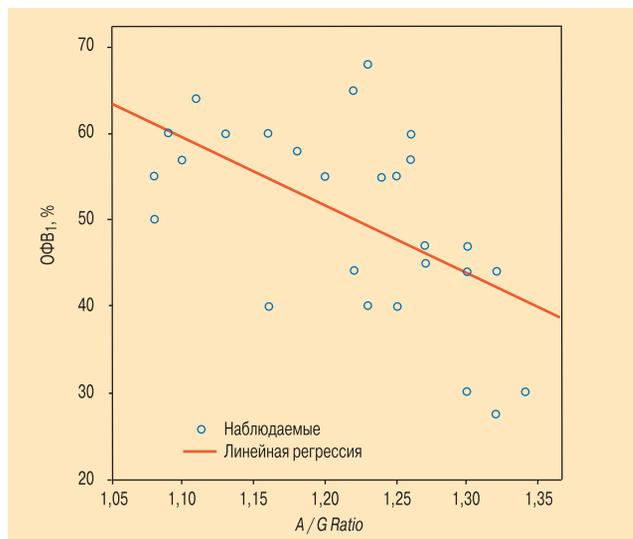
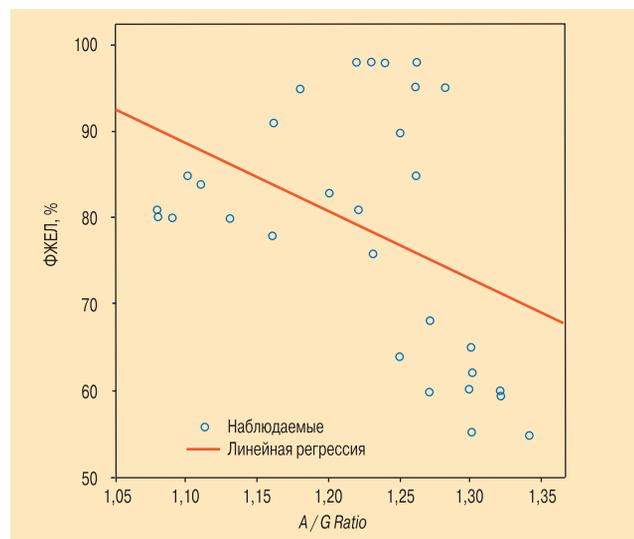
Рис. 1. Регрессионная зависимость ОФВ₁ от отношения A / G Ratio

Рис. 2. Регрессионная зависимость ФЖЕЛ от отношения A / G Ratio

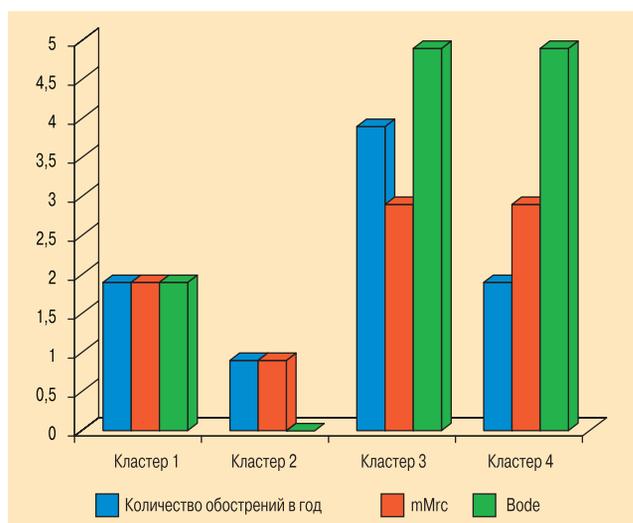


Рис. 3. Оценка частоты обострений, степени одышки и прогноза у больных ХОБЛ

(ФЖЕЛ = $-78,353 \times A / G \text{ Ratio} + 174,716$) также характеризовалась высокой статистической значимостью ($p = 0,019$) с высоким коэффициентом детерминации (0,181) (рис. 2).

При оценке результатов анкетирования с использованием SGRQ не выявлено достоверных межгрупповых различий по шкале "Симптомы", минимальные показатели шкалы "Активность" определялись у больных 2-й группы (различия с пациентами 1-й, 3-й и 4-й групп были статистически значимы). Максимальная степень ограничения активности присутствовала у больных 3-й группы, достоверно превышая таковую в остальных группах. При анализе характеристик шкалы "Влияние болезни" у пациентов 3-й и 4-й групп продемонстрировано значимое преобладание влияния симптомов болезни на повседневную жизнь в сравнении с больными 1-го и 2-го кластеров. В целом у больных 2-й группы отмечена лучшая оценка по шкале "Общее КЖ, связанное со здоровьем", чем в остальных группах. Статистически значимая наиболее низкая оценка по шкале "Общее КЖ, связанное со здоровьем" выявлена у больных 3-й и 4-й

групп. Межгрупповые достоверные различия по общему количеству баллов по данной шкале у пациентов 3-й и 4-й групп отсутствовали.

Частота обострений ХОБЛ в группах значительно различалась: у больных 2-й группы данный показатель соответствовал низкому риску обострений, в остальных группах выявлен высокий риск. Максимальная частота обострений отмечена у больных 3-й группы, достоверно превышая таковую в остальных группах.

При изучении степени выраженности симптомов ХОБЛ, определяемой по шкалам mMRC и CAT, низкий уровень симптомов заболевания определялся у пациентов 2-й группы. Наиболее высокая степень выраженности симптомов выявлена у больных 3-й и 4-й групп – *Me* степени одышки по шкале mMRC составила в обеих группах 3, показатели CAT в 4-й группе достоверно превышали таковые в 3-й группе (рис. 3).

Уровень повседневной активности оценивался при помощи 6-МШТ. Пройденная дистанция оказалась короче возрастной нормы в каждом кластере больных ХОБЛ – максимальная степень нарушений выявлена у пациентов 3-й и 4-й групп.

При анализе параметров шкалы BODE в 1-м и 2-м кластерах индекс соответствовал 80%-ной выживаемости в ближайшие 48 мес., в 3-м и 4-м кластерах индекс BODE был значительно выше и соответствовал 60 % (см. рис. 3).

Выраженность хронического системного воспаления низкой градации оценивалась по концентрации СРБ. Максимальные значения данного показателя выявлены у больных 3-й и 4-й групп, различия с показателями в 1-й и 2-й группах были статистически значимы. По степени системного воспаления у пациентов 3-й и 4-й групп показатели были сопоставимы (табл. 2).

Со стороны липидного и пуринового обмена, а также уровня гликемии статистически значимых отличий в группах не выявлено. Однако было отмечено статистически значимое повышение уровня ИР в 3-й группе ($p < 0,0125$) за счет гиперинсулине-

Таблица 2
Особенности биохимических показателей крови у пациентов ХОБЛ в различных группах

Показатель	Группа				p_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6
	1-я, n = 30	2-я, n = 22	3-я, n = 10	4-я, n = 24						
СРБ, мг / л	1,98 (1,44; 4,89)	3,0 (1,57; 3,94)	6,2 (5,2; 7,98)	5,0 (2,58; 8,77)	ns	0,01	ns	0,002	ns	ns
Глюкоза, ммоль / л	4,7 (7,55; 5,05)	5,0 (4,75; 5,6)	5,1 (4,3; 5,8)	5,05 (4,6; 5,4)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Инсулин, МЕ / л	3,7 (2,25; 5,7)	4,8 (4,7; 8,75)	17,6 (7,3; 19,1)	3,5 (2,0; 6,53)	ns	0,005	ns	0,012	ns	0,005
Индекс НОМА-IR	0,87 (0,48; 1,15)	1,13 (1,05; 1,96)	2,77 (1,88; 3,65)	0,75 (0,42; 1,65)	ns	0,003	ns	ns	ns	0,011
ОХС, моль / л	5,2 (4,65; 5,45)	5,28 (5,08; 5,84)	5,4 (4,6; 6,2)	5,13 (4,73; 5,99)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ТГ, моль / л	0,91 (0,8; 1,8)	1,37 (1,0; 1,98)	1,06 (0,88; 1,23)	1,0 (0,88; 1,39)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ЛПВП, ммоль / л	1,45 (1,2; 1,86)	1,22 (1,2; 2,03)	1,45 (1,35; 1,58)	1,65 (1,28; 1,93)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ЛПНП, ммоль / л	3,24 (2,67; 3,32)	2,89 (2,78; 3,48)	3,0 (2,07; 4,15)	3,04 (2,6; 3,57)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Мочевая кислота, мкмоль / л	348 (303; 375)	389 (351; 425)	325 (301; 349)	326 (305; 407)	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Примечание: см. табл. 1; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; индекс НОМА-IR – соотношение уровней глюкозы и инсулина натощак, используемое при диагностике инсулинорезистентности (ИР).

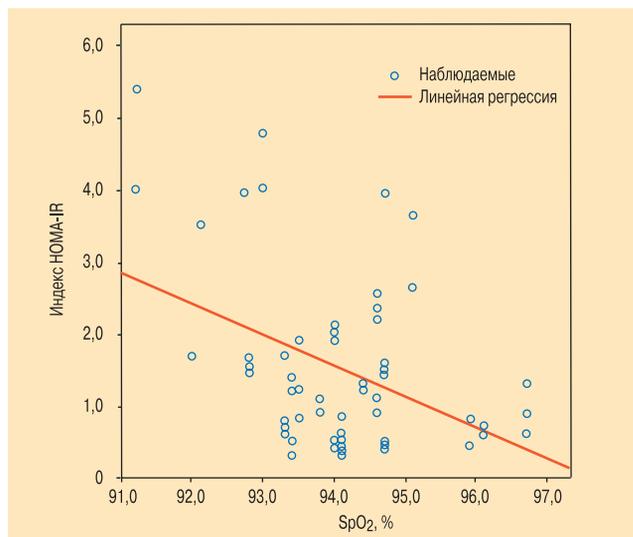


Рис. 4. Регрессионная зависимость индекса HOMA-IR от суточной SO_2

мии ($p < 0,0125$) (см. табл. 2). Выявлена регрессионная зависимость индекса HOMA-IR от уровня SO_2 капиллярной крови: $-0,434 \times SpO_2 + 42,365$ ($p < 0,001$), коэффициент детерминации составил 0,179 (рис. 4).

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного исследования выделены 4 группы пациентов с ХОБЛ, у которых отмечен ряд отличительных клинико-функциональных характеристик:

- 1-я группа – мужчины (средний возраст – 65 лет) с ХОБЛ II–III стадии (со значительным преобладанием II стадии), с нормальным ИМТ, отсутствием метаболических нарушений, нормальным уровнем СРБ. Течение ХОБЛ характеризуется высоким уровнем симптомов и риском обострений, умеренными нарушениями повседневной активности с индексом выживаемости 80 % по шкале BODE.
- 2-я группа – мужчины (средний возраст – 58 лет) с ХОБЛ I–II стадии (со значительным преобладанием II стадии), с избыточной массой тела, отсутствием нарушений углеводного, липидного и пуринового обмена, нормальными значениями СРБ. Течение ХОБЛ характеризуется низким уровнем симптомов и риском обострений, незначительным снижением уровня повседневной физической активности с индексом выживаемости 80 % по шкале BODE.
- 3-я группа – мужчины (средний возраст – 66 лет) с ХОБЛ II–III стадии (со значительным преобладанием III стадии), с ожирением, повышенными значениями СРБ и ИР. Течение ХОБЛ характеризуется высокими уровнем симптомов и риском обострений, значительным ограничением повседневной активности с индексом выживаемости 60 % по шкале BODE.
- 4-я группа – мужчины (средний возраст – 66,5 года) с ХОБЛ II–IV стадии (со значительным преобладанием III и IV стадии) с нормальным

ИМТ, отсутствием нарушений углеводного, липидного и пуринового обмена и повышенным показателем уровня СРБ. Течение ХОБЛ характеризуется высоким уровнем симптомов и риском обострений, значительным снижением повседневной физической активности и индексом выживаемости 60 % по шкале BODE.

В результате исследования получены данные, свидетельствующие о гетерогенности клинических характеристик ХОБЛ и отсутствии их прямой корреляции со степенью тяжести ограничения скорости воздушного потока. Так, у пациентов 1-го и 2-го кластеров, несмотря на преобладание среднетяжелой стадии ХОБЛ в обеих группах, выявлены значимые отличия качественных и количественных характеристик ХОБЛ. Более выраженные нарушения отмечены у больных 1-й группы.

Наиболее неблагоприятное течение ХОБЛ определялось в 3-й и 4-й группах. Обращало на себя внимание отсутствие значимых различий параметров, характеризующих общее КЖ, выживаемость по шкале BODE, степень одышки по mMRC, уровень повседневной физической активности и системное воспаление, несмотря на то, что тяжесть obstructивных нарушений была достоверно выше у больных 4-й группы.

Предполагается, что наличие сопутствующего ожирения у больных ХОБЛ оказывает негативное влияние на течение заболевания и ассоциировано со значительным снижением спирометрических параметров, переносимости физической нагрузки, показателей КЖ и выживаемости, частыми обострениями, развитием ИР и активацией системных воспалительных реакций [11, 12]. Не установлено влияние на другие метаболические факторы – ОХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП и мочевую кислоту.

Полученные данные о наличии обратной зависимости ОФВ₁ и ФЖЕЛ от отношения ОТ / ОБ и А / G Ratio согласуется с современными научными данными [5]. Относительно изучено влияние ожирения на статические объемы легких, в то время как вопросы взаимосвязи между параметрами бронхиальной проходимости и ожирением остаются неясными, требуется дальнейшее изучение. В ряде исследований установлено, что абдоминальное ожирение сопровождается снижением ФЖЕЛ и ОФВ₁, при наличии избыточной жировой ткани усугубляется бронхиальная обструкция, нарушается механика дыхательных движений грудной клетки на вдохе и выдохе, ухудшается проходимость дистальных дыхательных путей [13, 14].

Согласно современным научным данным предполагается активное участие жировой ткани в процессах системного воспаления и формировании нарушений углеводного обмена у больных ХОБЛ, ожирению отводится роль независимого фактора риска развития и потенцирования системных воспалительных реакций. Кроме того, наличие ожирения у больных ХОБЛ является одним из ключевых механизмов развития сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [15].

В настоящее время жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, участвующий в регуляции многих метаболических процессов. Жировые клетки (адипоциты) синтезируют и секретируют различные цитокины и биологически активные медиаторы (адипоцитокينات) [16, 17]. Предполагается, что у больных ХОБЛ с сопутствующим ожирением и ИР повреждающее действие гипоксии на жировую ткань приводит к активации локальных воспалительных реакций с патологической секрецией фактора некроза опухоли, интерлейкина-6, лептина. Эти процессы сопровождаются снижением содержания адипонектина, рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами в плазме крови [18].

Полученные результаты о взаимосвязи между индексом ИР и SO_2 капиллярной крови отражают влияние хронической гипоксии на формирование ИР. Известно, что рецепторы инсулина чувствительны к изменению равновесия кислотно-щелочного состояния. При гипоксии может нарушаться рН окружающей среды, что влияет на углеводный обмен путем воздействия на рецепторы к инсулину [19]. В экспериментальных работах по оценке влияния гипоксии на ИР, показано, что в условиях тканевой гипоксии, изменения рН и кислотно-основного равновесия снижает связывание инсулина с рецепторами за счет снижения как сродства рецепторов к инсулину, так и уменьшения их числа, что ведет к формированию ИР [20].

Заключение

В результате данного исследования установлено, что ожирение является одной из значимых клинических характеристик у больных ХОБЛ, которыми определяются неблагоприятное течение заболевания и ухудшение его прогноза, что может быть использовано в качестве фенотипического параметра. Это подтверждается также современными литературными данными.

Литература

1. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. COPD phenotypes: The future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598–604.
2. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии. *Consilium medicum.* 2010; 1: 23–28.
3. Eisner M.D., Blanc P.D., Sidney S. et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir. Res.* 2007; 8: 7.
4. Vozoris N.T., O'Donnell D.E. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2012; 19: e18–e24.
5. Lam K.-B.H., Jordan R.E., Jiang C.Q. et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 317–323.
6. Оганов Р.Г. (ред.). Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. *Национальные клинические рекомендации. 3-е изд. М.: "Солиция-Полигра"; 2010. 278–316.*

7. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Revised 2007.
8. Яшина Л.А. Избыточная масса тела, ожирение и патология легких: взгляд пульмонолога. *Здоров'я України.* 2011; 2 (14): 14–15.
9. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005–1012.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2013. www.goldcopd.org
11. Sava F. Maltais F., Poirier P. The Impact of Obesity and Metabolic Syndrome in COPD. Bronchitis. [Электронный ресурс]; 2011. Режим доступа: <http://www.intechopen.com/books/bronchitis/the-impact-of-obesity-and-metabolic-syndrome-in-copd>
12. Eagan T.M.L., Auksrust P., Ueland T. et al. Body composition and plasma levels of inflammatory biomarkers in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 1027–1033.
13. Leone N., Courbon D., Thomas F. Lung function impairment and metabolic syndrome. The critical role of abdominal obesity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 509–516.
14. Ora J., Laveneziana P., Ofir D. et al. Combined effects of obesity and COPD on dyspnea and exercise tolerance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 964–971.
15. Ткацова Р. Systemic Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: May adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives. *Hindawi Publishing Corporation. Mediators of Inflammation.* 2010; 1–11.
16. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2004; 89 (6): 2548–2556.
17. Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E. et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007; 56 (4): 1010–1013.
18. Антипина А.Н. Особенности клинико-лабораторных проявлений хронической обструктивной болезни легких у больных с ожирением различной степени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень; 2011.
19. Данилова Л.И. Феномен инсулинорезистентности в клинической практике: механизмы формирования и возможности коррекции. *Лечебное дело.* 2009; 2 (6): 29–40.
20. Regazzetti C., Peraldi P., Grémeaux T. et al. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes.* 2009; 58 (1): 95–103.

Поступила 16.01.14

УДК 616.24-002-036.12-07:616-008.915-074

References

1. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. COPD phenotypes: The future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 598–604.
2. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии. *Consilium medicum.* 2010; 1: 23–28. / Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: therapy distinctions. *Consilium medicum.* 2010; 1: 23–28 (in Russian).
3. Eisner M.D., Blanc P.D., Sidney S. et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir. Res.* 2007; 8: 7.
4. Vozoris N.T., O'Donnell D.E. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2012; 19: e18–e24.

5. Lam K-B.H., Jordan R.E., Jiang C.Q. et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 317–323.
6. Oganov R.G., ed. National guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. 3rd ed. Moscow: "Solitseyaya–Poligra"; 2010. 278–316 (in Russian).
7. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Revised 2007.
8. Yashina L.A. Overweight, obesity and pulmonary disease: a pulmonologist's point of view. *Zdorov'ya Ukraini.* 2011; 2 (14): 14–15 (in Russian).
9. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005–1012.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2013. www.goldcopd.org
11. Sava F., Maltais F., Poirier P. The Impact of Obesity and Metabolic Syndrome in COPD. *Bronchitis.* 2011. <http://www.intechopen.com/books/bronchitis/the-impact-of-obesity-and-metabolic-syndrome-in-copd>
12. Eagan T.M.L., Aukrust P., Ueland T. et al. Body composition and plasma levels of inflammatory biomarkers in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 1027–1033.
13. Leone N., Courbon D., Thomas F. Lung function impairment and metabolic syndrome. The critical role of abdominal obesity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 509–516.
14. Ora J., Laveneziana P., Ofir D. et al. Combined effects of obesity and COPD on dyspnea and exercise tolerance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 964–971.
15. Tkacova R. Systemic Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: May adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives. *Hindawi Publishing Corporation. Mediators of Inflammation.* 2010; 1–11.
16. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2004; 89 (6): 2548–2556.
17. Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E. et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007; 56 (4): 1010–1013.
18. Antipina A.N. Clinical and laboratory features of chronic obstructive pulmonary disease in obese patients: *Diss. Tyumen'*; 2011 (in Russian).
19. Danilova L.I. Insulin resistance in clinical practice: pathogenetic mechanisms and treatment approach. *Lechebnoe delo.* 2009; 2 (6): 29–40 (in Russian).
20. Regazzetti C., Peraldi P., Grémeaux T. et al. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes.* 2009; 58 (1): 95–103.

Received January 16, 2014

UDC 616.24-002-036.12-07:616-008.915-074

Информация об авторах

Самулеева Юлия Викторовна – ст. лаборант кафедры терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО "МГМСУ им. А.И.Евдокимова" Минздрава России; тел.: (916) 550-04-10; e-mail: panda82@yandex.ru
 Задионченко Владимир Семенович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО "МГМСУ им. А.И.Евдокимова" Минздрава России; тел.: (985) 761-74-51; e-mail: z7vladimir@bk.ru

Ли Вера Валерьевна – к. м. н., доцент кафедры терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО "МГМСУ им. А.И.Евдокимова" Минздрава России; тел.: (916) 509-86-63; e-mail: vera0212@yandex.ru

Адашева Татьяна Владимировна – д. м. н., профессор кафедры терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО "МГМСУ им. А.И.Евдокимова" Минздрава России; тел.: (903) 629-46-07; e-mail: adashtv@mail.ru

Саморукова Елена Ивановна – аспирант кафедры терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО "МГМСУ им. А.И.Евдокимова" Минздрава России; тел.: (985) 135-91-72; e-mail: wlrad@bk.ru

Пихлак Андрей Эдуардович – к. м. н., доцент; зав. кафедрой ревматологии ФГДО ГБОУ ВПО "МГМСУ им. А.И.Евдокимова" Минздрава России; тел.: (495) 507-41-12; e-mail: joints_spine@yahoo.com

Логачев Владимир Алексеевич – ассистент кафедры ревматологии ФГДО ГБОУ ВПО "МГМСУ им. А.И.Евдокимова" Минздрава России; тел.: (926) 211-26-43; e-mail: vladimir.logachev@gmail.com

Соколова Людмила Борисовна – к. м. н., врач-пульмонолог высшей категории, зав. пульмонологическим отделением № 7 ГБУЗ ГКБ № 11 ДЗ г. Москвы; тел.: (903) 768-75-43; e-mail: sokolova@11gkb.ru

Бронхиальная астма в сочетании с метаболическим синдромом: возможности достижения контроля над заболеванием

А.В.Будневский¹, А.В.Чернов^{1,2}, А.В.Ермолова¹, Л.В.Трибунцева¹

1 – ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России: 394000, Воронеж, Студенческая, 10;

2 – БУЗ Воронежской обл. "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1": 394065, Воронеж, просп. Патриотов, 23

Резюме

В статье представлены результаты анализа клинической эффективности комплексной лечебно-профилактической программы у больных бронхиальной астмой (БА), разработанной с учетом сопутствующей соматической патологии – метаболического синдрома (МС). При использовании данной программы с акцентом на обучение и физические тренировки достоверно уменьшается частота обострений основного заболевания, выраженность дневных и ночных симптомов БА, снижается число вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций, нормализуются показатели спирометрии, достигается оптимальный уровень контроля над заболеванием.

Ключевые слова: бронхиальная астма, метаболический синдром, физические тренировки, обучение.

Co-morbidity of bronchial asthma and metabolic syndrome: possibilities to achieve asthma control

A.V.Budnevskiy¹, A.V.Chernov^{1,2}, A.V.Ermolova¹, L.V.Tribuntseva¹

1 – State Institute N.N.Burdenko Voronezh Medical Academy; Voronezh, Russia;

2 – Voronezh Clinical Emergency Hospital N 1; Voronezh, Russia

Summary

Aim. The aim of this study was to evaluate clinical efficacy of a rehabilitation program for patients with bronchial asthma (BA) and co-morbid metabolic syndrome (MS). **Methods.** This randomized study involved 60 stable patients (15 males) with moderate BA and co-morbid MS. The mean age of the participants was 49.81 ± 0.77 years. BA was diagnosed according to GINA, 2011. The patients randomly received standard medication therapy plus education and physical training or standard therapy only. Clinical symptoms of BA, lung function, quality of life and nutritional status were assessed at baseline and in 12 months. **Results.** In 12 months, patients treated with rehabilitation program in addition to the standard therapy have demonstrated significant improvement in all parameters in comparison to patients treated with standard therapy only. **Conclusion.** Implementation of this program focused on education and physical training was related to a significant reduction in BA exacerbation rate, number of emergency calls and hospitalizations due to BA, decrease in severity of daytime and nighttime asthma symptoms, improvement in lung function, and achievement the optimal BA control.

Key words: bronchial asthma, metabolic syndrome, physical training, education.

Бронхиальная астма (БА) – одно из хронических заболеваний, которое представляет глобальную медико-социальную проблему для всех возрастных групп [1]. За последние время значительно возросла распространенность БА: во взрослой популяции болезнь встречается в 6,0–7,5 % случаев, в детской – в 12,5 %; растет число тяжелых форм, частота инвалидизации по причине БА составляет 2,0 %. Однако при неприемлемой ценовой политике в отношении лекарственных препаратов и, как следствие, неэффективной медикаментозной терапии снижается качество жизни (КЖ) данной категории пациентов [2].

В программе "Глобальная инициатива по бронхиальной астме" (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2011) одним из первых пунктов ведения пациентов с БА обозначено обучение, направленное на борьбу с болезнью [1]. Физическим тренировкам (ФТ) также отведено одно из важных мест в лечебно-профилактическом процессе у больных БА, т. к. физические нагрузки, с одной стороны, являются провоцирую-

щим фактором, способствующим обострению и усугублению течения заболевания, с другой – ограничение физической активности непосредственно влияет на рост распространенности и степени тяжести БА [3]. ФТ особенно актуальны для пациентов с ожирением – основным компонентом метаболического синдрома (МС) [4].

На I Международном конгрессе по предиабету и МС последний определен как пандемия XXI века. Заболеванием страдают до 35,0–40,0 % населения земного шара, чаще – в возрасте старше 40 лет [5]. Избыточная масса тела и ожирение – независимые факторы риска БА [6–8]. Имеется прямая корреляционная связь между индексом массы тела (ИМТ) и БА у детей, подростков, юношей и взрослых, причем в равной степени у мужчин и женщин [9].

В результате комплексного подхода к организации лечебно-профилактических мероприятий с акцентом на обучение и дозированные ФТ у больных БА + МС повышаются эффективность противоастматической

терапии, уровень контроля над БА, восстанавливается профессиональный и социальный статус, улучшается КЖ пациентов.

Целью работы явилась оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных БА на фоне МС при включении в комплексную программу ФТ еще и образовательной программы.

Материалы и методы

В исследование были включены лица в возрасте от 18 до 60 лет ($n = 60$: 15 мужчин и 45 женщин; средний возраст – $49,81 \pm 0,77$ года) с диагнозом БА смешанного генеза среднетяжелого течения в стадии ремиссии в сочетании с МС. Диагноз БА был выставлен в соответствии с GINA (2011) [1]. МС диагностировался в соответствии с критериями диагностики МС Международной диабетической федерации (2005) [10].

Критерии исключения из исследования: возраст моложе 18 и старше 60 лет, БА легкого и тяжелого течения, острый период заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная недостаточность III степени, заболевания опорно-двигательного аппарата с функциональными нарушениями, тяжелые неконтролируемые и / или инкурабельные сопутствующие заболевания и их осложнения.

К моменту включения в исследование всем пациентам проводилась стандартная медикаментозная терапия БА в соответствии с рекомендациями GINA (2011).

Методом случайных чисел больные были рандомизированы в 2 группы: больным 1-й группы ($n = 30$) наряду со стандартной медикаментозной терапией БА проводился курс обучения и ФТ, 2-й ($n = 30$) – только традиционная терапия БА.

С учетом международного и отечественного опыта была разработана комплексная лечебно-профилактическая программа ФТ для больных БА + МС с акцентом на обучение. Обучение осуществлялось в группах по 4–5 человек. В течение 1 нед. было проведено 5 семинаров длительностью 1 ч 30 мин с перерывом 10 мин: на 4 семинарах обсуждались вопросы этиологии, патогенеза БА, особенности клинической картины, лечения и профилактики БА, принципы самоконтроля и самоведения, на 1 семинаре – понятие "МС", этиология, факторы риска, патогенез, стадии развития МС. Пациенты были обеспечены печатными материалами – образовательными листовками и брошюрами, посвященными основным вопросам БА и МС, у них также имелась возможность связаться по телефону с исследователем, целью которого явилась реализация индивидуального подхода к каждому пациенту и, при необходимости, коррекция лечебно-профилактических мероприятий. В комплекс ФТ (см. Приложение) была включена лечебная гимнастика для больных БА с учетом сопутствующего МС с методическими рекомендациями; курс лечебной гимнастики проводился ежедневно в течение 30 дней после обучения.

При включении в исследование и через 12 мес. путем комплексного обследования оценивались сле-

дующие клиничко-инструментальные и лабораторные показатели:

- тяжесть течения БА по показателям "число обострений заболевания в течение последних 12 мес.", "число вызовов скорой медицинской помощи (СМП) в течение последних 12 мес.", "число госпитализаций в течение последних 12 мес.";
- контроль над БА по результатам теста по контролю над БА (*Asthma Control Test*TM – АСТTM);
- клиническая симптоматика БА (одышка, чувство удушья, заложенность в груди, кашель с вязкой мокротой), оцененная с помощью 10-балльной визуальной аналоговой шкалы;
- исследование функции внешнего дыхания (ФВД) по общепринятой методике с оценкой форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ, жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекса Тиффно (ОФВ₁ / ЖЕЛ), пиковой объемной скорости (ПОС), максимальной объемной скорости, измеренной после выдоха первых 75, 50, 25 % ФЖЕЛ (МОС_{75, 50, 25}), прироста ОФВ₁ после проведения бронхолитической пробы;
- анализ динамики окружности талии (ОТ), ИМТ, систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), уровня гликемии натощак и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой, холестерина (ХС) липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ);
- оценка КЖ при помощи опросника SF-36 (*The Short Form-36*) с количественной оценкой 8 параметров: физическая активность – ФА, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности – РФ, боль – Б, общее восприятие здоровья – ОЗ, жизнеспособность – ЖС, социальная активность – СА, роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности – РЭ, психическое здоровье – ПЗ.

Статистический анализ полученных данных выполнен на персональном компьютере с использованием программы *Statgraphics Plus 5.1*.

Результаты и обсуждение

В результате применения комплексной лечебно-профилактической программы у больных БА + МС через 12 мес. получена статистически достоверная положительная динамика клиничко-инструментальных показателей, тогда как у больных, получавших только традиционную терапию БА, достоверной динамики исследуемых показателей не получено.

В течение последних 12 мес. в 1-й группе больных на фоне курса обучения и ФТ через 12 мес. достоверно снизилось число: обострений заболевания – с $3,40 \pm 0,16$ до $1,40 \pm 0,14$, т. е. в 2,4 раза ($F = 95,60$; $p = 0,0000$); вызовов СМП – с $2,93 \pm 0,12$ до $1,53 \pm 0,10$, т. е. в 1,9 раз ($F = 79,93$; $p = 0,0000$); госпитализаций – с $1,73 \pm 0,11$ до $1,03 \pm 0,12$, т. е. в 1,7 раз; во 2-й группе динамика была статистически незначимой (см. табл. 1).

Таблица 1

Динамика обострений, вызовов СМП и госпитализаций по поводу БА у больных в исследуемых группах ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа, n = 30		2-я группа, n = 30	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Обострение	3,40 ± 0,16	1,40 ± 0,14*	3,60 ± 0,15	3,90 ± 0,12
Вызов СМП	2,93 ± 0,12	1,53 ± 0,10*	2,73 ± 0,11	2,90 ± 0,11
Госпитализация	1,73 ± 0,11	1,03 ± 0,12*	1,90 ± 0,11	2,13 ± 0,12

Примечание: здесь и в табл. 2-7: * – $p < 0,05$ – различия между группами являются достоверными.

Таблица 2

Динамика показателей контроля над БА в исследуемых группах ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа, n = 30		2-я группа, n = 30	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Контролируемая БА, n (%)	–	12 (40,0)	–	–
Частично контролируемая БА, n (%)	–	14 (46,7)	–	2 (6,7)
Неконтролируемая БА, n (%)	30 (100,0)	4 (13,3)	30 (100,0)	28 (93,3)
АСТ™, баллы	13,50 ± 0,44	21,87 ± 0,63*	13,67 ± 0,46	14,50 ± 0,55

У больных 1-й группы через 12 мес. достоверно улучшился контроль над БА: полный контроль достигнут у 40,0 % пациентов, частичный – у 46,7 %, неконтролируемое течение сохранилось у 13,3 % пациентов (исходно у всех больных БА заболевание не контролировалось) ($\chi^2 = 48,38$; $p = 0,0000$).

По результатам АСТ™ в 1-й группе уровень контроля над заболеванием достоверно вырос с 13,50 ± 0,44 до 21,87 ± 0,63 баллов, т. е. на 8,37 балла ($F = 116,90$; $p = 0,0000$), во 2-й группе динамика была статистически незначимой (табл. 2).

Через 12 мес. у больных 1-й группы отмечено достоверное уменьшение выраженности клинических симптомов БА, во 2-й группе динамика была статистически незначимой (табл. 3).

При анализе ФВД у 90,0 % больных 1-й группы через 12 мес. выявлена достоверная положительная динамика (нормализация спирометрических показателей); во 2-й группе динамика была статистически незначимой (табл. 4).

Через 12 мес. у больных 1-й группы по результатам анкетирования с использованием опросника SF-36 получено достоверное положительное влияние курса обучения и ФТ как на физический, так и психологический компоненты КЖ за счет снижения числа обострений и госпитализаций, связанных с БА, уменьшения выраженности клинических симптомов заболевания, нормализации показателей спирограммы; во 2-й группе динамика была статистически незначимой (табл. 5).

Таблица 3

Динамика выраженности клинических симптомов БА в исследуемых группах ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа, n = 30		2-я группа, n = 30	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Одышка	5,93 ± 0,17	2,73 ± 0,17*	5,77 ± 0,19	6,07 ± 0,24
Чувство удушья	4,86 ± 0,15	2,47 ± 0,14*	5,10 ± 0,23	5,30 ± 0,20
Чувство заложенности в груди	3,16 ± 0,14	1,20 ± 0,13*	2,97 ± 0,16	3,07 ± 0,18
Кашель	4,37 ± 0,15	1,57 ± 0,16*	4,23 ± 0,20	4,10 ± 0,13
Вязкая мокрота	3,60 ± 0,16	1,33 ± 0,16*	3,77 ± 0,16	3,20 ± 0,15

Таблица 4

Динамика спирометрических показателей в исследуемых группах ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа, n = 30		2-я группа, n = 30	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
ФЖЕЛ	65,40 ± 0,66	71,21 ± 0,35*	64,69 ± 2,67	61,35 ± 0,65
ЖЕЛ	70,43 ± 2,70	78,51 ± 0,39*	71,15 ± 0,45	69,46 ± 0,91
ОФV ₁	61,17 ± 0,84	69,62 ± 0,89*	59,92 ± 0,80	56,32 ± 1,36
Индекс Тиффно	63,25 ± 0,44	67,57 ± 0,90*	62,77 ± 0,44	57,65 ± 1,23
ПОС	55,01 ± 0,38	61,79 ± 1,32*	57,19 ± 0,55	54,68 ± 0,99
МОС ₇₅	41,53 ± 0,32	45,74 ± 0,36*	40,68 ± 0,51	39,47 ± 0,44
МОС ₅₀	44,65 ± 0,38	50,72 ± 0,45*	42,81 ± 0,44	41,49 ± 0,40
МОС ₂₅	47,97 ± 0,42	53,92 ± 0,54*	45,65 ± 0,35	43,15 ± 0,51
Прирост ОФV ₁	361,43 ± 4,76	238,40 ± 5,93*	59,10 ± 4,80	362,27 ± 3,97

Таблица 5

Динамика показателей КЖ больных БА в исследуемых группах ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа, n = 30		2-я группа, n = 30	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
ФА	60,40 ± 2,53	72,53 ± 1,84*	58,93 ± 2,04	56,07 ± 2,78
РФ	42,97 ± 2,88	50,43 ± 2,25*	44,03 ± 1,37	42,85 ± 1,85
Б	48,07 ± 1,68	56,87 ± 2,20*	47,87 ± 2,58	45,90 ± 1,56
ОЗ	46,20 ± 2,63	54,47 ± 2,19*	44,50 ± 1,02	41,31 ± 1,69
ЖС	51,37 ± 1,99	60,33 ± 2,45*	52,23 ± 2,63	48,07 ± 1,68
СА	50,67 ± 2,08	58,47 ± 2,53*	49,50 ± 1,51	46,17 ± 2,27
РЭ	52,86 ± 1,79	60,30 ± 2,09*	53,17 ± 2,04	49,05 ± 2,29
ПЗ	63,17 ± 1,87	70,40 ± 2,14*	64,23 ± 2,29	59,50 ± 1,98

В отношении влияния комплексной лечебно-профилактической программы на компоненты МС отмечено, что в группе больных БА + МС на фоне курса обучения и ФТ через 12 мес. достоверно уменьшился ОТ с $101,57 \pm 2,47$ до $94,67 \pm 2,23$ см, т. е. на 6,9 см ($F = 4,30; p = 0,0425$) (рис. 1), достоверно снизился ИМТ с $32,87 \pm 0,37$ до $31,70 \pm 0,38$ кг / м², т. е. на 1,17 кг / м² ($F = 4,82; p = 0,0322$) (рис. 2). Динамика данных показателей в группе больных БА + МС, у которых проводилась только традиционная терапия БА, была статистически незначима ($p > 0,05$).

При анализе уровня АД у больных БА + МС на фоне курса обучения и ФТ через 12 мес. выявлена положительная динамика уровня САД и ДАД (рис. 3, 4). У больных БА на фоне курса обучения и ФТ уровень

САД и ДАД составил исходно и через 12 мес. $149,53 \pm 0,88$ и $98,72 \pm 1,39$ мм рт. ст. и $146,76 \pm 0,94$ и $93,14 \pm 1,09$ мм рт. ст. соответственно, т. е. указанные показатели достоверно снизились на 2,77 и 5,58 мм рт. ст. соответственно ($F = 4,62; p = 0,0376$), ($F = 9,95; p = 0,0031$). В группе больных БА + МС, у которых проводилась только традиционная терапия БА, динамика уровня САД и ДАД через 12 мес. наблюдения была статистически незначимой ($p > 0,05$).

Также в группе больных БА + МС на фоне курса обучения и ФТ получена положительная динамика уровня гликемии натощак и через 2 ч. после пероральной нагрузки глюкозой, показателей липидного обмена с тенденцией к статистически значимой. Уровень гликемии снизился с $6,73 \pm 0,11$ до $6,43 \pm$

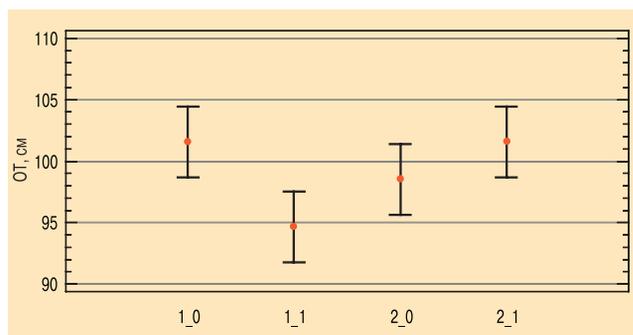


Рис. 1. Средние значения ОТ и их 95%-ные доверительные интервалы (ДИ) у больных БА + МС на фоне: 1 – курса обучения и ФТ; 2 – традиционной терапии
Примечание: здесь и на рис. 2–4: индексы: 0 – исходно, 1 – через 12 мес. наблюдения.

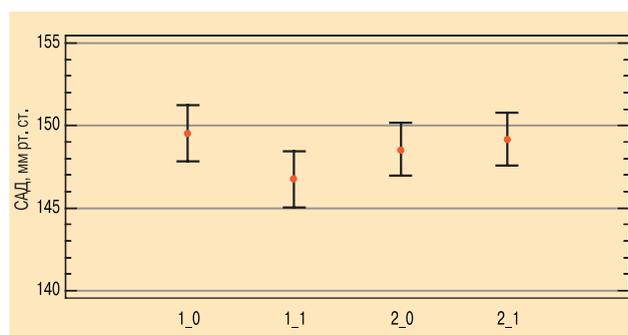


Рис. 3. Средние значения САД и их 95%-ные ДИ у больных БА + МС на фоне: 1 – курса обучения и ФТ; 2 – традиционной терапии

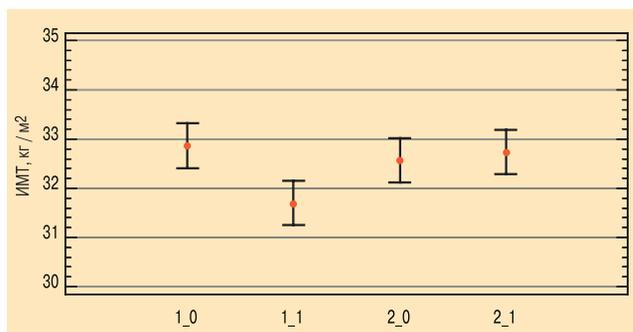


Рис. 2. Средние значения ИМТ и их 95%-ные ДИ у больных БА + МС на фоне: 1 – курса обучения и ФТ; 2 – традиционной терапии

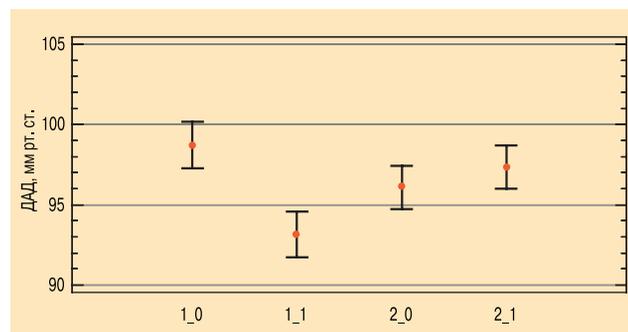


Рис. 4. Средние значения ДАД и их 95%-ные ДИ у больных БА + МС на фоне: 1 – курса обучения и ФТ; 2 – традиционной терапии

Таблица 6
Динамика уровня гликемии натощак через 2 ч после пероральной нагрузки у больных в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа, n = 30		2-я группа, n = 30	
	исходно	на фоне обучения и ФТ	исходно	через 12 мес.
Гликемия натощак	6,73 ± 0,11	6,43 ± 0,09	6,71 ± 0,13	6,93 ± 0,11
Гликемия через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой	9,08 ± 0,36	8,66 ± 0,22	9,15 ± 0,35	9,73 ± 0,41

Таблица 7
Динамика уровня показателей липидного обмена у больных в исследуемых группах ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа, n = 30		2-я группа, n = 30	
	исходно	на фоне обучения и ФТ	исходно	через 12 мес.
ТГ	2,01 ± 0,05	1,90 ± 0,02	2,02 ± 0,08	2,15 ± 0,07
ХС ЛПВП	0,92 ± 0,03	1,00 ± 0,04	0,91 ± 0,04	0,98 ± 0,03
ХС ЛПНП	3,31 ± 0,03	3,21 ± 0,02	3,30 ± 0,04	3,35 ± 0,03

0,09 ммоль / л ($F = 4,38$; $p = 0,0527$), а через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой – с $9,08 \pm 0,36$ до $8,66 \pm 0,22$ ммоль / л соответственно ($F = 4,17$; $p = 0,0581$) (табл. 6). Изменились уровни: ТГ – с $2,01 \pm 0,05$ до $1,90 \pm 0,02$ ммоль / л ($F = 3,87$; $p = 0,0577$); ХС ЛПВП – с $0,92 \pm 0,03$ до $1,00 \pm 0,04$ ммоль / л, т. е. на $0,08$ ммоль / л ($F = 3,81$; $p = 0,0599$); ХС ЛПНП – с $3,31 \pm 0,03$ до $3,21 \pm 0,02$ ммоль / л, т. е. на $0,09$ ммоль / л ($F = 108,66$; $p = 0,0512$) (табл. 7). Однако различия были незначительны ($p > 0,05$).

При ФТ с акцентом на дыхательные тренировки значительно повышается эффективность лечения БА в сочетании с МС; обеспечивается регуляция дыхательного центра, нормализуется и совершенствуется механизм акта дыхания, больные обучаются навыкам дыхания во время приступа и межприступный период, укрепляются и развиваются дыхательные мышцы, увеличивается экскурсия грудной клетки, улучшаются бронхиальная проходимость, легочный газообмен и вентиляция, стимулируется кровообращение, достигается регресс обратимых изменений бронхолегочной системы, повышаются общая работоспособность и толерантность к физическим нагрузкам, а также устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям внешней среды. При выполнении общетонизирующих упражнений при ФТ у больных БА улучшаются функции иммунной системы, обменных процессов, повышается нервно-психический тонус, восстанавливается и повышается толерантность к мышечной работе, укрепляется основная и вспомогательная дыхательная мускулатура, увеличивается экскурсия диафрагмы и грудной клетки, выводится мокрота, уменьшается отечность слизистой оболочки бронхов, снимается и / или уменьшается бронхоспазм, гиперреактивность, регулируются и увеличиваются спирометрические резервы. При выполнении динамических дыхательных упражнений и дыхании с дозированным сопротивлением, звуковой гимнастики повышаются экономичность легочной вентиляции, снижается степень выраженности гипервентиляции, нормализуются функции органов и систем, влияющих на газообменный процесс [3].

Таким образом, составление программ обучения с подробным освещением вопросов этиологии, патогенеза, особенностей клинической картины, лечения и профилактики БА, принципов самоконтроля и самоведения, а также вопросов, касающихся понятия "МС", этиологии, факторов риска, патогенеза, стадий развития МС, влияния компонентов МС на течение БА, обеспечение больных печатными материалами (образовательными листовками и брошюрами по вопросам БА и МС), возможность связаться по телефону с исследователем, разработка и внедрение программы ФТ с учетом сопутствующего МС способствуют положительной динамике клинико-инструментальных показателей больных БА + МС, при этом снижаются ИМТ, ОТ, САД и ДАД, число вызовов СМП и госпитализаций, уменьшается частота обострений основного заболевания, повышается КЖ пациентов как по физическому, так и по психическому компонентам.

Заключение

В результате применения комплексной лечебно-профилактической программы с акцентом на обучение и ФТ, разработанной с учетом сопутствующего МС, достоверно снижаются частота обострений основного заболевания, а также число вызовов СМП и госпитализаций и выраженность дневных и ночных симптомов БА; уменьшается ОТ, снижаются ИМТ, САД и ДАД; нормализуются показатели спирометрии, достигается оптимальный уровень контроля над заболеванием.

При использовании лечебно-профилактической программы с акцентом на обучение и ФТ оказывается достоверное положительное влияние на физический и психологический компоненты КЖ.

С целью оптимизации лечебно-профилактических мероприятий, улучшения КЖ у пациентов данной категории рекомендуется включение в терапию больных БА + МС образовательных программ и ФТ, разработанных с учетом сопутствующей соматической патологии.

Приложение

Комплекс ФТ для больных БА + МС

1. Исходное положение (ИП) – сидя на стуле, руки ладонями вниз на коленях. При вдохе произнести звук "м-м-м", длительном выдохе – звук "п-ф-ф". Медленный темп. Повторяется 5–7 раз.
2. ИП – сидя на стуле, руки вдоль туловища, ноги согнуты в коленях. Стопы перекачивать с носка на пятку, при этом кистями рук совершать круговые движения. Средний темп. Свободное дыхание. Повторить 7–9 раз.
3. ИП – сидя на стуле, руки вдоль туловища, ноги выпрямлены. Выпрямленные перед собой руки поднять, произвести сжатие и разжатие пальцев в кулак, удерживая выпрямленные руки; опустить руки и максимально расслабить мышцы пояса верхних конечностей и грудной клетки. Средний темп. Свободное дыхание. Повторить 5–7 раз.
4. ИП – стоя, руки вдоль туловища, ноги на ширине плеч. При вдохе руки медленно через стороны поднять вверх, при длительном выдохе – опустить, произнося звук "ш-ш-ш". Медленный темп. Повторить 5–7 раз.
5. ИП – стоя, руки в стороны, ноги на ширине плеч. Согнуть и разогнуть руки в локтевых суставах. Средний темп. Свободное дыхание. Повторить 7–9 раз.
6. ИП – стоя, кисти рук на затылке, ноги на ширине плеч. Наклоны туловища в стороны с ограничением амплитуды движения. Вдох – ИП, длительный выдох – наклон. Средний темп. В каждую сторону повторить 5–7 раз.
7. ИП – стоя, руки на уровне груди, согнуты в локтях ладонями друг к другу, пальцы вверх, ноги на ширине плеч. Вдох – ладони соединить, максимально надавливая друг на друга, длительный выдох с произнесением звука "б-р-р". ИП с максимальным расслаблением мышц пояса верхних конечностей и грудной клетки. Медленный темп. Повторить 5–7 раз.
8. ИП – стоя, кисти рук на плечах, ноги вместе. Вдох – 1–2 – правую руку и левую ногу в стороны, длительный выдох – 3–4 – ИП. Средний темп. В каждую сторону повторить 7–9 раз.
9. ИП – стоя, руки вдоль туловища, ноги на ширине плеч. Вдох – поднять руку в сторону и отвести назад под углом 45°, длительный выдох. ИП с максимальным расслаблением мышц пояса верхних конечностей и грудной клетки. Средний темп. В каждую сторону повторить 5–7 раз.
10. ИП – стоя. Обычная ходьба в течение 1–2 минут. Средний темп. Свободное носовое дыхание.
11. ИП – стоя, руки обхватывают грудную клетку, ноги на ширине плеч. Вдох – слегка сжать грудную клетку, длительный выдох – ИП с произнесением звука "ж-ж-ж" и максимальным расслаблением мышц пояса верхних конечностей и грудной клетки. Медленный темп. Повторить 5–7 раз.

12. ИП – сидя на стуле, руки вдоль туловища, ноги согнуты в коленях. Поднять и удерживать выпрямленные в стороны руки, произвести сжатие и разжатие пальцев в кулак; опустить руки и максимально расслабить мышцы пояса верхних конечностей и грудной клетки. Средний темп. Дыхание свободное. Повторить 5–7 раз.
13. ИП – сидя на стуле, прямая спина, правая рука на груди, левая – на животе. Диафрагмальное дыхание: вдох – через нос – брюшная стенка вместе с рукой поднимается вверх, грудная клетка вместе с рукой неподвижна, длительный выдох через рот, губы трубочкой; живот втягивается, рука надавливает на него. Медленный темп. Повторить 5–7 раз.
14. ИП – сидя на стуле, руки вдоль туловища, ноги выпрямлены, глаза закрыты. В течение 1–2 мин. максимально расслабить мышцы пояса верхних конечностей, грудной клетки, брюшного пресса, нижних конечностей. Дыхание свободное.
15. Пешие прогулки на свежем воздухе по ровной и пересеченной местностям.
16. Подъем и / или спуск по лестнице в медленном и / или среднем темпе.

Рекомендации по выполнению комплекса ФТ для больных БА + МС

- Комплекс ФТ необходимо выполнять 1 раз в день, дыхательные упражнения – 2 раза в день натошак или через 2 ч после приема пищи.
- Дыхание должно быть носовое, кроме упражнения, в котором рекомендован выдох через рот.
- Регулирование дыхания при дыхательных упражнениях: вдох и выдох в соотношении 1 : 2; счет про себя: 3 – пауза; 4–7 – выдох, 8 – пауза.
- Регулирование дыхания при ходьбе: вдох и выдох в соотношении 1 : 2 с помощью шагов: 1, 2 – вдох, 3–6 – выдох.
- Самостоятельная оценка адекватности физических нагрузок сразу после выполнения ФТ: учащение пульса на ≤ 15 ударов в минуту; повышение САД и ДАД на ≤ 20 и 10 мм рт. ст. соответственно, возвращение исследуемых показателей к исходным значениям к 6–8-й минуте после ФТ.
- Лечебный контроль на 15-е и 30-е сутки после начала ФТ.
- Длительность пеших прогулок по ровной и пересеченной местностям – 30–45 мин 5–6 раз в неделю.
- Подъемы и / или спуски по лестнице – в медленном и / или среднем темпе 1–2 раза в день.

Литература

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. UPDATED 2011. www.ginasthma.org
2. Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Разворотнев А.В. Системный подход к управлению терапией больных бронхиальной астмой. *Врач-аспирант*. 2012; 1.2 (5): 338–342.

3. Малявин А.Г., Епифанов В.А., Глазкова И.И. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
4. Сысоева М.С., Соловьева А.В., Никифоров А.А. и др. Влияние наличия метаболического синдрома на клиническое течение бронхиальной астмы. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова*. 2011; 4: 100–105.
5. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
6. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Бронхиальная астма и метаболический синдром: некоторые аспекты сочетанного течения. *Международный эндокринологический журнал*. 2008; 3 (15): 20–24.
7. Appleton S.L., Ruffin R.E., Wilson D.H. et al. Asthma is associated with cardiovascular disease in a representative population sample. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2008; 2 (2): 71–142.
8. Assad N., Qualls C., Smith L.J. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (3): 319–326.
9. Круглов В.И. Бронхиальная астма. СПб: Северо-Запад; 2005.
10. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр). М.; 2009.
4. Sysoeva M.S., Solov'eva A.V., Nikiforov A.A. et al. An influence of metabolic syndrome on clinical course of bronchial asthma. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P.Pavlova*. 2011; 4: 100–105 (in Russian).
5. Roytberg G.E. Metabolic Syndrome. *Moscow: MEDpress-inform*; 2007 (in Russian).
6. Uryas'ev O.M., Panfilov Yu.A. Bronchial asthma and metabolic syndrome: some aspects of co-morbidity. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskii zhurnal*. 2008; 3 (15): 20–24 (in Russian).
7. Appleton S.L., Ruffin R.E., Wilson D.H. et al. Asthma is associated with cardiovascular disease in a representative population sample. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2008; 2 (2): 71–142.
8. Assad N., Qualls C., Smith L.J. Body mass index is a stronger predictor than the metabolic syndrome for future asthma in women. The longitudinal CARDIA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (3): 319–326.
9. Kruglov V.I. Bronchial Asthma. *St. Petersburg: Severo-Zapad*; 2005 (in Russian).
10. Recommendations of Experts of Russian Scientific Society of Cardiologists on Diagnosis and Treatment of Metabolic Syndrome. *Moscow*; 2009 (in Russian).

Received January 19, 2014
UDC 616.248-06:616-008.9

Поступила 19.01.14
УДК 616.248-06:616-008.9

References

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma. UPDATED 2011. www.ginasthma.org
2. Tribuntseva L.V., Budnevskiy A.V., Razvorotnev A.V. Systemic approach to management of bronchial asthma. *Vrach-aspirant*. 2012; 1.2 (5): 338–342 (in Russian).
3. Malyavin A.G., Epifanov V.A., Glazkova I.I. Pulmonary Rehabilitation. *Moscow: GEOTAR-Media*; 2010 (in Russian).

Информация об авторах

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, декан факультета подготовки кадров высшей квалификации ГБОУ ВПО "ВГМА им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (4732) 59-89-90; e-mail: budnev@list.ru
Чернов Алексей Викторович – к. м. н., главный врач БУЗ Воронежской обл. "ГКБ скорой медицинской помощи № 1", доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления в здравоохранении ГБОУ ВПО "ВГМА им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (4732) 63-69-60; e-mail: bsmpr1vrn@yandex.ru
Ермолова Анна Викторовна – очный аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО "ВГМА им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (4732) 59-89-90; e-mail: budnev@list.ru
Трибунцева Людмила Васильевна – к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ИДПО ГБОУ ВПО "ВГМА им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (4732) 59-89-90; e-mail: tribunzeva@gmail.ru

Респираторные вирусы и бактерии, антитела и цитокины у больных с фенотипом "бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких"

Т.П.Оспельникова¹, О.В.Морозова², Е.И.Исаева², Г.Л.Осипова³, Л.В.Колодяжная¹, Е.Н.Притчина², М.Ю.Смирнова³, С.А.Андреева¹, В.Н.Панкратова¹, Ф.И.Ершов¹, А.Г.Чучалин³

1 – ФГБУ "Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18;

2 – ФГБУ "Научно-исследовательский институт вирусологии им. Д.И.Ивановского" Минздрава России: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16;

3 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Целью работы явился анализ респираторных вирусов и цитокинов в индуцированной мокроте больных с фенотипом "бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)" вне обострения и антигенов *Mycoplasma pneumoniae* и антител к микоплазмам и хламидиям в сыворотке крови. В образцах индуцированной мокроты у пациентов с фенотипом "БА + ХОБЛ" выявлены респираторные вирусы (риновирусы группы А, респираторно-синцитиальный вирус и аденовирус), в крови – антигены микоплазм и / или антитела к *M. pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Респираторные инфекции были ассоциированы с дисбалансом интерферонов (IFN) 1–3-го типов и противовирусного белка МхА. При отсутствии экспрессии гена IFN- β в 58,3 % образцов детектировались РНК IFN- α и в 42,9 % – РНК IFN- λ . Показан дефицит функциональной активности IFN- α и - γ .

Ключевые слова: фенотип "бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких"; риновирусы; респираторно-синцитиальный вирус; аденовирус; микоплазмы; хламидии; интерферон 1–3-го типов; белок МхА; обратная транскрипция с полимеразной цепной реакцией в реальном времени; агрегатгемагглютинация; иммуноферментный анализ.

Respiratory viruses and bacteria, antibodies and cytokines in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease phenotype

T.P.Ospel'nikova¹, O.V.Morozova², E.I.Isaeva², G.L.Osipova³, L.V.Kolodyazhnaya¹, E.N.Pritchina², M.Yu.Smirnova³, S.A.Andreeva¹, V.N.Pankratova¹, F.I.Ershov¹, A.G.Chuchalin³

1 – Federal Institution "N.F.Gamaleya Research Institute", Healthcare Ministry of Russia; Moscow, Russia;

2 – Federal Institution "D.I.Ivanovskiy Research Institute", Healthcare Ministry of Russia; Moscow, Russia;

3 – Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency; Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to analyze respiratory viruses and cytokines in induced sputum samples, serum *Mycoplasma pneumoniae* antigens and anti-*Mycoplasma* and anti-*Chlamydia* antibodies in stable patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotype. *Methods*. RNAs of rhinovirus, respiratory syncytial virus, metapneumovirus, types 1, 2, 3, and 4 influenza viruses, coronaviruses OC43, E229, NL63, and HKU1; DNA of group B, C and E adenoviruses and bocavirus were detected by real-time PCR with hybridization and fluorescent detection. Serum IgG, IgM and IgA antibodies against *C. pneumoniae* were detected with indirect microimmunofluorescence assay. *Mycoplasma pneumoniae* antigens were detected with aggregate hemagglutination method. *Results*. In patients with asthma plus COPD phenotype, three respiratory viruses were detected in sputum, such as rhinovirus, respiratory syncytial virus and adenovirus; antigens of and / or antibodies against *M. pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* were also detected in blood sera. The respiratory infections were associated with imbalanced ratio of interferon types I, II, III and MxA antiviral protein. In patients with no expression of IFN β gene, IFN α RNA was detected in 58.3% of samples and IFN λ RNA was detected in 42.9 % of samples. Decreased functional activities of IFN α and IFN γ were found.

Key words: phenotype, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rhinoviruses, respiratory syncytial virus, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, interferon, MxA protein, reverse transcription with real-time PCR, aggregate hemagglutination, ELISA.

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенные хронические заболевания, их доля составляет 15–25 % обструктивных заболеваний дыхательных путей [1, 2]. БА и ХОБЛ являются гетерогенными заболеваниями легких с различными фенотипами [1, 3]. В работе *M.Miravittles* и *J.J.Soler-Cataluña et al.* выделен и доказан фенотип "БА + ХОБЛ", для которого характерны более тяжелые формы с высокой частотой обост-

рений по сравнению с изолированными заболеваниями БА и ХОБЛ [4].

Одним из факторов возникновения и обострения фенотипа "БА + ХОБЛ" могут быть респираторные вирусные и бактериальные инфекции, которые вызывают воспаление и дисбаланс цитокинов, что может приводить к аллергизации организма и последующему развитию БА [5, 6]. Целью данной работы явился анализ содержания респираторных вирусов

и цитокинов в мокроте больных с фенотипом "БА + ХОБЛ", а также антигенов *Mycoplasma pneumoniae* и антител к микоплазмам и хламидиям в сыворотке крови.

Материалы и методы

Проведено обследование пациентов ($n = 28$; средний возраст – $57,22 \pm 10,50$ года) с фенотипом "БА + ХОБЛ" вне обострения; длительность заболевания составила > 10 лет. На основании клинической картины заболевания, показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и объема терапии определялась тяжесть течения заболевания по GINA (2006) и GOLD (2008). Независимо от тяжести БА больным с фенотипом "БА + ХОБЛ" в качестве базисной терапии назначалась комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов. Исследование ФВД проводилось в ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; спирография – посредством анализа кривой поток–объем на спироанализаторе *Pneumoscreen* (Erich Jaeger, Германия).

Детекция РНК вирусов, вызывающих острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)

Из 50 мкл индуцированной мокроты у пациентов с фенотипом "БА + ХОБЛ" выделялись суммарные нуклеиновые кислоты с применением набора "Проба-НК" ("ДНК-технология", Россия). Обратная транскрипция проводилась с применением набора *Reverta-L* ("АмплиСенс", Россия). Затем при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ) с использованием наборов "ОРВИ-АмплиСенс" ("АмплиСенс", Россия) и амплификаторов с детекцией флуоресценции ДТ-48 (производства "ДНК-технология", Россия) и *Rotor Gene6000* (CorbettResearch, Австралия) определялись РНК риновирусов, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1–4-го типов, коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKU1, ДНК аденовирусов групп В, С и Е и бокавируса.

Детекция антител к *Chlamydia pneumoniae*

Антитела классов иммуноглобулинов (Ig) G, IgM и IgA к *C. pneumoniae* в сыворотке крови выявлялись с помощью реакции непрямой микроиммунофлуоресценции. Титры специфических антител к *C. pneumoniae* классов IgG $\geq 1 : 64$ и IgA $\geq 1 : 8$ либо IgM $\geq 1 : 8$; титры IgG $\geq 1 : 128$ при отсутствии IgA и IgM считались диагностическими [7]. Для исключения перекрестных реакций между видами хламидий также определялись антитела к *C. trachomatis*.

Анализ антигенов и специфических антител к *M. pneumoniae*

Антигены к *M. pneumoniae* определялись методом агрегатгемагглютинации с эритроцитами человека (группа 0 (1), резус-отрицательные) после обработки глутаровым альдегидом, сенсibiliзирванными

антителами кролика к микоплазмам. Диагностически значимыми являлись титры антигенов микоплазм $\geq 1 : 8$. С помощью реакции пассивной гемагглютинации определялись титры антител к *M. pneumoniae* в сыворотке крови. Диагностическое значение имеет титр $\geq 1 : 32$ [8].

Определение IFN-статуса

Показатели IFN-статуса у больных определялись биологическим методом с использованием диплоидной культуры клеток фибробластов человека: циркулирующий (сывороточный) IFN; уровень продукции IFN- α лейкоцитами при индукции их вирусом Ньюкасла (штамм Канзас) *in vitro*; уровень продукции IFN- γ лейкоцитами при индукции их митогеном-фитогемагглютинином (РНА Р) (*Difco*, США) в дозе 10 мкг / мл *in vitro*; уровень продукции спонтанного IFN в реакции *in vitro* [9]. Тест-вирусом реакции служил вирус энцефаломиокардита мышей. За титр IFN (ед. / мл) принималась величина, обратная его разведению, обеспечивающая защиту 50 % клеток монослоя от цитопатического действия тест-вируса.

Определение цитокинов

После выделения нуклеиновых кислот из 50 мкл образцов мокроты РНК противовирусного белка МхА, РНК IFN 1-го (IFN- α / β) и 3-го (IFN- λ) типов детектировались методом обратной транскрипции с использованием набора *Reverta-L* ("АмплиСенс", Россия) с последующей ОТ-ПЦР-РВ со специфическими праймерами и флуоресцентными зондами, выбранными на основании множественного выравнивания нуклеотидных последовательностей мРНК указанных цитокинов из базы *GenBank* с использованием программного обеспечения *VectorNTI*, *DNAStar* и анализа выбранных праймеров с применением комплекса программ.

Количественное определение спектров цитокинов – интерлейкинов (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN- α , IFN- γ , фактора некроза опухоли- α (TNF- α) проводилось в индуцированной мокроте методом иммуоферментного анализа (ИФА) с использованием наборов производства ЗАО "Вектор-Бест" (Россия) и трансформирующего ростового фактора- β_1 (TGF- β_1) (*Bender MedSystems*, Австрия) согласно прилагаемой инструкции.

Статистический анализ проводился с использованием критерия Стьюдента [10].

Результаты и обсуждение

Клинико-функциональная характеристика больных представлена в табл. 1. Оценивались лучшие из 3 попыток показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁).

У всех обследованных пациентов с фенотипом "БА + ХОБЛ" зарегистрированы случаи заболевания ОРВИ не реже 3 раз в год, что может свидетельствовать как о персистентных инфекциях, так и об иммунодефицитах. У 70 % пациентов ОРВИ протекали с явлениями бронхоспазма. Среди респираторных

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика больных БА + ХОБЛ

Степень тяжести	Пол		Возраст, годы	ОФВ ₁ , %доп.	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	ITGF, %доп.	ЖЕЛ, %доп.	ООЛ, %доп.	DL _{CO} C / VA
	муж.	жен.	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Средняя	11	10	57,32 ± 11,55	63,79 ± 25,07	63,8 ± 26,3	135,60 ± 34,22	89,75 ± 25,25	184,40 ± 55,16	81,23 ± 15,85
Тяжелая	6	1	59,14 ± 5,84	46,83 ± 17,36	53,8 ± 11,3	146,50 ± 41,96	69,20 ± 17,12	198,80 ± 48,16	88,25 ± 17,37

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ / ФЖЕЛ – индекс Тиффно (маркер воспаления); ITGF – бодиплетизмография; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; DL_{CO} C / VA – диффузная способность легких – степень прохождения кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану.

вирусов (табл. 2) наиболее часто детектировались риновирусы (28,6 ± 8,7 % образцов мокроты больных), способствующие осложнениям БА [11, 12]. Известно, что рецепторами для риновирусов А являются молекулы ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*), для генов которых показана повышенная экспрессия у больных БА, что, возможно, является одной из причин повышенной частоты ассоциации риновирусных инфекций с БА [13, 14]. Единичные геном-эквиваленты респираторно-синцитиального вируса в реакционной смеси в форме смешанной инфекции с риновирусом и микоплазмами были детектированы только у 1 из 28 (3,6 ± 3,6 %) обследованных, что способствовало утяжелению степени заболевания БА и ХОБЛ. Аденовирус (10⁵ копий в 1 мл мокроты) в форме моноинфекции детектирован также у 1 из 28 пациентов (3,6 ± 3,6 %) со средней степенью тяжести заболевания. Показано, что респираторно-синцитиальный вирус и аденовирус оказывают наибольшее сенсibiliзирующее действие, вызывая длительный и стойкий реактивный ответ [15]. Другие возбудители острых респираторных вирусных инфекций (вирусы парагриппа 1–4-го типов, коронавирусы видов OC43, E229, NL63, HKU1, метапневмовирус, бокавирус) человека в образцах мокроты не обнаружены. Следует отметить наличие персистирующей герпес-вирусной инфекции в анамнезе у 53 % больных.

Помимо респираторных вирусов, в 20 (71,4 ± 8,7 %) из 28 образцов крови больных выявлены антигены *M. pneumoniae* с детекцией специфичных анти-

тел в 4 (14,3 ± 6,7 %) образцах сыворотки крови. При статистически достоверных ($p < 0,001$) различиях частоты детекции антигенов микоплазм и антител к ним предполагается персистенция микоплазм в отсутствие специфических Ig. Антитела к *S. pneumoniae* обнаружены у 5 (17,9 ± 7,4 %) из 28 пациентов, что соответствовало снижению частоты детекции антител к микоплазмам. Следует отметить, что у 8 (28,6 ± 8,7 %) из 28 пациентов обнаружены смешанные инфекции: вирусно-микоплазменная ($n = 5$) и вирусно-микоплазменно-хламидийная ($n = 3$). Повышение частоты детекции возбудителей ОРВИ и особенно риновирусов в мокроте у больных с фенотипом "БА + ХОБЛ" и высокая частота заболеваемости респираторными заболеваниями могут быть обусловлены как нарушениями в системе врожденной резистентности (дефицит IFN), так и отсутствием специфических антител [16–18].

Определение цитокинов проводилось методом ОТ-ПЦР-РВ в образцах мокроты пациентов с фенотипом "БА + ХОБЛ" (рис. 1а–д). В 58,3 % образцов детектировались РНК IFN- α (10³–10⁶ копий РНК в 1 мл мокроты (см. рис. 1а, д) и в 42,9 % – РНК IFN- λ (10⁶–10⁹ молекул РНК в 1 мл мокроты (см. рис. 1в, д)), но не выявлена экспрессия гена IFN- β (см. рис. 1б, д) [19]. РНК противовирусного белка МхА выявлялись в 28,6 ± 8,7 % образцов (10¹–10² копий РНК в 1 мл мокроты (см. рис. 1г, д)), чем могла определяться устойчивость к вирусу гриппа и некоторым вирусам с одноцепочечной геномной РНК отрицательной полярности, включая респираторно-синцитиальный вирус [20].

Методом ИФА в 100 % образцов мокроты выявлены провоспалительные цитокины IL-8, IFN- γ и IL-1 β , участвующие в патогенезе БА и ХОБЛ (табл. 3). Также следует отметить, что у 41–44 % больных выявляются цитокины IL-6, IFN- α , IL-4

Таблица 2
Детекция РНК респираторных вирусов в образцах индуцированной мокроты у больных БА + ХОБЛ методом ОТ-ПЦР-РВ

Вирус	Частота детекции у больных БА + ХОБЛ, % ± m %	Пороговые циклы (вирусные нагрузки)
Риновирусы	28,6 ± 8,7	15,86–36,10 (10 ³ –10 ⁹ копий в 1 мл мокроты)
Респираторно-синцитиальный вирус	3,6 ± 3,6	45 (10 ² копий в 1 мл мокроты)
Аденовирусы групп В, С и Е	3,6 ± 3,6	30 (10 ⁵ копий в 1 мл мокроты)
Вирусы парагриппа 1–4-го типов	0	–
Коронавирусы видов OC43, E229, NL63, HKU1	0	–
Метапневмовирус	0	–
Бокавирус	0	–

Таблица 3
Уровень цитокинов в мокроте у больных БА + ХОБЛ

Цитокин	Среднее значение, пг / мл	Медиана и межквартильный размах 25–75 %, пг / мл
IL-8	2 846 ± 3 458	1 276 (95; 11 058)
IFN- γ	125,00 ± 63,25	138 (12; 207)
IL-1 β	223,6 ± 379,1	91 (1; 1 765)
IL-6	80,5 ± 195,0	0 (0; 771)
IFN- α	77,7 ± 153,0	0 (0; 540)
IL-4	64,84 ± 114,00	0 (0; 420)
TGF- β ₁	190,4 ± 300,0	0 (0; 866)
TNF- α	6,71 ± 25,16	0 (0; 123)

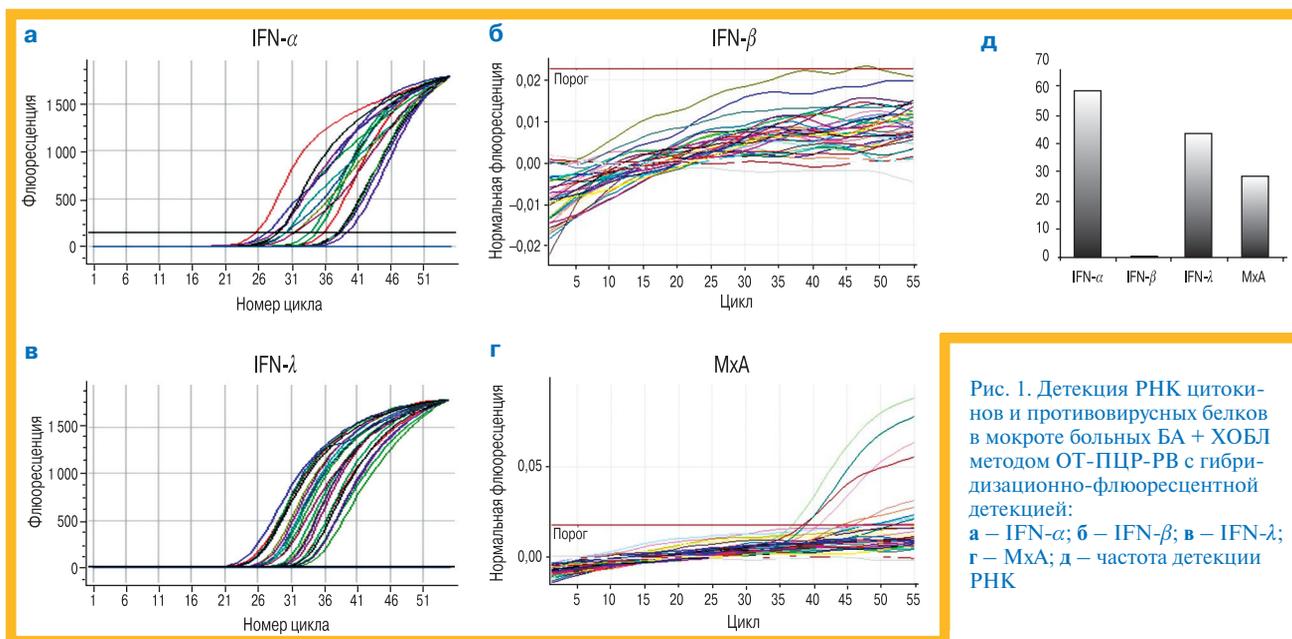


Рис. 1. Детекция РНК цитокинов и противовирусных белков в мокроте больных БА + ХОБЛ методом ОТ-ПЦР-РВ с гибридно-флуоресцентной детекцией: а – IFN-α; б – IFN-β; в – IFN-λ; г – MxA; д – частота детекции РНК

и TGF-β₁, последний из которых способствует фиброзным процессам, у 11 % – TNF-α.

Помимо дисбаланса экспрессии генов и продукции белков цитокинов, у больных с фенотипом "БА + ХОБЛ" выявлен обусловленный снижением функциональной способности лейкоцитов крови дефицит IFN-α (14,10 ± 72,66 ед. / мл) и IFN-γ (11,70 ± 4,56 ед. / мл) по сравнению со здоровыми добровольцами (388,60 ± 75,87 и 50,29 ± 8,36 ед. / мл) соответственно ($p \leq 0,05$) (рис. 2). Известно, что при недостатке IFN возможна хронизация внутриклеточных инфекций [9, 21–23].

Заключение

Таким образом, у больных с фенотипом "БА + ХОБЛ" имеется выраженная функциональная недостаточность системы IFN, которая проявляется дефицитом продукции IFN-α и -γ лейкоцитами крови в соответствии с дефицитом экспрессии генов IFN-β (1-го типа) и IFN-λ (3-го типа). У больных БА + ХОБЛ на фоне дисбаланса цитокинов выявлены вирусные (риновирус, респираторно-синцитиальный вирус,

аденовирус) и бактериальные (микоплазмы, хламидии) возбудители инфекции. При своевременном выявлении инфекционных агентов и усилении врожденного иммунитета терапия пациентов с таким фенотипом корректируется, следовательно, предотвращается обострение и увеличивается время ремиссии.

Литература

1. Postma D.S., Reddel H.K., ten Hacken N.H., van den Berge M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 143–156.
2. Louie S., Zeki A.A., Schivo M. et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2013; 6 (2): 197–219.
3. Nakawah M.O., Hawkins C., Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J. Am. Board Fam. Med.* 2013; 26 (4): 470–477.
4. Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M. et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Aten. Primaria.* 2012; 44: 425–437.
5. Mallia P., Footitt J., Sotero R. et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (11): 1117–1124.
6. Seemungal T., Harber-Owen R., Bhowmik A. et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (9): 1618–1623.
7. Warg S.P., Grayston J.T. Immunological relationship between genital TRIC, lymphogranulovenerum and related organisms in a new microtiter indirect immunofluorescence test. *Am. J. Ophthalmol.* 1970; 70 (3): 367–374.
8. Лабинская А.С., Блинкова Л.П., Ещина А.С. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований. М.: Медицина; 2005; 432–461.
9. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996: 147–155.

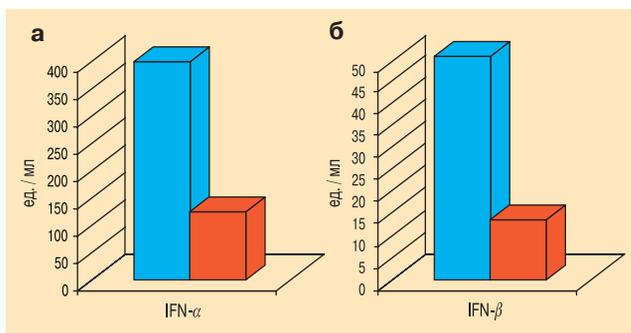


Рис. 2. Функциональная способность лейкоцитов крови у больных БА + ХОБЛ к продукции IFN-α и -γ ($p \leq 0,05$): по оси абсцисс: а – IFN-α; б – IFN-γ; по оси ординат: значения продукции, ед. / мл

Примечание: Голубые столбцы – продукция IFN клетками практически здоровых добровольцев; Красные столбцы – продукция IFN клетками больных БА + ХОБЛ.

10. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа; 1980.
11. Johnston S. Experimental models of rhinovirus-induced exacerbations of asthma: where to know? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1145–1146.
12. Juntti H., Kokkonen J., Dunder T. et al. Association of an early respiratory syncytial virus infection and atopic allergy. *Allergy.* 2003; 58: 878–884.
13. Iikura K., Katsunuma T., Saika S. et al. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011; 155 (Suppl. 1): 27–33.
14. Message S.D., Johnston S.L. Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background. *J. Leukocyte Biol.* 2004; 75: 5–17.
15. Message S.D., Johnston S.L. Viruses in asthma. *Br. Med. Bull.* 2002; 61: 29–43.
16. Forster S. Interferon signatures in immune disorders and disease. *Immunol. Cell. Biol.* 2012; 90 (5): 520–527.
17. Mangan N.E., Fung K.Y. Type I interferons in regulation of mucosal immunity. *Immunol. Cell. Biol.* 2012; 90 (5): 510–519.
18. de Weerd N.A., Nguyen T. The interferons and their receptors – distribution and regulation. *Immunol. Cell. Biol.* 2012; 90 (5): 483–491.
19. Gallagher G., Megjugorac N.J., Yu R.Y. et al. The lambda interferons: guardians of the immune-epithelial interface and the T-helper 2 response. *J. Interferon Cytokine Res.* 2010; 30 (8): 603–615.
20. Haller O., Kochs G. Human MxA protein: an interferon-induced dynamin-like GTPase with broad antiviral activity. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011; 31 (1): 79–87.
21. Cakebread J.A., Xu Y., Grainge C. et al. Exogenous IFN- β has antiviral and anti-inflammatory properties in primary bronchial epithelial cells from asthmatic subjects exposed to rhinovirus. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (5): 1148–1154.
22. Оспельникова Т.П., Конищева А.В., Мазурина С.А. и др. Оценка системы интерферона и основных цитокинов у больных бронхиальной астмой. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2012; 1: 35–41.
23. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V. et al. Role of deficient type III interferon- α production in asthma exacerbations. *Nat. Med.* 2006; 12: 1023–1026.
- ary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (11): 1117–1124.
6. Seemungal T., Harber-Owen R., Bhowmik A. et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (9): 1618–1623.
7. Warg S.P., Grayston J.T. Immunological relationship between genital TRIC, lymphogranulovenerum and related organisms in a new microtiter indirect immunofluorescence test. *Am. J. Ophthalmol.* 1970; 70 (3): 367–374.
8. Labinskaya A.S., Blinkova L.P., Eshchina A.S. Special Microbiology and Microbiological Research Technique. *Moscow: Meditsina;* 2005: 432–461 (in Russian).
9. Ershov F.I. Interferon in Healthy and Disease. *Moscow: Meditsina;* 1996: 147–155 (in Russian).
10. Lakin G.F. Biometrics. *Moscow: Vysshaya shkola;* 1980 (in Russian).
11. Johnston S. Experimental models of rhinovirus-induced exacerbations of asthma: where to know? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1145–1146.
12. Juntti H., Kokkonen J., Dunder T. et al. Association of an early respiratory syncytial virus infection and atopic allergy. *Allergy.* 2003; 58: 878–884.
13. Iikura K., Katsunuma T., Saika S. et al. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011; 155 (Suppl. 1): 27–33.
14. Message S.D., Johnston S.L. Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background. *J. Leukocyte Biol.* 2004; 75: 5–17.
15. Message S.D., Johnston S.L. Viruses in asthma. *Br. Med. Bull.* 2002; 61: 29–43.
16. Forster S. Interferon signatures in immune disorders and disease. *Immunol. Cell. Biol.* 2012; 90 (5): 520–527.
17. Mangan N.E., Fung K.Y. Type I interferons in regulation of mucosal immunity. *Immunol. Cell. Biol.* 2012; 90 (5): 510–519.
18. de Weerd N.A., Nguyen T. The interferons and their receptors – distribution and regulation. *Immunol. Cell. Biol.* 2012; 90 (5): 483–491.
19. Gallagher G., Megjugorac N.J., Yu R.Y. et al. The lambda interferons: guardians of the immune-epithelial interface and the T-helper 2 response. *J. Interferon Cytokine Res.* 2010; 30 (8): 603–615.
20. Haller O., Kochs G. Human MxA protein: an interferon-induced dynamin-like GTPase with broad antiviral activity. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011; 31 (1): 79–87.
21. Cakebread J.A., Xu Y., Grainge C. et al. Exogenous IFN- β has antiviral and anti-inflammatory properties in primary bronchial epithelial cells from asthmatic subjects exposed to rhinovirus. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (5): 1148–1154.
22. Ospel'nikova T.P., Konishcheva A.V., Mazurina S.A. et al. Assessment of interferon and main cytokines in patients with bronchial asthma. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2012; 1: 35–41 (in Russian).
23. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V. et al. Role of deficient type III interferon- α production in asthma exacerbations. *Nat. Med.* 2006; 12: 1023–1026.

Поступила 19.06.14

УДК [616.248-06:616.24-036.12]-092

References

1. Postma D.S., Reddel H.K., ten Hacken N.H., van den Berge M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 143–156.
2. Louie S., Zeki A.A., Schivo M. et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2013; 6 (2): 197–219.
3. Nakawah M.O., Hawkins C., Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J. Am. Board Fam. Med.* 2013; 26 (4): 470–477.
4. Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M., et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Aten. Primaria.* 2012; 44: 425–437.
5. Mallia P., Footitt J., Sotero R. et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and second-

Received June 19, 2014

UDC [616.248-06:616.24-036.12]-092

Информация об авторах

Оспельникова Татьяна Петровна – к. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории интерферонотенеза ФГБУ "НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-55-82; e-mail: ospelnikovat@mail.ru

Морозова Ольга Владимировна – д. б. н., вед. научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУ "НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского" Минздрава России; тел.: (499) 190-30-50; e-mail: omorozova2010@gmail.com

Исаева Елена Ивановна – к. б. н., вед. научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУ "НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского" Минздрава России; тел.: (499) 190-30-50; e-mail: immunol.lab@mail.ru

Осипова Галина Леонидовна – д. м. н., вед. научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (499) 780-08-14; e-mail: osipovagi@mail.ru

Колодяжная Лариса Васильевна – лаборант-исследователь лаборатории интерферонотенеза ФГБУ "НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-55-82; e-mail: ospelnikovat@mail.ru

Притчина Елизавета Николаевна – мл. научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУ "НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского" Минздрава России; тел.: (499) 190-30-50; e-mail: liza666@mail.ru

Смирнова Мария Юрьевна – аспирант ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (499) 780-08-14; e-mail: smirnovamju@yandex.ru

Андреева Светлана Александровна – мл. научный сотрудник лаборатории интерферонотенеза ФГБУ "НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-55-82; e-mail: ospelnikovat@mail.ru

Панкратова Валентина Николаевна – к. б. н., ст. научный сотрудник лаборатории медиаторов и эффекторов клеточного иммунитета ФГБУ "НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-55-82; e-mail: ospelnikovat@mail.ru

Ершов Феликс Иванович – д. м. н., профессор, академик РАН, руководитель лаборатории интерферонотенеза ФГБУ "НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-55-82; e-mail: felixershov@gmail.com

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Сравнительная оценка эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с бронхиальной астмой при использовании 13-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцин

А.Д.Протасов

ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Резюме

Приводятся сравнительные данные по клинической эффективности вакцинации пациентов с бронхиальной астмой (БА) и пневмококковой инфекцией с использованием 13-валентной конъюгированной вакцины (ПКВ-13) или 23-валентной полисахаридной вакцины (ППВ-23). В амбулаторных условиях пациенты с БА ($n = 58$), соответствующие критериям включения / исключения из исследования, получили 1 дозу вакцины "Превенар-13" внутримышечно в левое плечо ($n = 33$; 1-я группа), либо 1 дозу вакцины "Пневмо-23" внутримышечно в левое плечо ($n = 25$; 2-я группа). Проводилась сравнительная оценка клинической эффективности (число обострений, курсов antimicrobных химиопрепаратов, госпитализаций) применения ПКВ-13 и ППВ-23 у пациентов с БА. Оценивалось число обострений БА, курсов антибактериальной терапии, госпитализаций по поводу обострений БА за 1 год до вакцинации и в течение 1 года после вакцинации соответственно. Вакцинация пациентов с БА ПКВ-13 или ППВ-23 характеризовалась высокой клинической эффективностью. Установлено, что при наличии выбора введения ПКВ-13 или ППВ-23 у пациентов с БА следует отдавать предпочтение в пользу конъюгированного вакцинного препарата. Требуется дополнительные исследования микробиологического, иммунологического и других эффектов при использовании "Превенар-13" и "Пневмо-23" у пациентов с БА.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, вакцинация, бронхиальная астма, Пневмо-23, Превенар-13, эффективность.

Comparative efficiency of 13-valent conjugate vaccine and 23-valent polysaccharide vaccine in asthma patients

A.D. Protasov

State Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Samara, Russia

Summary

Comparative data on clinical efficacy of pneumococcal vaccination with 13-valent conjugate vaccine (PCV-13) or 23-valent polysaccharide vaccine (PPV-23) in asthma patients have been reported in the article. *Aim.* The was to evaluate clinical efficacy of PCV-13 and PPV-23 in patients with asthma. *Methods.* Clinical efficacy of vaccination was evaluated using exacerbation rate, need in antibiotics and hospitalizations. We estimated number of exacerbations, number of antibacterial courses and number of hospitalizations for asthma exacerbation in a year before and after vaccination. *Results.* The study involved 58 asthma patients. Of them, 33 patients received a single dose of PCV-13 intramuscularly and 25 patients received a single dose of PPV-23 intramuscularly. Baseline characteristics were similar in both groups. In a year after the vaccination, number of exacerbation and hospitalizations due to asthma and need in antibiotics significantly reduced. *Conclusion.* Vaccination of asthma patients with PCV-13 or PPV-23 vaccines was highly efficient with the benefit of PCV-13. Further studies of microbiological, immunological and other effects of "Prevenar-13" and "Pneumo-23" in patients with asthma are needed.

Key words: pneumococcal infection, vaccination, asthma, PCV-13, PPV-23, effectiveness.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Воспаление индуцируется контактом с аллергенами, поллютантами, промышленными факторами или респираторной инфекцией. В качестве сенсibilизирующих агентов при БА могут выступать не только аллергены в стандартном понимании этого термина (пыльцевые, бытовые и т. п.), но и определенные микроорганизмы. По данным И.В.Лукачева [1], у 78,4 % детей с БА отмечается полисенсibilизация к бактериальным аллергенам, моносенсibilизация выявляется в 11,4 % случаев. Среди бактериальных аллергенов наиболее часто встречаются *Streptococcus pneumoniae* (42,3 %), *Haemophilus influenzae* (39,7 %), *Klebsiella pneumoniae* (38,4 %), *Staphylococcus aureus* (34,6 %).

Микроорганизмы у пациентов с БА оказывают двоякое действие: с одной стороны, сенсibilизирующее, с другой — бактериальная инфекция (в т. ч. *S. pneumoniae*) вызывает хроническое неспецифическое воспаление в бронхах, усиливая их гиперреактивность.

При однократном введении 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) "Пневмо-23" у детей с БА увеличивается содержание иммуноглобулин (Ig)-G-антител к антигенам вакцины, которое сопровождается снижением уровня IgE-антител к *S. pneumoniae*, что свидетельствует о гипосенсibilизирующем действии данного препарата [1]. Таким образом, для пациентов с БА вакцинация против пневмококковой инфекции представляет

собой важное медицинское мероприятие: с одной стороны, предупреждается возникновение респираторных инфекций у пациентов с БА, с другой — оказывается иммунотерапевтический эффект, схожий с таковым при аллергенспецифической иммунотерапии.

Для профилактики пневмококковой инфекции в Российской Федерации зарегистрированы 4 вакцинных препарата: 7-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина "Превенар", 10-валентная конъюгированная вакцина "Синфлорикс", 13-валентная конъюгированная вакцина (ПКВ-13) "Превенар-13", ППВ-23 "Пневмо-23". Все вакцины одобрены для применения в педиатрической практике, у взрослых к применению разрешены только вакцины "Превенар-13" (конъюгированная) и "Пневмо-23" (полисахаридная).

Существует необходимость разработки и внедрения конъюгированных вакцин против различных инфекций, только полисахаридных вакцинных препаратов недостаточно, это обусловлено их строением. При повторном многократном введении полисахаридных вакцинных препаратов титр антител в крови не нарастает и, соответственно, отсутствует ожидаемый протективный эффект.

Вакцина "Пневмо-23" (*Sanofi Pasteur*, Франция) состоит из очищенных капсулярных полисахаридных антигенов пневмококков 23 серотипов. В каждой дозе вакцины содержится по 25 мкг полисахаридного антигена *S. pneumoniae* каждого из 23 серотипов (1–5, 6В, 7F, 8, 9V, 9N, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), консервант (фенол до 1,25 мг), изотонический буферный раствор ($\leq 0,5$ мл) [2].

Вакцина "Превенар-13" (*Pfizer*, США) представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3–5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM¹⁹⁷ и адсорбированные на алюминия фосфате. В состав вакцины входит по 2,2 мкг полисахаридов всех перечисленных серотипов, за исключением полисахарида серотипа 6В, количество которого составляет 4,4 мкг. Указанные полисахариды конъюгированы с ≈ 32 мкг белка-носителя CRM¹⁹⁷. Вспомогательные вещества: алюминия фосфат (0,5 мг), натрия хлорид (4,25 мг), янтарная кислота (0,295 мг), полисорбат 80 (0,1 мг), вода для инъекций ($\leq 0,5$ мл) [3].

В состав вакцины "Превенар-13" также входит уникальный серотип пневмококка 6А, отсутствующий в полисахаридной вакцине "Пневмо-23". В связи с этим у пациента, получившего оба вакцинных препарата, ожидается выработка иммунологической защиты против 24 серотипов пневмококка.

В работе [4] продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость ПКВ-13 у пациентов с БА, однако сравнительная оценка клинической эффективности полисахаридной и конъюгированной пневмококковых вакцин при БА не проводилась.

Целью исследования явилось проведение сравнительной оценки эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с БА при использовании ПКВ-13 и ППВ-23.

Материалы и методы

В проспективном открытом одноцентровом исследовании приняли участие пациенты с БА ($n = 59$), наблюдавшиеся в клиниках Самарского государственного медицинского университета в период с сентября 2012 г. по июль 2014 г. (дата включения в исследование 1-го пациента — 12.09.12, последнего — 01.07.13).

Критерии включения:

- возраст — от 18 лет;
- диагноз БА любой степени тяжести, состояние вне обострения заболевания;
- отсутствие вакцинации против пневмококка;
- подписанное информированное согласие пациента.

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 лет;
- острые инфекционные заболевания, в т. ч. туберкулез;
- активная фаза хронических вирусных гепатитов;
- психические расстройства;
- почечная или печеночная недостаточность;
- злокачественные новообразования;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- гиперчувствительность к компонентам вакцины;
- тяжелые осложнения при предшествующих вакцинациях;
- беременность;
- аутоиммунные заболевания;
- вакцинация против пневмококка в анамнезе.

Таблица 1
Характеристика пациентов с БА исследуемых групп по возрасту и тяжести заболевания

Течение БА	1-я группа		2-я группа	
	Возраст, годы (среднее \pm СО) (min; Me; max)	Всего, n (%)	Возраст, годы (среднее \pm СО) (min; Me; max)	Всего, n (%)
Легкое интермиттирующее	49,3 \pm 14,9 (37; 45; 66)	3 (9,1)	20	1 (4)
Легкое персистирующее	53,7 \pm 21,3 (19; 61,5; 78)	10 (30,3)	56,1 \pm 8,8 (37; 54; 67)	11 (44)
Средней степени	53,6 \pm 14,0 (22; 58; 73)	14 (42,4)	46,3 \pm 12,7 (27; 48,5; 64)	8 (32)
Тяжелой степени	49,5 \pm 7,9 (40; 49; 61)	6 (18,2)	44,8 \pm 13,0 (27; 52; 57)	5 (20)
Итого	52,5 \pm 15,3 (19; 55; 78)	33 (100)	53 (45,5; 60)	25 (100)

Примечание: Me – медиана; СО – стандартное отклонение; max – максимальное, min – минимальное значения; Me (Q1; Q3) – для величин с распределением, отличным от нормального.

Больные БА были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 34$) – привитые ПКВ-13 "Превенар-13", 2-я ($n = 25$) – ППВ-23 "Пневмо-23". Объем групп определялся количеством имеющихся вакцин. Пациенты распределялись подряд сначала в 1-ю, потом во 2-ю группу. Завершили исследование в соответствии с протоколом 58 пациентов (1 больной отозвал информированное согласие), в связи с этим его данные не были включены в анализ (набор данных *per protocol*). В табл. 1 приведена общая характеристика пациентов с БА 2 групп по возрасту и тяжести заболевания.

Пациенты 2 групп были сопоставимы по возрасту ($p = 0,4009$; тест Манна–Уитни), тяжести заболевания ($\chi^2 = 0,4486; 0,2824; 0,4178; 0,8611$ для легкого интермиттирующего, легкого персистирующего, средней тяжести и тяжелого течения БА соответственно). Характеристика пациентов обеих групп по объему получаемой бронхолитической и противовоспалительной терапии представлена в табл. 2 (анализ дан-

ных исходной сопоставимости пациентов обеих групп по получаемой базисной терапии БА); по сопутствующей патологии – в табл. 3.

Пациенты обеих групп никогда раньше не были привиты против пневмококковой инфекции. Степень тяжести, клинические особенности, степень функциональных расстройств системы дыхания диагностировалось в соответствии с GINA (2011) [5].

Проводился тщательный сбор анамнеза каждого участника исследования (выявление факторов риска, жалобы на кашель, выделение мокроты, одышку разной степени выраженности, усиливающуюся при физической нагрузке, периодические хрипы и свисты в груди). Для верификации диагноза БА было проведено исследование функции внешнего дыхания и проба с бронхолитиком (400 мкг сальбутамола) по стандартной методике.

В амбулаторных условиях пациенты получили по 1 дозе вакцины "Превенар-13" либо "Пневмо-23"

Таблица 2
Характеристика бронхолитической и противовоспалительной терапии у пациентов с БА обеих групп

Группа лекарственных средств	ПКВ-13, n (%); n = 33	ППВ-23, n (%); n = 25	p, ТКФ
Бронхолитики короткого действия (β_2 -агонисты, М-холинолитики)	11 (33,3)	15 (60)	0,0393
Бронхолитики длительного действия (β_2 -агонисты, М-холинолитики)	11 (33,3)	2 (8)	0,0212
Комбинированные бронхолитики	20 (60,6)	8 (32)	0,0286
иГКС	13 (39,4)	6 (24)	0,937
Комбинированная терапия (иГКС + бронхолитик длительного действия)	15 (45,5)	15 (60)	0,2028
Системные иГКС	1 (3)	–	0,569
Антилейкотриеновые препараты	–	1 (4)	0,431

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ТКФ – точный критерий Фишера.

Таблица 3
Характеристика сопутствующей патологии у пациентов с БА обеих групп

Сопутствующая нозология	ПКВ-13, n (%); n = 33	ППВ-23, n (%); n = 25	p, ТКФ
Хроническое легочное сердце	1 (3)	0	0,569
Хронический лимфолейкоз	1 (3)	0	0,569
Стенокардия напряжения	10 (30,3)	4 (16)	0,9441
Сердечная недостаточность Н1–Н3	12 (36,4)	3 (12)	0,0339
Гипертоническая болезнь	17 (51,5)	10 (40)	0,2731
Сахарный диабет 2-го типа	1 (3)	1 (4)	0,4991
Атопический дерматит	1 (3)	0	0,569
Мочекаменная болезнь	1 (3)	2 (8)	0,3208
Хронический пиелонефрит	3 (9,1)	2 (8)	0,7133
Аллергический ринит	7 (21,2)	7 (28)	0,3842
Ишемическая болезнь мозга, дисциркуляторная энцефалопатия	1 (3)	4 (16)	0,0911
Постинфарктный кардиосклероз	2 (6,1)	2 (8)	0,5522
Хронический колит	1 (3)	0	0,569
Остеохондроз	2 (6,1)	1 (4)	0,7486
Миома матки	1 (3)	0	0,569
Хронический гастрит	1 (3)	2 (8)	0,3208
Хронический холецистопанкреатит	7 (21,2)	5 (20)	0,6666
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	1 (3)	0	0,569
Хронический синусит	1 (3)	0	0,569
Гипотиреоз	1 (3)	0	0,569
Ревматоидный артрит	1 (3)	0	0,569
Хронический тонзиллофарингит	2 (6,1)	0	0,3194
Остеопороз	1 (3)	0	0,569
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	0	2 (8)	0,1815

внутримышечно в левое плечо в соответствии с инструкцией по применению.

Клиническая эффективность оценивалась за 1 год до и в течение 1 года после вакцинации больных БА против пневмококковой инфекции по числу:

- обострений БА;
- курсов антибактериальной терапии;
- госпитализаций по поводу обострения БА.

Под обострением БА понималось усиление симптомов одышки, кашля, появление хрипов и свистов в грудной клетке, потребовавшее обращения за медицинской помощью и модификации проводимой терапии, о чем имеется подтверждение в первичной документации больных.

Под количеством курсов антибактериальных препаратов понималось число курсов приема таких за 1 год до и в течение 1 года после вакцинации по причине обострения БА, а также по любым другим причинам, не связанным с БА. Данная информация также подтверждена записью в первичной документации пациентов.

Под госпитализацией понималось поступление больного на лечение в стационар по поводу БА как в плановом, так и в экстренном порядке. Подтверждением госпитализации служила выписка из истории болезни либо запись в амбулаторной карте пациента. В ходе работы собиралась информация обо всех госпитализациях за 1 год до и в течение 1 года после вакцинации.

Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами и рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Министерства здравоохранения РФ согласно Протоколу от 05.09.12 № 122, утвержденному комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ *StatPlus 2009 Professional 5.8.4*. Описательная статис-

тика для нормально распределенных величин представлена в виде среднего значения \pm стандартное отклонение, а для величин с распределением, отличным от нормального – в виде медианы (*Me*) и межквартильного интервала. Статистическая значимость различий оценивалась с использованием критерия χ^2 , тестов Уилкоксона и Манна–Уитни, ТКФ.

Результаты и обсуждение

Статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$; тест Манна–Уитни) по числу обострений БА, курсов антимикробных химиопрепаратов и госпитализаций за 1 год до и в течение 1 года после вакцинации при сравнении исходно и в конце исследования не выявлено (табл. 4).

В группе привитых вакциной "Превенар-13" без учета степени тяжести заболевания снизилось число обострений БА с 1 (1; 3) до 0 (0; 0) ($p < 0,001$; тест Уилкоксона). При вакцинации пациентов с БА вакциной "Пневмо-23" без учета степени тяжести заболевания число обострений БА также снизилось – с 2 (1; 4) до 0 (0; 1) ($p < 0,001$; тест Уилкоксона).

При вакцинации "Превенар-13" пациентов с БА статистически значимо снизилось число курсов антимикробных химиопрепаратов с 1 (0; 1,75) до 0 (0; 0) ($p < 0,001$; тест Уилкоксона), использование препарата "Пневмо-23" способствовало снижению данного показателя с 2 (1; 3) до 0 (0; 1) ($p < 0,01$; тест Уилкоксона). Частота госпитализаций в группе вакцинированных "Превенар-13" снизилась с 0 (0; 1) до 0 (0; 0) за 1 год после вакцинации ($p < 0,01$); среди привитых "Пневмо-23" данный показатель также достоверно уменьшился с 0 (0; 1) до 0 (0; 0) ($p < 0,01$). Выявлено преимущество использования конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов с БА по сравнению с полисахаридной ($p = 0,0163$; ТКФ) (табл. 5).

Таблица 4
Число обострений заболевания, курсов антимикробной химиотерапии и госпитализаций у пациентов с БА на протяжении 1 года до и 1 года после вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ-13 (n = 33) и ППВ-23 (n = 25); Me (Q1; Q3)

Число обострений БА в течение 12 мес.				Число курсов антимикробных химиопрепаратов в течение 12 мес.				Число госпитализаций в течение 12 мес.			
до вакцинации		после вакцинации		до вакцинации		после вакцинации		до вакцинации		после вакцинации	
ПКВ-13	ППВ-23	ПКВ-13	ППВ-23	ПКВ-13	ППВ-23	ПКВ-13	ППВ-23	ПКВ-13	ППВ-23	ПКВ-13	ППВ-23
1 (1; 3)	2 (1; 4)	0 (0; 0)**	0 (0; 1)**	1 (0; 1,75)	2 (1; 3)	0 (0; 0)**	0 (0; 1)*	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе (тест Уилкоксона); ** – $p < 0,001$ по сравнению с показателем до вакцинации в соответствующей группе (тест Уилкоксона).

Таблица 5
Анализ клинических исходов вакцинации по признаку "наличие обострения БА (без эффекта) – отсутствие обострения БА (положительный эффект)"

Группа исследования	Положительный эффект (отсутствие обострения БА), n	Без эффекта (обострение БА), n
Вакцинированные "Пневмо-23", n = 25	14	11
Вакцинированные "Превенар-13", n = 33	28	5

Примечание: $p = 0,0163$; ТКФ.

Заключение

Продемонстрирована клиническая эффективность (снижение числа обострений, курсов антибактериальных химиопрепаратов и госпитализаций) применения ППВ-23 и ПКВ-13 у пациентов с БА.

При наличии выбора введения ПКВ-13 или ППВ-23 у пациентов с БА предпочтительно применение конъюгированного вакцинного препарата.

Требуется дополнительное изучение и детальное сравнение не только клинической эффективности, но и микробиологического, иммунологического и других эффектов при использовании "Превенар-13" и "Пневмо-23" у пациентов с БА.

Данное исследование с небольшим размером выборки носит пилотный характер, требуется подтверждение полученных результатов у большего числа больных БА в рамках хорошо спланированных постмаркетинговых клинических исследований.

Литература

1. Лукачев И.В. Специфический IgG-, IgE-ответ и течение бронхиальной астмы у детей в процессе вакцинации препаратами "Пневмо-23" и "Акт-Хиб": Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
2. World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2008; 83: 373–384.
3. Чучалин А.Г. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых и пациентов групп риска: резолюция Междисциплинарного совета экспертов. *Пульмонология.* 2012; 6: 139–142.
4. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. Первые результаты применения 13-валентной конъюгирован-

ной пневмококковой вакцины у больных хронической бронхолегочной патологией: оценка безопасности и переносимости. *Российский аллергологический журнал.* 2013; 4: 18–23.

5. Global initiative for chronic obstructive lung disease. *National Institutes of Health.* 2011; 100.

Поступила 08.07.14
УДК 616.248-085.371

References

1. Lukachev I.V. Specific IgG and IgE Responses and Clinical Course of Child Asthma During Vaccination with "Pneumo-23" and "Akt-Khib" vaccines: Diss. Moscow; 2004 (in Russian).
2. World Health Organization. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2008; 83: 373–384.
3. Chuchalin A.G. Current approach to prevention of pneumococcal disease in adults and high-risk groups using vaccination: a resolution of Interdisciplinary Expert Council. *Pul'monologiya.* 2012; 6: 139–142 (in Russian).
4. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. Preliminary results of vaccination with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic bronchopulmonary disease: evaluation of safety and tolerability. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2013; 4: 18–23 (in Russian).
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *National Institutes of Health.* 2011; 100.

Received July 08, 2014
UDC 616.248-085.371

Информация об авторе

Протасов Андрей Дмитриевич – к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (927) 744-41-26; e-mail: crosss82@mail.ru

Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии в рутинной клинической практике: результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы

А.Г.Чучалин¹, А.С.Белевский¹, Я.В.Семко², Е.Н.Чуприна³, М.А.Карнаушкина⁴, И.В.Бердзенадзе⁵, Н.Е.Волкова⁶, Е.И.Чарикова⁷, Н.М.Кочеткова⁸, Е.Г.Шуганов⁹, Л.А.Кронина¹⁰, А.М.Матишева¹¹

- 1 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32;
 2 – ГБУЗ "Городская поликлиника № 130" Департамента здравоохранения г. Москвы: 111555, Москва, ул. Молоотовых, 7А;
 3 – ГБУЗ "Городская поликлиника № 4" Департамента здравоохранения г. Москвы: 125481, Москва, ул. Планерная, 16;
 4 – ФБУЗ "Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России", филиал № 2: 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 43;
 5 – ГБУЗ "Диагностический центр № 3" Департамента здравоохранения г. Москвы: 109444, Москва, ул. Сормовская, 9;
 6 – ГБУЗ "Диагностический центр № 5" Департамента здравоохранения г. Москвы: 127572, Москва, ул. Абрамцевская, 16;
 7 – ГБУЗ "Городская поликлиника № 180" Департамента здравоохранения г. Москвы: 123592, Москва, ул. Кулакова, 23;
 8 – ГБУЗ "Городская поликлиника № 187" Департамента здравоохранения г. Москвы: 111033, Москва, Таможенный пр-д, 3;
 9 – ГБУЗ "Клинико-диагностический центр № 4" Департамента здравоохранения г. Москвы: 121609, Москва, ул. Крылатские холмы, 3;
 10 – МБУЗ "Домодедовская центральная городская больница" "Городская детская поликлиника" Филиал № 1: 142000, Московская обл., Домодедово, ул. Дачная, 25;
 11 – ГБУЗ "Городская поликлиника № 131" Департамента здравоохранения г. Москвы: 121108, Москва, ул. Кастанаевская, 47

Резюме

С целью изучения эффективности и безопасности препарата джозамицин при лечении пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией (ВП) в рутинной клинической практике реализована неинтервенционная проспективная многоцентровая наблюдательная программа. Пациентам ($n = 104$) с рентгенологически подтвержденным диагнозом ВП в качестве антибактериального препарата назначался джозамицин (Вильпрафен® Солютаб®, таблетки диспергируемые 1 000 мг). По данным оценки клинической эффективности терапии у 95,6 % пациентов отмечалось полное выздоровление, у 3,3 % – клинически значимое улучшение, отсутствие эффекта от проводимой терапии – лишь в 1 (1,1 %) случае. При контрольном рентгенологическом обследовании отрицательной динамики не выявлено ни у одного пациента. По результатам наблюдательной программы при лечении пациентов с нетяжелой ВП в амбулаторных условиях показаны высокая эффективность (> 95 %) и хороший профиль безопасности препарата.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, джозамицин, диспергируемые таблетки, Вильпрафен® Солютаб®, рутинная клиническая практика, антибиотикотерапия.

Efficacy and safety of josamycin in patients with non-severe community-acquired pneumonia in routine clinical practice: results of a prospective multicenter observational program

A.G.Chuchalin¹, A.S.Belevskiy¹, Ya.V.Semko², E.N.Chuprina³, M.A.Karnaushkina⁴, I.V.Berdzenadze⁵, N.E.Volkova⁶, E.I.Charikova⁷, N.M.Kochetkova⁸, E.G.Shuganov⁹, L.A.Kronina¹⁰, A.M.Matisheva¹¹

- 1 – Federal institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Moscow, Russia;
 2 – State Institution "The City Outpatient Clinic N130", Moscow Healthcare Department; Moscow, Russia;
 3 – State Institution "The City Outpatient Clinic N4", Moscow Healthcare Department; Moscow, Russia;
 4 – Federal Institution "Therapeutic and Rehabilitational Center of the Ministry of Economic Development and Trade, branch N2; Moscow, Russia;
 5 – State Institution "The Diagnostic Center N3", Moscow Healthcare Department; Moscow, Russia;
 6 – State Institution "The Diagnostic Center N5", Moscow Healthcare Department; Moscow, Russia;
 7 – State Institution "The City Outpatient Clinic N180", Moscow Healthcare Department; Moscow, Russia;
 8 – State Institution "The City Outpatient Clinic N187", Moscow Healthcare Department; Moscow, Russia;
 9 – State Institution "The Clinical and Diagnostic Center N4", Moscow Healthcare Department; Moscow, Russia;
 10 – Municipal Institution "Domodedovo Central City Hospital" and "The City Pediatric Outpatient Clinic, branch N1"; Domodedovo, Moscow region, Russia;
 11 – State Institution "The City Outpatient Clinic N131", Moscow Healthcare Department; Moscow, Russia

Summary

Aim. A goal of this non-interventional prospective multicenter observational program was to evaluate efficacy and safety of josamycin in patients with non-severe community-acquired pneumonia (CAP) in routine clinical practice. **Methods.** Patients ($n = 104$) with radiological signs of pneumonia were treated with josamycin (Wilprafen® Solutab®, dispersible tablets 1 000 mg). Complete resolution of CAP was achieved in 95.6 % of patients, a clinically significant improvement was seen in 3.3 % of patients and a lack of effect was seen in 1 (1.1 %) patient. Radiological follow-up did not reveal worsening in any patients. **The results** of this study have demonstrated that josamycin was highly effective (> 95 %) and had a good safety profile in outpatients with non-severe CAP.

Key words: community-acquired pneumonia, josamycin, dispersible tablets, Wilprafen® Solutab®, routine clinical practice, antibacterial therapy.

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее распространенным заболеваниям и считается одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. По приблизительным статистическим подсчетам заболеваемость ВП в Российской Федерации достигает 14–15 %, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн [1, 2]. При этом при нетяжелом течении ВП и своевременном начале рациональной антибиотикотерапии возможно амбулаторное лечение пациентов с существенным уменьшением (приблизительно в 20 раз) расходов на лечение за счет сокращения количества госпитализаций и сроков нетрудоспособности [3].

Согласно рекомендациям Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, при рутинной микробиологической диагностике в амбулаторных условиях не оказывается существенного влияния на выбор антимикробного препарата, и ее проведение необязательно (категория доказательности В). Выбор стратегии эмпирического назначения антибактериальных средств в амбулаторных условиях в первую очередь основывается на наличии или отсутствии сопутствующих заболеваний и предшествующей антибактериальной терапии. Больным без сопутствующих заболеваний, не принимавшим в последние 3 мес. антимикробных препаратов, рекомендован пероральный прием амоксицилина или макролидов, а у пациентов с сопутствующими заболеваниями или принимавших в последние 3 мес. (внутри) антимикробные препараты следует рассмотреть целесообразность сочетанного приема аминопенициллина / ингибитора β -лактамаз с макролидом или новым фторхинолоном [1, 4–6].

На сегодняшний день одним из наиболее перспективных препаратов из группы макролидов считается джозамицин, обладающий высокой активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *S. pyogenes* (в т. ч. ряда штаммов, устойчивых к эритро-, кларитро-, рокситро- и азитромицину), а также атипичных микроорганизмов (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*) [6–8]. Согласно последним данным, в Российской Федерации, к сожалению, отмечается неуклонный рост уровня резистентности основного возбудителя инфекций дыхательных путей – пневмококка – к макролидам в целом. Однако наибольшее значение данного показателя выявлено по отношению к 14- и 15-членным представителям данной группы антибактериальных препаратов (азитромицин и кларитромицин)

и достигает таких значений, когда использование данных препаратов (наиболее часто применяемых в амбулаторных условиях) эмпирически становится нерациональным. В то же время это пока не касается 16-членных представителей макролидов, поэтому джозамицин может рутинно использоваться при лечении инфекций дыхательных путей при оказании амбулаторно-поликлинической помощи [9]. Известно, что препарат обладает хорошими фармакокинетическими свойствами, проявляющимися в виде тропности к фагоцитирующим клеткам – макрофагам, фибробластам, полиморфно-ядерным гранулоцитам, с которыми джозамицин транспортируется в очаг воспаления, создавая там эффективный уровень концентрации [10].

В ряду оральных форм антибактериальных препаратов заслуженную популярность завоевала форма джозамицина в виде диспергируемых таблеток – Вильпрафен® Солютаб®. Особенностью данной формы является заключение активного вещества в микрогранулы, защищающие его от неблагоприятного воздействия агрессивных компонентов желудочного сока. При этом абсорбция действующего вещества происходит в щелочной среде двенадцатиперстной кишки и верхнего отдела тощей кишки, что гарантирует стабильную биодоступность препарата при пероральном приеме и практически обеспечивает "инъекционную эффективность" в таблетированной форме [11–13]. Указанными уникальными свойствами данной формы – диспергируемой таблетки, наряду с другими достоинствами джозамицина (создание высоких концентраций в бронхолегочной ткани, низкая частота лекарственных взаимодействий, а также хороший профиль безопасности и эффективность), проверенными 30-летним опытом, определяются преимущества его применения при ВП, особенно у амбулаторных пациентов [14].

Целью данного исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения джозамицина в рутинной клинической практике у пациентов с ВП легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы

В период с января по июнь 2014 г. на базе 10 амбулаторных лечебных учреждений (Москва) была проведена неинтервенционная проспективная многоцентровая наблюдательная программа, в которую после подписания информированного согласия были включены пациенты с ВП ($n = 104$; средний воз-

раст – $46,8 \pm 13,5$ года). Легкая степень ВП установлена у 84 (80,8 %) больных, средняя – у 20 (19,2 %). Клинический диагноз был подтвержден результатами рентгенографии органов грудной клетки, после чего пациенту рекомендован прием джозамицина в форме диспергируемых таблеток 1 000 мг. В соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению препарата продолжительность лечения джозамицином составляет от 5 до 21 дня в зависимости от характера и тяжести инфекции [8]. Как указано в Национальном клиническом обзоре по диагностике, лечению и профилактике ВП, средняя длительность терапии составляет 7 дней [1]. Критериями исключения из программы являлись: невозможность приема препарата внутрь; наличие противопоказаний к применению джозамицина в соответствии с утвержденной инструкцией о медицинском применении препарата; беременность; участие в других клинических исследованиях. При сборе данных для реализации программы предусматривалось 3 визита в клинику: визит включения в исследование и начала терапии (1-й), визит завершения лечения (2-й) и визит последующего наблюдения через 7 ± 2 дня после завершения терапии (3-й). В рамках данной наблюдательной программы проводились диагностические и лечебные процедуры, входящие в обычную клиническую практику при ведении пациентов с ВП.

Ко всем регистрируемым показателям применялась описательная статистика, включая частоту и проценты для качественных показателей, минимальное и максимальное значения, среднее арифметическое и стандартное отклонение (*SD*) для количественных показателей. Статистический анализ выполнялся в системе SAS (программный пакет *SAS Institute*, США, версия 8.02 для *Windows XP*).

Результаты и обсуждение

У всех пациентов перед включением в исследование клинически и рентгенологически был верифицирован диагноз ВП легкой или средней степени тяжести. При выполнявшемся по показаниям микробиологическом исследовании у 38 (36,5 %) больных выявлен характерный бактериальный возбудитель ВП в образцах мокроты. При этом у 33 (86,8 %) пациентов был обнаружен только 1 возбудитель (в порядке убывания частоты обнаружения: пневмококк, *Mycoplasma pneumoniae*, гемофильная палочка и др.), а у 5 (13,2 %) – сочетание нескольких возбудителей (чаще всего пневмококка и гемофильной палочки). Подробный этиологический спектр возбудителей ВП продемонстрирован на рис. 1.

Несмотря на то, что по данным анамнеза, у 16,4 % пациентов в течение 1 мес. до включения в исследование был установлен эпизод антибиотикотерапии (пенициллины, макролиды или цефалоспорины; длительность в среднем – 5–6 дней), обнаруженные в образцах мокроты штаммы микроорганизмов в 100 % случаев не проявили антибиотикорезистентности к перечисленным препаратам.

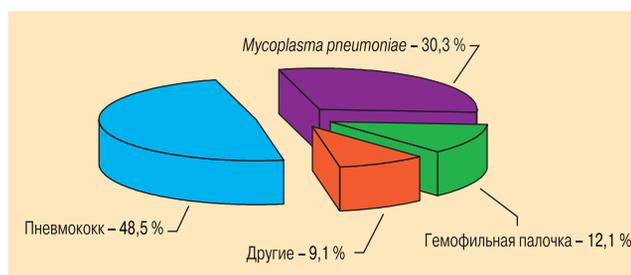


Рис. 1. Оценка частоты выявления определенного типа возбудителя ВП в мокроте пациентов с моноинфекцией

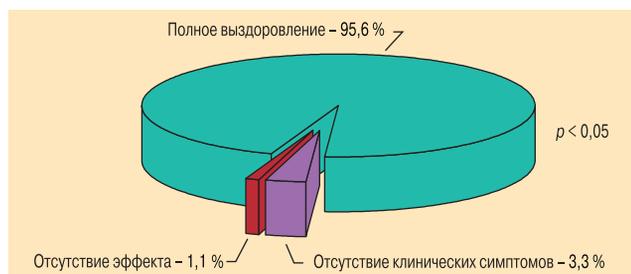


Рис. 2. Оценка клинической эффективности терапии ВП джозамицином в рамках 2-го визита ($n = 90$)

Оценка эффективности проводимой терапии джозамицином производилась на основании анализа результатов анкетирования врачей-исследователей и изучения динамики показателей клинической и рентгенографической симптоматики ВП.

Согласно данным общей оценки клинического ответа, по окончании курса терапии джозамицином ($n = 90$) полное выздоровление пациентов наступило в 86 (95,6 %) случаях, разрешение клинических симптомов – в 3 (3,3 %) случаях, отсутствие эффекта проводимой терапии выявлено только в 1 (1,1 %) случае, в котором потребовалась замена антибактериального препарата (рис. 2). При анализе клинического ответа на исследуемую терапию в зависимости от возраста, а также от возбудителя ВП показано, что выздоровление зафиксировано в большинстве случаев, вне зависимости от возрастных особенностей и выявленного возбудителя ВП.

По результатам оценки рентгенологического обследования пациентов, проведенного в конце терапевтического курса, отрицательной динамики не выявлено ни у одного пациента, что позволяет сделать вывод о благоприятном профиле эффективности исследуемой терапии препаратом джозамицин.

Наряду с рентгенологическими данными, доказательством высокой эффективности проводимого лечения служила достоверная положительная динамика клинико-лабораторных показателей (см. таблицу; рис. 3, 4).

У 86 из 87 пациентов ко 2-му визиту отмечены нормализация температуры тела и полное устранение интоксикационного синдрома. По результатам контрольного лабораторного обследования по завершении антибактериальной терапии джозамицином выявлено достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня лейкоцитов (у 60 % – полное устранение лейкоцитоза) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Помимо высокой эффективности, отмечена хорошая переносимость джозамицина. Так, в 78 (84,8 %) случаев лечение переносилось очень хорошо, в 12 (13 %) – удовлетворительно. В ходе исследования было зафиксировано 2 нежелательных явления в виде легкой тошноты, связь с приемом препарата была расценена как возможная. Отмены препарата и назначения дополнительной лекарственной терапии не потребовалось.

Помимо показателей безопасности и эффективности терапии, большое значение имеет удобство приема лекарственного средства, которое влияет на приверженность проводимой терапии. Комплаентность к приему джозамицина в форме диспергируемой таблетки на протяжении данного исследования составила 100 %.

Важнейшим шагом при ВП после постановки диагноза является выбор наиболее подходящего с точки зрения эффективности и безопасности антибактериального препарата, который практически всегда назначается эмпирически, особенно в амбулаторных условиях. В связи с этим проведение подобных неинтервенционных проспективных многоцентровых наблюдательных программ имеет большое значение при мониторинге эффективности медикаментозной терапии в рутинной клинической практике.

Основными факторами, определяющими клиническую эффективность антибактериальных препаратов, являются спектр их действия, фармакокинетические свойства и уровень резистентности возбудителей. Выявленные в данном исследовании возбудители и их сочетание соответствуют ранее представленным описаниям этиологической структуры ВП в Москве [1, 7].

Таблица

Динамика клинко-лабораторных показателей

Показатель*	1-й визит	2-й визит
ЧСС в минуту, $M \pm m$	83,9 ± 8,0	72,0 ± 6,2
ЧДД ≥ 20 в минуту, n	34	11
Температура ≥ 37,5 °C, n	87	1

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; * – $p < 0,05$.

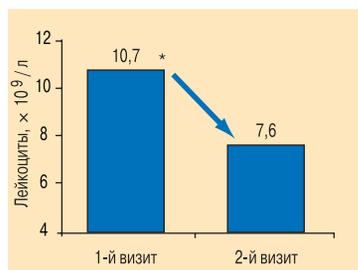


Рис. 3. Динамика среднего значения уровня лейкоцитов в крови после курса антибактериальной терапии джозамицином; * – $p < 0,05$

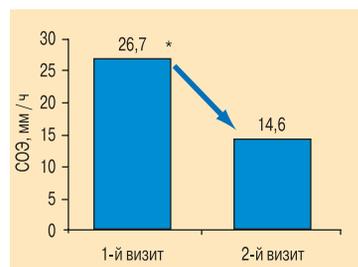


Рис. 4. Динамика среднего значения показателя СО₂ после курса антибактериальной терапии джозамицином; * – $p < 0,05$

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение джозамицина в качестве эмпирической терапии ВП способствует выздоровлению в подавляющем большинстве случаев благодаря эффективной эрадикации возбудителя. Подобная высокая эффективность обусловлена 2 важными факторами: с одной стороны, в сравнении с 14-, 15-членными макролидами, для джозамицина характерен меньший уровень резистентности наиболее частого возбудителя – *S. pneumoniae*, высокая активность по отношению к атипичной флоре, а также значительно менее выраженная способность индуцировать антибиотикорезистентность; с другой стороны, уникальной лекарственной формой джозамицина (диспергируемая таблетка) определяется стабильная биодоступность препарата при пероральном приеме, когда в тканях быстро создаются высокие концентрации, необходимые для эрадикации возбудителей ВП. Сохранение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам имеет огромное социально-экономическое значение, т. к. улучшаются прогнозы здоровья и жизни населения, снижаются экономические затраты на оказание медицинской помощи.

Расширяющаяся доказательная база клинической эффективности на фоне сохраняющегося уровня микробиологической активности джозамицина (в отличие от 14- и 15-членных макролидов) и более чем 30-летний опыт применения позволяют рассматривать его в качестве надежного и безопасного препарата 1-й линии при терапии ВП нетяжелого течения [15–17].

Заключение

На основании результатов наблюдательной программы, проведенной в амбулаторно-поликлинических учреждениях Москвы, сделано заключение, что применение препарата Вильпрафен® Солютаб®, таблетки диспергируемые 1 000 мг ("Астеллас Фарма Юроп Б.В.", Нидерланды) высокоэффективно (> 95 %) при лечении пациентов с диагностированной нетяжелой ВП в амбулаторных условиях. Продемонстрирован благоприятный профиль переносимости и безопасности джозамицина, а нежелательные явления, связанные с его приемом, соответствовали имеющимся сведениям о безопасности препарата и в настоящем исследовании являлись ожидаемыми.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: *Пособие для врачей. Москва; 2010.*
2. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. *Пульмонология. 2012; 3: 5–16.*
3. Лешенко И.В. Макролиды и внебольничная пневмония. Право выбора за врачом. *Практическая пульмонология. 2014; 1: 15–21.*
4. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых. *Consilium Medicum. 2007; 9 (3): 516.*
5. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients

- with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (4): e56–93.
6. Прохорович Е.А. Внебольничная пневмония. *Медицинский совет.* 2012; 1: 12–19.
 7. Карагодина Ю.Я., Захарова Н.К., Холод О.Л. и др. Безопасность и эффективность новой формы джозамицина при инфекциях дыхательных путей у взрослых: Результаты проспективного наблюдательного исследования. *Пульмонология.* 2009; 5: 98–106.
 8. Белоусов Ю.Б., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии: Результаты многоцентрового клинического исследования. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2007; 9 (1): 48–56.
 9. Malhotra-Kumar S., Lammens C., Coenen S. et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2007; 369 (9560): 482–490.
 10. Сидоренко С.В., Волкова М.О., Калиногорская О.С. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae*: клиническое значение и тенденции распространения. *Вестник практического врача.* 2014; 2 (3): 9–15.
 11. Rollins D., Good J. Jr, Martin R. The role of atypical infections and macrolide therapy in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2 (5): 511–517.
 12. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. *Справочник поликлинического врача.* 2014; 6: 4–6.
 13. Таточенко В.К. Джозамицин в педиатрической практике. *Педиатрия.* 2011; 90 (5): 124–128.
 14. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: *Российские практические рекомендации.* Москва: Престо принт; 2014.
 15. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен® Солютаб® (Wilprafen® Solutab®). Регистрационный номер препарата: ЛС-001632-020811.
 16. Lovmar M., Vimberg V., Lukk E. et al. Cis-acting resistance peptides reveal dual ribosome inhibitory action of the macrolide josamycin. *Biochimie.* 2009; 91 (8): 989–995.
 17. Zhao Z., Jin L., Xu Y. et al. Synthesis and antibacterial activity of a series of novel 9-O-acetyl- 4'-substituted 16-membered macrolides derived from josamycin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014; 24 (2): 480–484.
 8. Belousov Yu.B., Sinopal'nikov A.I., Yakovlev S.V. et al. efficacy and safety of josamycin in patients with non-severe community-acquired pneumonia. Results if a multicenter clinical trial. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2007; 9 (1): 48–56 (in Russian).
 9. Malhotra-Kumar S., Lammens C., Coenen S. et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2007; 369 (9560): 482–490.
 10. Sidorenko S.V., Volkova M.O., Kalinogorskaya O.S. et al. Anti-bacterial resistance of *Streptococcus pneumoniae*: clinical significance and a tendency to spread. *Vestnik prakticheskogo vracha.* 2014; 2 (3): 9–15 (in Russian).
 11. Rollins D., Good J. Jr, Martin R. The role of atypical infections and macrolide therapy in patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2 (5): 511–517.
 12. Yakovlev S.V., Dovgan' E.V. Aspects of antibacterial efficacy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2014; 6: 4–6 (in Russian).
 13. Tatochenko V.K. Josamycin in pediatrics. *Pediatriya.* 2011; 90 (5): 124–128 (in Russian).
 14. Yakovlev S.V., Rafal'skiy V.V., Sidorenko S.V. et al. Strategy of Rational Antibacterial Therapy in Outpatients: *Russian Practical Guidelines.* Moscow: Presto print; 2014 (in Russian).
 15. A leaflet on Wilprafen® Solutab®. Drug registration number is LS-001632-020811 (in Russian).
 16. Lovmar M., Vimberg V., Lukk E. et al. Cis-acting resistance peptides reveal dual ribosome inhibitory action of the macrolide josamycin. *Biochimie.* 2009; 91 (8): 989–995.
 17. Zhao Z., Jin L., Xu Y. et al. Synthesis and antibacterial activity of a series of novel 9-O-acetyl- 4'-substituted 16-membered macrolides derived from josamycin. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014; 24 (2): 480–484.

Received November 13, 2014
UDC 616.24-002-085.33

Информация об авторах

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФУВ "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова", главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Семко Яна Владимировна – врач-пульмонолог ГБУЗ "Городская поликлиника № 130" ДЗ г. Москвы; тел.: (916) 552-08-27, e-mail: semko27@inbox.ru

Чуприна Елена Николаевна – врач-пульмонолог ГБУЗ "Городская поликлиника № 4" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (905) 536-58-94; e-mail: elena.chuprina75@mail.ru

Карнаушкина Мария Александровна – к. м. н., врач-пульмонолог ФБУЗ "Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России", Филиал № 2; тел.: (916) 200-93-74; e-mail: kar3745@yandex.ru

Бердзендзе Инга Важаевна – врач-пульмонолог ГБУЗ "Диагностический центр № 3" ДЗ г. Москвы; тел.: (903) 737-47-39; e-mail: inga_berdzenadze@mail.ru

Волкова Наталья Евгеньевна – врач-пульмонолог ГБУЗ "Диагностический центр № 5" ДЗ г. Москвы; тел.: (903) 170-60-23; e-mail: volna2003@list.ru

Чарикова Елена Ивановна – к. м. н., врач-пульмонолог ГБУЗ "Городская поликлиника № 180" ДЗ г. Москвы; тел.: (916) 922-31-45; e-mail: charikova.elena@rambler.ru

Кочеткова Наталья Михайловна – врач-пульмонолог ГБУЗ "Городская поликлиника-1980" ДЗ г. Москвы; тел.: (985) 198-58-66; e-mail: natalia-kochetkova-1980@mail.ru

Шуганов Евгений Георгиевич – д. м. н., профессор кафедры терапии ФУВ Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф.Владимирского, врач-пульмонолог ГБУЗ "Клинико-диагностический центр № 4" ДЗ г. Москвы; тел.: (909) 988-34-55; e-mail: shuganov.evgeny@yandex.ru

Кронева Людмила Анатольевна – к. м. н., врач-пульмонолог МБУЗ "Домодедовская центральная городская больница" "Городская детская поликлиника филиал № 1"; тел.: (916) 296-80-05; e-mail: docent.pulm@yandex.ru

Матишева Адиль Мухамедовна – врач-пульмонолог ГБУЗ "Городская поликлиника № 131" ДЗ г. Москвы; тел.: (925) 022-25-93; e-mail: matisheva.adilya@mail.ru

Поступила 13.11.14
УДК 616.24-002-085.33

References

1. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Community-acquired pneumonia in adults. *Practical guidelines on diagnosis, treatment and prevention.* Moscow; 2010 (in Russian).
2. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Son I.M. General results of specialized medical aid for patients with pulmonary disease in Russian Federation in 2004–2010. *Pul'monologiya.* 2012; 3: 5–16 (in Russian).
3. Leshchenko I.V. Macrolides and community-acquired pneumonia. A physician gets a choice. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; 1: 15–21 (in Russian).
4. Sinopal'nikov A.I. Community-acquired pneumonia in adults. *Consilium Medicum.* 2007; 9 (3): 516 (in Russian).
5. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (4): e56–93.
6. Prokhorovich E.A. Community-acquired pneumonia. *Meditsinskiy sovet.* 2012; 1: 12–19 (in Russian).
7. Karagodina Yu.Ya., Zakharova N.K., Kholod O.L. et al. Safety and efficacy of novel formulation of josamycin in adult patients with respiratory infection: Results of a prospective observational study. *Pul'monologiya.* 2009; 5: 98–106 (in Russian).

Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста

А.С.Левина^{1,2}, И.В.Бабаченко^{1,2}, Е.В.Шарипова¹, О.М.Ибрагимова¹, А.С.Кветная¹, О.С.Калиногорская¹,
Е.А.Мурина¹, В.В.Гостев¹

1 – ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России: 195022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9;

2 – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Резюме

Представлены результаты этиологической диагностики у детей ($n = 145$) в возрасте от 1 мес. до 17 лет, получавших лечение в клинике ФГБУ "Научно-исследовательский институт детских инфекций" ФМБА России по поводу респираторной инфекции, осложненной развитием внебольничной пневмонии (ВП) средней степени тяжести. Для определения бактериальных агентов, возбудителей респираторного хламидиоза и микоплазмоза, острых респираторных вирусных инфекций, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека 6-го типа использовались бактериологические, серологические и молекулярно-биологические методы. Показана доминирующая роль вирусных возбудителей в формировании ВП у детей до 4 лет, главным образом респираторно-синцитиального вируса и ЦМВ, а также возбудителей респираторного микоплазмоза и хламидиоза – у детей школьного возраста.

Ключевые слова: дети, внебольничная пневмония, этиология.

Etiological age-related description of community-acquired pneumonia in children

A.S.Levina^{1,2}, I.V.Babachenko^{1,2}, E.V.Sharipova¹, O.M.Ibragimova¹, A.S.Kvetnaya¹, O.S.Kalinogorskaya¹,
E.A.Murina¹, V.V.Gostev¹

1 – Federal Institute of Childhood Infections; Saint-Petersburg, Russia;

2 – Saint-Petersburg State Medical Pediatric University, Healthcare Ministry of Russia; Saint-Petersburg, Russia

Summary

Aim. The study was aimed at investigation of etiology of community-acquired pneumonia (CAP) in children in relation to age. **Methods.** *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, respiratory viruses, Epstein–Barr virus, cytomegalovirus and human herpes virus type 6 were searched using bacteriological, serological and molecular methods. **Results.** We examined 145 hospitalized children aged 1 month to 17 years with respiratory infection complicated by moderate CAP. Viruses were detected in 62 % of children under 4 years old, in 43 % of children of 4 to 7 years old and in 17 % of school-age children. A rate of mixed viral-bacterial CAP decreased with aging and was found in 30 % of children under 4 years old and in 4 % of school-age children. **Conclusion.** Viral infection, mainly respiratory syncytial virus and cytomegalovirus, prevailed in the etiology of CAP in children under 4 years; *C. pneumoniae* and *M. pneumoniae* prevailed in school-age children.

Key words: children, community-acquired pneumonia, etiology.

Первой по значимости причиной смерти среди детей является пневмония – ежегодно она уносит жизни 1,8 млн детей в возрасте до 5 лет, > 98 % из которых проживают в развивающихся странах [1]. Пневмония является одним из распространенных заболеваний органов дыхания и по-прежнему остается в числе лидирующих причин смерти от инфекционных заболеваний в развитых странах [2, 3].

В настоящее время термин "пневмония" означает острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое при наличии синдрома дыхательных расстройств и / или физикальных данных, очаговых или инфильтративных изменениях на рентгенограмме [4]. При определении внебольничной пневмонии (ВП) преимущественно указывается бактериальная этиология заболевания [5–7].

Данные отечественной и зарубежной литературы об этиологии пневмоний у детей весьма противоречивы. У детей в возрасте 6 мес. – 5 лет в основном отмечается доминирующая роль бактериальных возбудителей в этиологии ВП, в первую очередь пневмококка (в 70–90 % случаев) [5, 8]. *Haemophilus influenzae* типа В выявляются реже (до 10 %). Атипичные пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, наблюдаются у 15 % больных, а *Chlamydia pneumoniae* – у 3–7 % [5]. Несмотря на частое выделение респираторных вирусов при ВП у детей, считается, что вирус выступает как фактор, способствующий инфицированию нижних дыхательных путей бактериальной флорой. У детей старше 5 лет пневмококковые пневмонии составляют 35–40 % случаев, атипичные пневмонии, вызванные *M. pneumoniae*

и *S. pneumoniae*, – 23–44 и 15–30 % соответственно. *H. influenzae* типа В практически не выявляется, в редких случаях ВП вызывается пиогенным стрептококком [5].

В некоторых исследованиях указывается на преобладающее значение респираторных вирусов в этиологии пневмонии у детей дошкольного возраста [9, 10, 13]. Среди респираторных вирусов, способных стать причиной пневмонии, наибольшее значение имеют респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и вирус парагриппа 1-го и 3-го типов, менее значимы вирусы гриппа А и В и аденовирусы. Описаны пневмонии, обусловленные вирусами кори, краснухи, ветряной оспы [9]. По данным С.С.Ким и соавт. (2012), среди выделенных от больных среднетяжелой ВП вирусов преобладают РСВ (27 %) и риновирус (20 %), реже обнаруживаются метапневмовирус и вирус гриппа А (по 13 % соответственно) [10].

По данным зарубежной литературы, *Streptococcus pneumoniae* является наиболее частым этиологическим агентом ВП у детей в возрасте 1–4 мес., реже встречается *H. influenzae* типа В, *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus*. У детей старше 4 мес. ВП вызывается вирусами, чаще всего РСВ. *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* – частая причина ВП у детей школьного возраста и взрослых. Смешанная инфекция имеет место в 25–40 % случаев ВП, наиболее часто встречается комбинация *S. pneumoniae* с РСВ или *M. pneumoniae* [11, 12].

По данным J. A. Marx et al. (2013), вирусные агенты являются возбудителями 60–90 % случаев ВП у детей, смешанная вирусно-бактериальная этиология пневмонии имеет место в 1/3 случаев. *Bordetella pertussis* при пневмониях встречается обычно у детей до 1 года, но может иметь место и у детей более старшего возраста и взрослых [13].

По данным американских врачей, вирусная этиология ВП у детей до 5 лет, госпитализированных в стационар, встречается в 45 % случаев. В отличие от бронхоолита, наиболее часто диагностируемого у детей на 1-м году жизни, вирусные пневмонии чаще всего имеют место у детей 2–3 лет [14].

Целью исследования явилось определение этиологической структуры ВП у детей в зависимости от возраста.

Материалы и методы

Под наблюдением находились дети ($n = 145$) в возрасте от 1 мес. до 17 лет, получавшие лечение в клинике ФГБУ "Научно-исследовательский институт детских инфекций" ("НИИДИ") ФМБА России по поводу респираторной инфекции, осложненной развитием ВП средней степени тяжести. Дети поступали в среднем в течение $8,5 \pm 1,1$ дня острого респираторного заболевания; до заболевания 79,7 % из них посещали детское учреждение. У 53 из 143 больных до госпитализации отмечались повторные респираторные заболевания (в среднем $3,2 \pm 0,2$ эпизода в течение $4,4 \pm 0,3$ мес.). Дети госпитализировались в полубоксированное отделение; 5 (3,5 %)

пациентов госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии, где получали лечение в течение $3,7 \pm 0,4$ суток, после чего были переведены в отделение респираторных инфекций.

Этиологическая диагностика проводилась следующими методами: микробиологические исследования ларинготрахеального смыва методом микроскопии и полуколичественным бактериологическим методом с последующей идентификацией выделенных культур микроорганизма и определением их чувствительности к антибиотикам; серологический – определение иммуноглобулина (Ig) М и G к *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* методом иммуноферментного анализа (ИФА); молекулярно-биологический – определение нуклеиновых кислот возбудителей острого респираторного заболевания (ОРВИ) (грипп, парагрипп, аденовирус, РСВ, рино-, метапневмо-, бока-, коронавируса), *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в мазках из верхних дыхательных путей с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Рентгенологическое исследование и забор материала для бактериологического и молекулярно-биологического исследования на ОРВИ, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* проводилось в 1-е сутки (у 83,9 % пациентов) после поступления в стационар или на 2-е сутки (у 16,1 %).

У больных ($n = 53$) с затяжным и / или рецидивирующим течением респираторного заболевания, осложненного пневмонией, в крови определялись ДНК вирусов Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) с использованием ПЦР, а также IgM и G – с помощью ИФА. Обследование детей с частыми и затяжными респираторными инфекциями в анамнезе на ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 проводилось в 1-е сутки после поступления в 43,4 % случаев; на 2-е – в 15,1 %; на 6–10-е – в 41,5 % случаев.

Детям с клинической картиной коклюша ($n = 3$) методом ПЦР проводилось исследование мазков на *B. pertussis* с задней стенки глотки. У пациентов ($n = 7$) с подозрением на энтеровирусную инфекцию определялся антиген энтеровируса в крови методом модифицированной реакции связывания комплекта.

Статистическая обработка материала проводилась в программе *Statistica 5,0* с использованием критерия Стьюдента (*t-test*).

Результаты и обсуждение

Среди пациентов, получавших лечение в стационаре по поводу респираторной инфекции, осложненной развитием ВП средней степени тяжести, преобладали дети (62,1 %) в возрасте от 1 года до 4 лет, пациенты в возрасте до 1 года составили 7,6 %, старше 7 лет – 15,8 %.

Распределение детей с ВП по возрасту представлено в таблице.

В зависимости от результатов рентгенологического исследования в 21,0 % случаев диагностированы моноsegmentарные пневмонии (с поражением нижней доли – у 14,0 %, средней – у 4,2 % и верхней –

Таблица
Распределение детей с ВП по возрасту

Возраст, годы	≤ 1	1-2	2-3	3-4	4-7	>7
n (%)	11 (7,6)	30 (20,7)	27 (18,6)	33 (22,8)	21 (14,5)	23 (15,8)

у 2,8 % больных) и полисегментарные пневмонии (79,0 %; из них долевые – у 27,3 %; верхнедолевые – у 4,2 %; среднедолевые – у 19,6 %; субдолевые с поражением нижней доли – у 3,5 % детей). Чаще наблюдались правосторонние пневмонии (69,2 %), левосторонние – в 24,5 % и 2-сторонние – в 6,3 % случаев. Осложнения в виде реактивного плеврита наблюдались у 10,5 % детей (парапневмонический – у 6,3 %; метапневмонический – у 4,2 %) и развития ателектаза – у 13,3 % пациентов.

Возбудители ОРВИ были выявлены у 53 % обследованных. Наиболее часто выявлялись РСВ (30 %) и вирус гриппа (13 %) (рис. 1).

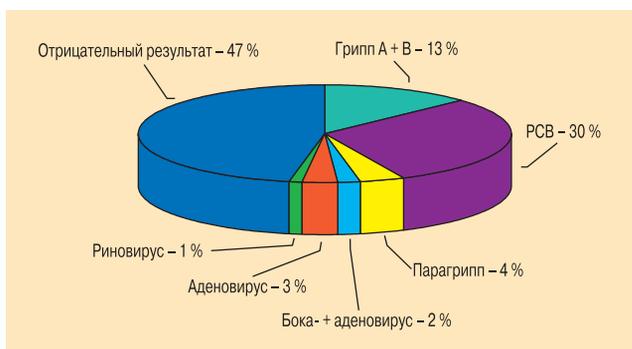


Рис. 1. Результаты молекулярно-биологического исследования материала, взятого из ротоглотки детей, больных ВП, на возбудители ОРВИ

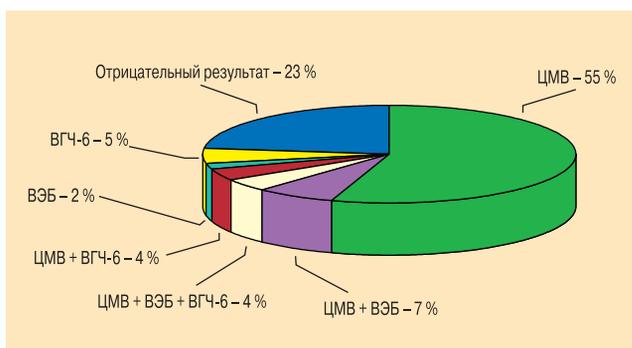


Рис. 2. Частота выявления маркеров активной инфекции ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 (IgM, ДНК в крови) у детей с затяжным или рецидивирующим течением респираторного заболевания, осложненного развитием пневмонии

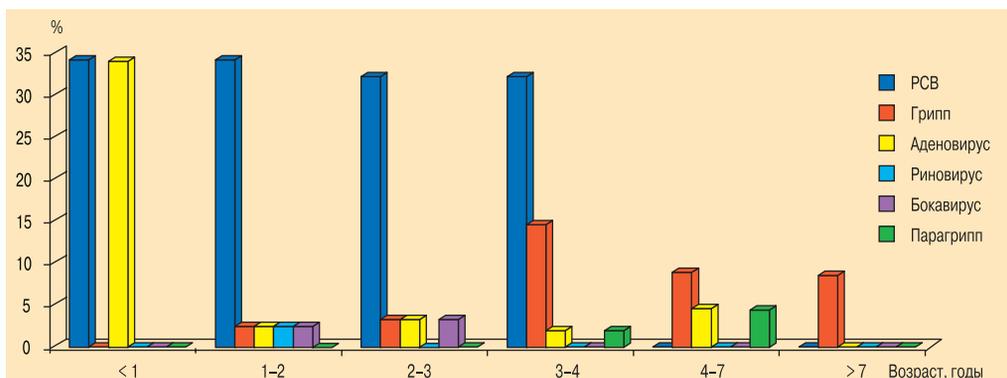


Рис. 3. Частота выделения нуклеиновых кислот респираторных вирусов из верхних дыхательных путей методом ПЦР у детей с ВП в зависимости от возраста

Маркеры активной герпес-вирусной инфекции у детей ($n = 53$) с затяжным и / или рецидивирующим течением респираторного заболевания, осложненного пневмонией, выявлялись в 77 % случаев. Чаще диагностировался ЦМВ (70 %, причем 15 % из них – в ассоциации с ВЭБ и / или ВГЧ-6), значительно реже выявлялись маркеры активной инфекции ВЭБ – у 17 % обследованных, ВГЧ-6 – у 13 % (рис. 2).

При культуральном исследовании ларинготрахеального аспирата в 69 % случаев не были верифицированы патогенные микроорганизмы, что связано с забором материала на фоне начатой в течение 1–2 суток (67,8 %), а подчас и длительной, начатой амбулаторно антибактериальной терапии. До поступления в стационар 32,2 % детей получали антибактериальный препарат в течение $2,8 \pm 0,6$ дня (11,2 % – амоксициллин; 7,7 % – амоксициллин / клавуланат; 3,5 % – азитромицин; 2,1 % – рокситромицин; 4,2 % – цефуроксим; 3,5 % – цефиксим). При микроскопии материала бактериальные возбудители выявлены в 42 % случаев, признаки вирусного поражения – в 80 %, хламидийной инфекции – в 11 %. По результатам комплексной диагностики из бактериальных возбудителей чаще всего выявлялся пневмококк (у 23 % больных), реже – стафилококк (у 10 %), респираторные хламидии (у 9 %) и микоплазмы (у 7 %), стрептококк (у 5 %), гемофильная палочка (у 4 %).

В результате анализа частоты выявления наиболее значимых возбудителей пневмонии в зависимости от возраста установлены достоверные различия.

РСВ-этиология пневмонии доминировала у детей до 4 лет (33–36 % случаев) и не была выявлена ни у одного ребенка с ВП старше 4 лет ($p < 0,001$). Гриппозная этиология пневмонии диагностирована у детей старше 1 года: в 3 % случаев – у детей 1 года – 3 лет; у 15 % больных в возрасте 3–4 лет и у 9 % детей старше 4 лет. Вирус парагриппа при пневмонии выявлялся только у детей 3–7 лет (4 % случаев); аденовирус – у 9 % детей до 1 года и у 4 % пациентов в возрасте 1 года – 7 лет; бокавирус – у 3,5 % детей в возрасте 1 года – 3 лет (рис. 3).

Маркеры активной ЦМВ-инфекции определялись у 18 % детей до 1 года, у 21–26 % – 1 года – 7 лет и достоверно реже – у школьников (9 %; $p < 0,05$).

Активная инфекция ВЭБ диагностировалась у детей с ВП старше 1 года, включая школьников (4–10 % случаев), и не встречалась в группе детей до 1 года ($p < 0,05$). ДНК ВГЧ-6 выявлялись в крови

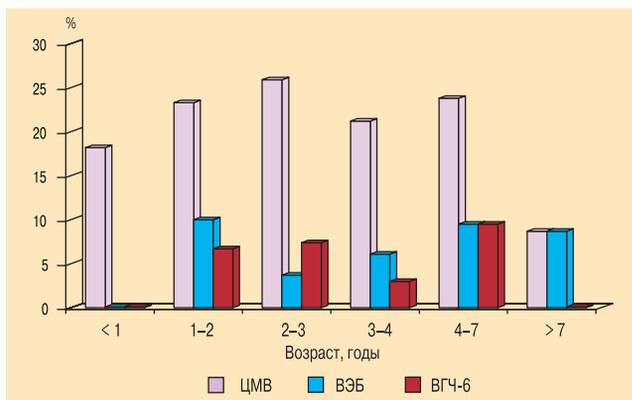


Рис. 4. Частота выявления маркеров активной инфекции ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 (IgM, ДНК в крови) у детей с ВП в зависимости от возраста

в 7,2 % случаев ВП у детей в возрасте 1 года – 7 лет и не диагностировались в группе детей до 1 года и школьников ($p < 0,05$) (рис. 4).

У 7 % детей с ВП в возрасте 1–2 лет выявлена ассоциация энтеровируса и ЦМВ.

Среди бактериальных возбудителей у пациентов с ВП наиболее часто выявлялся пневмококк: в возрасте до 1 года – у 9 %; 1–4 года – у 26 %; старше 4 лет – у 14–18 % (рис. 5). Гемофильная инфекция диагностировалась у 3 % детей с ВП в возрасте 1–2 лет и у 7,5 % – 3–7 лет, стрептококковая – у больных старше 1 года, включая школьников (3 % случаев). Клебсиелла выделена только у 9 % детей до 1 года. Хламидийная пневмония диагностировалась в 6,3 % случаев у детей 1 года – 7 лет и наиболее часто – среди школьников (22 %; $p < 0,05$). Микоплазменная пневмония диагностировалась в основном у школьников (26 %; $p < 0,01$).

У детей до 1 года в 9 % случаев пневмония была связана с коклюшной инфекцией.

Частота выделения вирусных, бактериальных и одновременно вирусных и бактериальных возбудителей ВП в зависимости от возраста представлена на рис. 6. В группе детей до 4 лет вирусы определялись в 62 % случаев; 4–7 лет – в 43 %; школьного возраста – в 17 % ($r = -0,91$; $p < 0,01$). Бактериальные возбудители определялись у 36 % больных до 1 года; у 41 % детей 3-го года жизни; у 28 % детей 4–7 лет, у 61 % школьников ($r = 0,72$; $p > 0,05$). Частота смешанных вирусно-бактериальных пневмоний также

снижалась с возрастом (≥ 30 % – у детей до 4 лет; ≤ 14 % – у детей 4–7 лет и у 4 % школьников; $r = 0,87$; $p < 0,05$).

Согласно действующим протоколам лечения пневмонии, все больные получали антибактериальную терапию. В 47,6 % случаев отмечен удовлетворительный эффект: температура нормализовалась в течение 2 суток, аускультативная симптоматика купировалась в течение $5,8 \pm 0,6$ дня, катаральный синдром – за $9,2 \pm 1,1$ дня. В 25,8 % случаев отмечалось сохранение лихорадки к 3–4-му дню, при этом потребовалась смена антибактериального препарата, а у 14,0 % пациентов – добавление противовирусной терапии (при подтверждении аденовирусной или герпес-вирусной инфекции). У 17,5 % больных отмечалось улучшение, однако при сохраняющемся стойком субфебрилитете $> 37,5$ °С и катаральном синдроме в 10,5 % случаев потребовались замена антибактериальных препаратов, а в 11,2 % – добавление противовирусной терапии. В 7,0 % случаев отмечалось улучшение, затем последовала 2-я волна лихорадки, связанная с внутрибольничным инфицированием вирусом. У 2,1 % больных сохранялась лихорадка, связанная с развитием выпотного плеврита, в связи с этим они были переведены в стационар с хирургическим отделением.

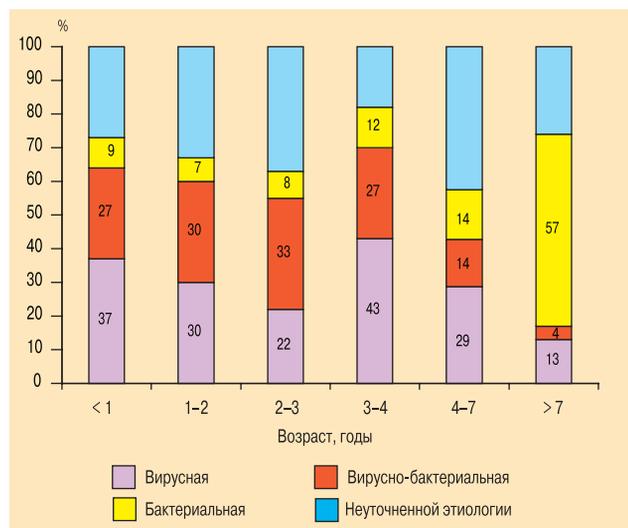


Рис. 6. Частота вирусной, бактериальной, смешанной вирусно-бактериальной и неуточненной этиологии ВП у детей в зависимости от возраста

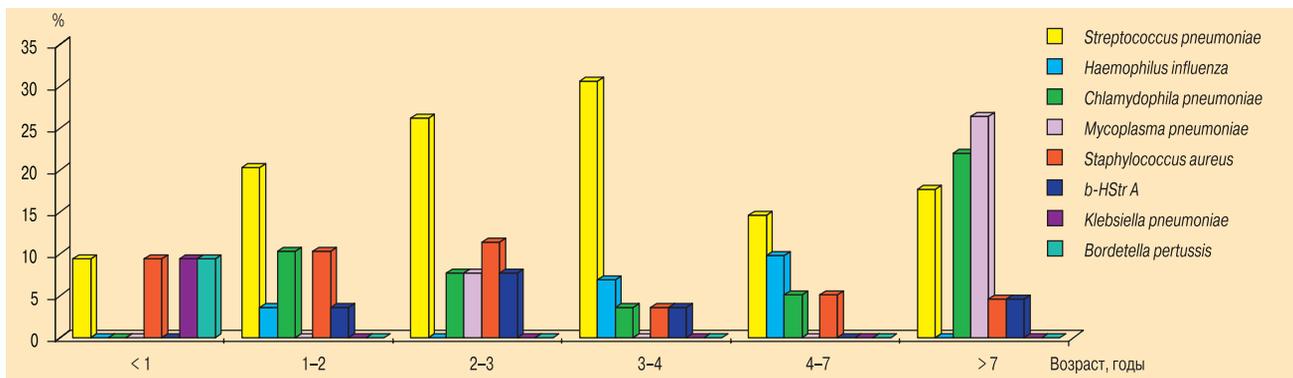


Рис. 5. Частота обнаружения бактериальных возбудителей пневмонии при использовании бактериологических, серологических и молекулярно-биологических методов исследования у детей в зависимости от возраста

Заключение

Вирусные возбудители у детей с ВП в возрасте от 1 мес. до 4 лет определялись в $\frac{2}{3}$ случаев, тогда как бактериальные агенты при использовании бактериологических методов исследования — у 36–41 % пациентов.

Среди вирусов респираторной группы чаще выявлялись РСВ, а из группы герпес-вирусов — ЦМВ.

У детей старше 4 лет наблюдалось снижение роли вирусов в формировании ВП (у 43 % детей 4–7 лет и у 17 % — школьного возраста), тогда как роль бактериальных возбудителей возрастала (от 36 % случаев — у детей 1-го года жизни до 61 % — у школьников).

У 48 % школьников в случаях, потребовавших госпитализации, выявлена ВП, вызванная атипичными возбудителями — хламидией и микоплазмой.

Литература

1. UNICEF / WHO Pneumonia: The forgotten killer of children, 2006. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9280640489_eng.pdf
2. Заболеваемость населения России в 2000–2009 гг. Статистические материалы. МЗСР РФ.
3. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 11. М.: ИД "Медпрактика-М"; 2011.
4. Таточенко В.К. Пневмонии у детей: диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2008; 8: 5–9.
5. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика (Научно-техническая программа). М.; 2011.
6. Жерносок В.Ф., Орынбасарова К.К., Батырханов Ш.К. Острая пневмония у детей: лечение, профилактика. М.: БелМАПО; 2013.
7. Малахов А.Б., Дронов И.А., Волков И.К. и др. Оптимальный выбор терапии при внебольничной пневмонии. *Педиатрия*. 2011; 1: 50–53.
8. Таточенко В.К., Баранов А.А. (ред.) Клинические рекомендации. Педиатрия (Пневмония у детей). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005.
9. Самсыгина Г.А. Дудина Т.А. Пневмонии у детей. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста. М.: Изд-во "Миклош"; 2006.
10. Ким С.С., Спичак Т.В., Яцышина С.Б. и др. Роль вирусов при внебольничных пневмониях у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2012; 4 (4): 21–25.
11. Harris M., Clark J., Coote N. et al. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011; 66: 1–23.
12. Ostapchuk M., Roberts D.M., Haddy R. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. *Am. Fam. Physician*. 2004; 70 (5): 899–908.
13. Marx J.A., Hockberger R.S., Walls R.M. Pneumonia. In *Rosen's Emergency Medicine*. 8. Philadelphia; Mosby / Elsevier; 2013. 978–987.
14. Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B. et al. Community-Acquired Pneumonia. In *Nelson Textbook of Pediatrics*. 9. Elsevier; 2011. 1474–1479.

Поступила 14.04.14
UDC 616.24-002-053.2-0.2

References

1. UNICEF / WHO Pneumonia: The forgotten killer of children, 2006. http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9280640489_eng.pdf
2. Morbidity of Russian population in 2000–2009. *Statistic data of Healthcare and Social Development Ministry of Russian Federation* (in Russian).
3. Mizernitskiy Yu.L., Tsaregorodtsev A.D. Childhood pulmonology: problems and solutions. Issue 11. Moscow; ID "Medpraktika-M"; 2011 (in Russian).
4. Tatchenko V.K. Childhood pneumonia: diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach*. 2008; 8: 5–9 (in Russian).
5. Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment, prevention (Scientific and Technical Program). Moscow; 2011 (in Russian).
6. Zhernosek V.F., Orynbasarova K. K., Bатырханов Sh.K. Pneumonia in children: treatment and prevention. Minsk; БелМАПО; 2013 (in Russian).
7. Malakhov A.B., Dronov I.A., Volkov I.K. et al. An optimal choice of therapy in community-acquired pneumonia. *Pediatrya* 2011; 1: 50–53 (in Russian).
8. Tatchenko V.K., Baranov A.A., eds. Clinical recommendations. Pediatrics (Pneumonia in children). Moscow; GEOTAR-Media; 2005 (in Russian).
9. Samsyigina G.A. Dudina T.A. Respiratory infection in infants. Moscow; Izd-vo "Miklosh"; 2006 (in Russian).
10. Kim S.S., Spichak T.V., Yatsyshina S.B. et al. A role of viruses for community-acquired pneumonia in children. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2012; 4 (4): 21–25 (in Russian).
11. Harris M., Clark J., Coote N. et al. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011; 66: 1–23.
12. Ostapchuk M., Roberts D.M., Haddy R. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. *Am. Fam. Physician*. 2004; 70 (5): 899–908.
13. Marx J.A., Hockberger R.S., Walls R.M. Pneumonia. In *Rosen's Emergency Medicine*. 8. Philadelphia; Mosby / Elsevier; 2013. 978–987.
14. Kliegman R.M., Behrman R.E., Jenson H.B. et al. Community-Acquired Pneumonia. In *Nelson Textbook of Pediatrics*. 9. Elsevier; 2011. 1474–1479.

Received April 14, 2014
UDC 616.24-002-053.2-0.2

Информация об авторах

Левина Анастасия Сергеевна – к. м. н., ст. научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций ФГБУ "НИИДИ" ФМБА России, ст. лаборант кафедры инфекционных болезней у детей ФП и ДПО СПбГПМУ; тел.: (812) 234-29-87; e-mail: rossii@mail.ru
Бабаченко Ирина Владимировна – д. м. н., доцент, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций ФГБУ "НИИДИ" ФМБА России; тел.: (812) 234-29-87; e-mail: babachenko-doc@mail.ru
Шарипова Елена Витальевна – к. м. н., научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций ФГБУ "НИИДИ" ФМБА России; тел.: (812) 234-29-87; e-mail: doctor2000@mail333.com
Ибрагимов Олесь Мунирович – мл. научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций ФГБУ "НИИДИ" ФМБА России, тел.: (812) 234-29-87, ole_sya_ibr@bk.ru
Кветная Ася Степановна – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела микробиологии человека ФГБУ "НИИДИ" ФМБА России; тел.: (812) 234-36-73; e-mail: asya41@mail.ru
Калиногорская Ольга Серафимовна – к. м. н., научный сотрудник отдела микробиологии человека ФГБУ НИИДИ ФМБА России; тел.: (812) 234-36-73; e-mail: kalinogorskaya@bk.ru
Мурина Елена Александровна – д. б. н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ "НИИДИ" ФМБА России; тел.: (812) 234-07-40; e-mail: lemur@niidi.ru
Гостев Владимир Валерьевич – мл. научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ "НИИДИ" ФМБА России; тел.: (812) 234-07-40; e-mail: wwguest@rambler.ru

Анализ клинико-диагностических возможностей инструментов оценки тяжести и прогноза внебольничной пневмонии у пациентов молодого возраста из организованных коллективов

А.А. Зайцев¹, Ю.В. Овчинников², Т.В. Кондратьева³

1 – ФГУ "Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко" Министерства обороны Российской Федерации: 105229, Москва, Госпитальная площадь, 3;

2 – Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации: 119160, Москва, ул. Знаменка, 19;

3 – ФГУ "1586 Окружной военный клинический госпиталь московского военного округа" Министерства обороны Российской Федерации: 142110, Московская обл., Подольск, ул. Маштакова, 4

Резюме

Одним из наиболее важных вопросов при ведении больных с внебольничной пневмонией (ВП) является правильная первоначальная оценка тяжести состояния больного. В условиях эпидемических вспышек ВП среди пациентов молодого возраста в организованных коллективах это положение имеет ключевое значение. В настоящее время в клинической практике применяется ряд специализированных шкал, при помощи которых на основании оценки риска неблагоприятного исхода объективизируется решение по выбору места лечения пациента с ВП. Прогностические шкалы различаются своими преимуществами и недостатками, при этом возможность их использования до настоящего времени не изучалась при ведении пациентов с ВП из организованных коллективов. В данном исследовании с участием пациентов с ВП ($n = 274$) приводится сравнительный анализ клинико-диагностических перспектив применения шкал CRB-65 и SMRT-CO у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, шкалы оценки степени тяжести и прогноза, пациенты молодого возраста из организованных коллективов.

An analysis of diagnostic values of prognostic tools for community-acquired pneumonia in young patients in a closed community

A.A. Zaytsev¹, Yu.V. Ovchinnikov², T.V. Kondrat'eva³

1 – Federal Institution Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital; Moscow, Russia;

2 – The Main Military Medical Department, Ministry of Defense of Russian Federation; Moscow, Russia;

3 – Federal Institution Territorial Military Clinical Hospital N 1586; Podol'sk, Moscow region, Russia

Summary

Aim. One of the key issues of management of a patient with community-acquired pneumonia (CAP) is an adequate initial assessment of severity. This is especially important during CAP epidemic outbreaks among young patients in closed communities. Currently, several scales are used allowing a rational choice of a place of therapy on the basis of risk of poor outcome. These scales have advantages and disadvantages but they have not been studied in CAP patients in closed communities. **Methods.** A comparative analysis of diagnostic values of CRB-65 and SMRT-CO scales in 274 young patients in closed communities was performed. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) were measured. Discriminative values of the scales were estimated with the ROC-analysis. **Results.** CRB-65 and SMRT-CO scores were significantly related to PCT level. The correlation between SMRT-CO score and PCT was closer compared to correlation between CRB-65 score and PCT. **Conclusion.** The results have shown obvious perspectives in improvement SMRT-CO score by adding PCT that could increase its sensitivity.

Key words: community-acquired pneumonia, prognostic scales, young patients in closed communities.

На современном этапе развития медицины, несмотря на значительные достижения в диагностике, лечении и профилактике, внебольничная пневмония (ВП) остается важнейшей медицинской, социальной и экономической проблемой. Это связано с ежегодным ростом заболеваемости и значительным числом летальных исходов от ВП во всех странах мира. В течение 1 года общее число больных ВП в крупных европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн человек, в США диагностируется 5–6 млн случаев ВП, из

которых > 1 млн больных требуется госпитализация; ежегодно регистрируется > 60 тыс. летальных исходов непосредственно от ВП [1–3]. По официальным данным Минздрава России в нашей стране заболеваемость ВП составляет ≈ 700 тыс. случаев ежегодно, однако по результатам отдельных эпидемиологических исследований и расчетных данных эта цифра составляет 1,5–2 млн [1].

В течение многих лет ВП является наиболее актуальной проблемой для военно-медицинской службы России, ежегодно занимая высокие позиции в струк-

туре инфекционной заболеваемости среди военно-служащих по призыву [4]. Особую значимость данная проблема приобрела в последние годы на фоне масштабных организационно-штатных преобразований, проводимых в ВС и сопровождающихся перемещением ряда воинских частей.

Известно, что практически все решения по ведению пациентов с ВП, включая методы диагностики и направления антимикробной терапии, зависят именно от первоначальной оценки тяжести состояния больного. Данная проблема решается с помощью критериев или показаний к госпитализации при тяжелом течении ВП, оцениваемых с использованием ряда специализированных шкал, количественно стратифицирующих по тяжести состояния и дальнейшему прогнозу пациентов с ВП. Наиболее часто применяется шкала PORT (*Pneumonia Outcomes Research Team*), при помощи которой определяются 20 клинических и лабораторных параметров и устанавливается PSI (*Pneumonia Severity Index*) – индекс тяжести ВП, прогнозируется риск летального исхода и даются рекомендации по выбору места лечения [5]. Однако для определения PSI необходимо исследовать биохимические параметры – показатели уровня мочевины, натрия, глюкозы, гематокрит, pH артериальной крови, что, как правило, невыполнимо в режиме экспресс-диагностики в амбулаторно-поликлинических учреждениях и многих российских стационарах.

Очевидно, что чем меньше результатов лабораторных исследований заложено в основу шкалы для оценки тяжести состояния пациентов с ВП, тем больше будет ее практическая ценность, поэтому определенные перспективы при решении вопроса о месте лечения пациентов с ВП в настоящее время связываются с использованием прогностических шкал CURB-65 / CRB-65, в которых оцениваются клинические (возраст, нарушение сознания, частота дыхания, уровень систолического и диастолического артериального давления – САД и ДАД соответственно) и лабораторные (азот мочевины) параметры, причем последний показатель отсутствует в шкале CRB-65, что предполагает ее использование в т. ч. на амбулаторном этапе [6–7].

Особый интерес вызывает разработанная австралийскими исследователями шкала SMART-COP (2008) и ее упрощенная модификация SMRT-CO без определения ряда лабораторных параметров, с помощью которой выявляются пациенты, нуждающиеся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров [8–10]. Разработаны и другие шкалы (CURXO-80, SCAP, CAP-PIRO, A-DROP), которые в настоящее время не столь популярны, как PORT или CURB-65 / CRB-65 и практически не используются в отечественной клинической практике.

Актуальность и практическая ценность внедрения в алгоритм комплексной оценки состояния больного ВП указанных шкал не вызывают сомнений, в то же время существуют ограничения по их использованию у пациентов определенных категорий. В частности, в настоящее время нет объектив-

ных данных о практической ценности той или иной шкалы в определении тяжести и прогноза ВП у лиц молодого возраста из организованных коллективов.

Целью исследования явилось изучение диагностических возможностей применения специализированных шкал оценки прогноза и степени тяжести ВП – CRB-65 и SMRT-CO у пациентов молодого возраста из организованных коллективов.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, последовательно поступавшие в стационар (в пульмонологическое отделение (ПО) и отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по поводу ВП. Все пациенты при поступлении в стационар были рубрифицированы с помощью прогностических шкал CRB-65 и SMRT-CO. По шкале CRB-65 оценивались в баллах следующие параметры (1 параметр – 1 балл): наличие признаков нарушения сознания, частота дыхания ≥ 30 в минуту, САД < 90 или ДАД ≤ 60 мм рт. ст., возраст пациента ≥ 65 лет. Оценка 0–1 балл соответствовала нетяжелому течению ВП, при оценке > 2 баллов требовалась госпитализация в ПО, а ≥ 3 балла – тяжелая ВП и направление в ОРИТ. По шкале SMRT-CO в баллах оценивались: САД < 90 мм рт. ст. (2 балла), наличие мультилобарной инфильтрации на рентгенограммах органов грудной клетки (1 балл), частота дыхательных движений > 25 в минуту (1 балл), частота сердечных сокращений > 125 в минуту (1 балл), наличие признаков нарушения сознания (2 балла), насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови $< 94\%$ (2 балла). Оценка 0–1 балл трактовалась как нетяжелое течение ВП и пациент направлялся в ПО, оценка ≥ 3 балла – как тяжелое течение ВП, требующее направления в ОРИТ.

С целью возможного повышения чувствительности шкал оценки прогноза и тяжести ВП у молодых пациентов ($n = 120$) при поступлении в стационар исследовались уровни прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ). Исследование уровня ПКТ в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов "Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ" (Россия). Количественное определение СРБ в сыворотке крови осуществлялось иммунотурбодиметрическим методом с использованием реагентов SS CRPW (США).

Для оценки дискриминационной значимости шкал использовался ROC-анализ. Результаты представлены как значение площади под ROC-кривой (AUC – *Area Under Curve*), построенной на значениях показателей чувствительности и специфичности с указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ). Чем выше AUC, тем большую прогностическую (диагностическую) ценность имеет шкала. Для всех пороговых значений (баллов) оценивались чувствительность, специфичность, предполагаемая ценность положительного результата (PPV), предполагаемая ценность отрицательного результата (NPV) с указанием 95%-го ДИ. Для вычисления показателей

PPV и NPV использовались следующие формулы:

$$PPV = \frac{\text{sensitivity prevalence}}{(1 - \text{specificity})(1 - \text{prevalence}) + \text{sensitivity prevalence}}$$

$$NPV = \frac{\text{specificity}(1 - \text{prevalence})}{(1 - \text{sensitivity})\text{prevalence} + \text{specificity}(1 - \text{prevalence})}$$

где: *sensitivity* – чувствительность, *specificity* – специфичность, *prevalence* – распространенность заболевания.

Для оценки корреляции уровня ПКТ и СРБ с тяжестью состояния больного ВП, оцениваемой по шкалам SMRT-СО и СРБ-65, использован ранговый корреляционный анализ. Результат представлен как значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*R*) с указанием 95%-го ДИ и уровня значимости (*p*).

Результаты и обсуждение

С декабря 2012 по май 2013 гг. на базе ПО и ОРИТ ФГУ "1586 Окружной военный клинический госпиталь московского военного округа" Минобороны России (Подольск) были обследованы и включены в исследование больные ВП (*n* = 274). Средний возраст пациентов составил $19,9 \pm 0,1$ года, все являлись военнослужащими по призыву, из них: рядовые – 257 (93,8 %), сержантский состав – 17 (6,2 %) человек. Срок службы составлял от 2 нед. до 11,5 мес. (в среднем $3,8 \pm 1,2$ мес.). Сроки обращения в медицинский пункт части по поводу респираторного заболевания составили от 1 до 7 суток (в среднем $2,3 \pm 0,1$ дня). Больные были госпитализированы в стационар по поводу ВП в среднем через $3,7 \pm 0,2$ суток.

Из больных (*n* = 240), получавших лечение в ПО, 157 (65,4 %) при поступлении набрали 0 баллов по шкале СРБ-65, что в гражданской практике предполагало бы лечение их в амбулаторных условиях (согласно требованиям руководящих документов [4], все военнослужащие Минобороны России, проходящие службу по призыву, при установлении диагноза ВП госпитализируются). Состояние 83 (34,6 %) пациентов было оценено в 1 балл, что подразумевало возможность госпитализации; ≥ 3 баллов не набрал ни один больной.

Из госпитализированных в ОРИТ (*n* = 34) по поводу ВП тяжелого течения на основании клинической оценки симптомов заболевания, рентгенологических и лабораторных данных у 7 (20,6 %) больных отмечено 0 баллов (рекомендовано амбулаторное лечение), у 22 (64,7 %) – по 1 баллу, у 5 (14,7 %) – 2 балла (рекомендована госпитализация в стационар); ≥ 3 баллов (госпитализация в ОРИТ) не отмечено ни у одного пациента с тяжелой ВП.

В ходе исследования рассчитаны чувствительность и специфичность для всех возможных пороговых значений шкалы СРБ-65. Для оценки 0 баллов чувствительность составила 100 % (95%-ный ДИ – 89,7–100), специфичность – 0 % (95%-ный ДИ – 0,0–1,5), PPV – 12,4 % (95%-ный ДИ – 8,7–16,9). Для оценки 1 балл чувствительность составила 79,4 %

(95%-ный ДИ – 62,1–91,3), специфичность – 65,4 % (95%-ный ДИ – 59,7–71,4), PPV – 24,5 % (95%-ный ДИ – 16,8–33,7), NPV – 95,7 % (95%-ный ДИ – 91,4–98,3). Для оценки 2 балла чувствительность составила 14,7 % (95%-ный ДИ – 5–31,1), специфичность – 100 % (95%-ный ДИ – 98,5–100), PPV – 100 % (95%-ный ДИ – 47,8–100), NPV – 89,2 % (95%-ный ДИ – 84,9–92,7).

Таким образом, оптимальным пороговым значением для определения потребности в госпитализации в ОРИТ по шкале СРБ-65 у пациентов молодого возраста из организованных коллективов оказалось 2 балла.

Согласно ROC-анализу, значение AUC для шкалы СРБ-65 составило 0,75 (95%-ный ДИ – 0,694–0,8; *p* < 0,0001).

Из больных (*n* = 240), получавших лечение в ПО, у 185 (76,7 %) оценка по шкале SMRT-СО при поступлении составила 0 баллов, что соответствует очень низкому риску развития потребности в искусственной вентиляции легких и инотропной поддержке. У 36 (15 %) больных был получен результат в 1 балл (низкий риск, 1 пациент из 20); 19 (7,9 %) набрали 2 балла (средний риск, 1 пациент из 10), ≥ 3 баллов (высокий риск) не набрал ни один пациент.

Среди больных, госпитализированных в ОРИТ по поводу ВП тяжелого течения (*n* = 34), у 1 (2,9 %) отмечено 0 баллов по SMRT-СО, у 3 (8,8 %) – 1 балл, у 1 (2,9 %) – 2 балла (средний риск), у 13 (38,2 %) – по 3 балла (высокий риск, требуется госпитализация в ОРИТ). Остальные пациенты рубрифицированы по шкале SMRT-СО следующим образом: у 7 (20,6 %) – 4 балла, у 8 (23,5 %) – 5 баллов, у 1 (2,9 %) – 6 баллов.

Таким образом, в группе больных с тяжелым течением ВП (ОРИТ) балльная оценка по шкале SMRT-СО не соответствовала клинической картине ВП тяжелого течения только в 5 (14,7 %) случаях.

Средний балл по шкале СРБ-65 у пациентов ОРИТ составил $0,9 \pm 0,1$ (амбулаторное лечение), тогда как средний балл по шкале SMRT-СО – $3,5 \pm 0,2$ (высокий и очень высокий риск, госпитализация в ОРИТ).

Как и в случае со шкалой СРБ-65, вычислялись все возможные пороговые значения. Для оценки 0 баллов чувствительность составила 100 % (95%-ный ДИ – 89,7–100), специфичность – 0 % (95%-ный ДИ – 0,0–1,5), PPV – 12,4 % (95%-ный ДИ – 8,7–16,9). Для оценки 1 балл чувствительность составила 97,1 % (95%-ный ДИ – 84,7–99,9), специфичность 76,7 % (95%-ный ДИ – 70,8–81,9), PPV – 37,1 % (95%-ный ДИ – 27,1–48,0), NPV – 99,5 % (95%-ный ДИ – 97–100). Для оценки 2 балла чувствительность составила 88,2 % (95%-ный ДИ – 72,5–96,7), специфичность 92,1 % (95%-ный ДИ – 87,9–95,2), PPV – 61,2 % (95%-ный ДИ – 46,2–74,8), NPV – 98,2 % (95%-ный ДИ – 95,5–99,5). Для оценки 3 балла чувствительность составила 85,3 % (95%-ный ДИ – 68,9–95,0), специфичность 100 % (95%-ный ДИ – 98,5–100,0), PPV – 100 % (95%-ный ДИ – 88,1–100), NPV – 98 % (95%-ный ДИ – 95,3–99,3). Для оценки

4 балла чувствительность составила 47,1 % (95%-ный ДИ – 29,8–64,9), специфичность 100 % (95%-ный ДИ – 98,5–100), PPV – 100 % (95%-ный ДИ – 79,4–100,0), NPV – 93 % (95%-ный ДИ – 89,2–95,8). Для оценки 5 баллов чувствительность составила 26,5 % (95%-ный ДИ – 12,9–44,4), специфичность 100 % (95%-ный ДИ – 98,5–100), PPV – 100 % (95%-ный ДИ – 66,4–100), NPV – 90,6 % (95%-ный ДИ – 86,4–93,8). Для оценки 6 баллов чувствительность составила 2,94 % (95%-ный ДИ – 0,07–15,3), специфичность 100 % (95%-ный ДИ – 98,5–100), PPV – 100 % (95%-ный ДИ – 2,5–100,0), NPV – 87,9 % (95%-ный ДИ – 83,4–91,5).

Таким образом, оптимальным пороговым значением для определения потребности в госпитализации в ОРИТ по шкале SMRT-CO у пациентов молодого возраста из организованных коллективов является ≥ 3 балла.

Согласно ROC-анализу значение AUC для шкалы SMRT-CO составило 0,97 (95%-ный ДИ – 0,938–0,985; $p < 0,0001$).

При сравнительном анализе прогностической ценности исследуемых шкал (необходимость госпитализации в ОРИТ) показано, что при разнице в площади под ROC-кривыми, равной 0,22 (95%-ный ДИ – 0,125–0,309; $p < 0,0001$) предсказательная ценность шкал значимо различается. Шкала CRB-65 у молодых пациентов с ВП значительно уступает шкале SMRT-CO в определении показаний для госпитализации в ОРИТ. При ROC-анализе выявлены достоверные различия между $AUC_{SMRT-CO} = 0,97$ и $AUC_{CRB-65} = 0,75$; $p < 0,0001$). Сравнительный анализ AUC представлен на рис. 1.

С целью уточнения возможностей повышения чувствительности шкал оценки прогноза и тяжести ВП у пациентов ПО ($n = 120$) при поступлении, наряду с рубрификацией по SMRT-CO и CRB-65, выполнено определение сывороточного уровня биомаркеров воспаления – ПКТ и СРБ.

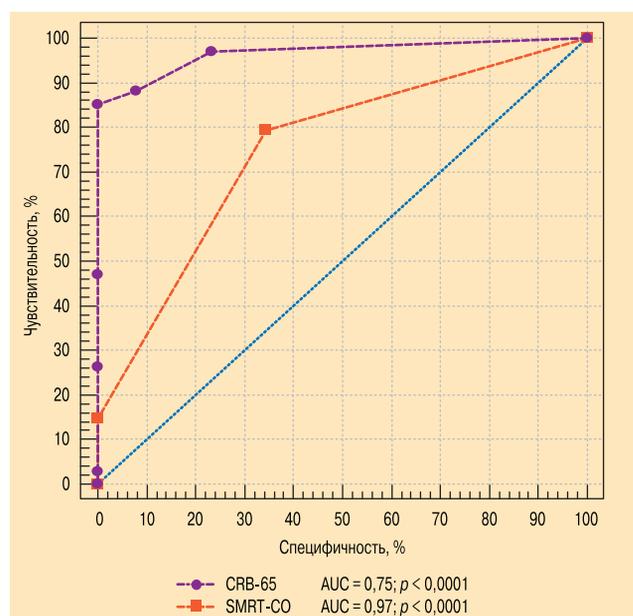


Рис. 1. Сравнение значений ROC-анализа шкал SMRT-CO и CRB-65 при определении показаний для госпитализации в ОРИТ ($n = 274$)

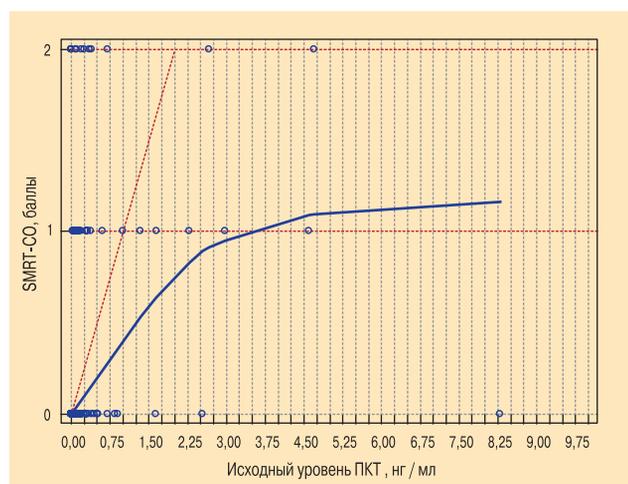


Рис. 2. Точечная диаграмма корреляции исходного уровня ПКТ и баллов по шкале SMRT-CO

Среднее значение сывороточного уровня СРБ у пациентов молодого возраста, госпитализированных в ПО, при поступлении составило $87,2 \pm 55,6$ мг / л. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R), вычисленный для исходного уровня СРБ, и баллов по шкале CRB-65 = 0,17 (95%-ный ДИ – (-0,00852–0,340); $p = 0,0619$), а для SMRT-CO – 0,15 (95%-ный ДИ – (-0,0289–0,322); $p = 0,0993$) определяется как незначимая положительная корреляция.

Среднее значение сывороточного уровня ПКТ при поступлении составило $0,4 \pm 1,1$ нг / мл. Коэффициент R со шкалой CRB-65 = 0,23 (95%-ный ДИ – 0,0506–0,391; $p = 0,0124$), а для SMRT-CO – достигает 0,35 (95%-ный ДИ – 0,187–0,501; $p = 0,0001$) (рис. 2).

Таким образом, имеется значимая положительная корреляция между уровнем ПКТ и балльной оценкой по SMRT-CO и CRB-65. При этом $R_{SMRT-CO}$ значимо выше, чем R_{CRB-65} , это означает, что между уровнем ПКТ и балльной оценкой по шкале SMRT-CO существует более сильная и значимая корреляционная взаимосвязь, чем между ПКТ и CRB-65. Таким образом, существуют очевидные перспективы к усовершенствованию шкалы SMRT-CO путем добавления к балльной оценке исследования уровня ПКТ, что повысит ее чувствительность. Данное положение определяет наиболее перспективное направление для последующих исследований.

Шкала PORT среди всех систем оценки тяжести и прогноза ВП является наиболее изученной. Сообщается, что в исследованиях с использованием данной модели стратификации участвовали > 50 тыс. пациентов с ВП [11]. К достоинствам шкалы относятся комплексность оценки, длительный и широкий опыт применения в зарубежных странах, причем как в обычной клинической практике, так и в научных исследованиях. Поэтому PORT остается своеобразным эталоном для определения сравнительной ценности других подобных инструментов. К недостаткам метода относится приращение большого значения возрасту, ввиду чего степень тяжести ВП у молодых пациентов может недооцениваться. Так, по данным *C.Spindler et al.* (2006), до 40 % госпитализированных с ВП относятся к группе низкого риска по

PSI, однако 27 % больных в дальнейшем переводятся в ОПИТ [12]. В российском исследовании [13] показано, что среди молодых больных с фатальным течением ВП лишь 15 % соответствовали V классу риска, тогда как 39 % – III классу и формально могли получать лечение в амбулаторных условиях. Кроме очевидных пробелов в стратификации тяжести ВП у молодых пациентов, в подавляющем большинстве отечественных лечебных учреждений определение ряда лабораторных параметров в режиме экспресс-диагностики (рН артериальной крови, уровень азота мочевины, натрия, гематокрит), как правило, не представляется возможным.

При изучении в ряде клинических исследований с участием > 12 тыс. больных ВП возможности оценки по шкалам CURB-65 / CRB-65 показана их сравнимая информационная значимость со шкалой PORT. Так, в исследовании *D. Aujesky et al.* (2005) показана сопоставимая эффективность обеих шкал при выделении больных с низким риском летального исхода [14]. В другой работе CURB-65 оказалась более информативной, нежели PORT при выборе места лечения больных ВП и прогнозе риска летального исхода [15]. С помощью упрощенной шкалы CRB-65 не определяется уровень азота мочевины, но при этом имеется сравнимый потенциал с CURB-65. В то же время отмечаются результаты исследования *T. Bauer et al.* (2006) [16], согласно которым, при использовании CRB-65 по сравнению с CURB-65 недооценивается риск летального исхода от ВП, вследствие чего рекомендуется для амбулаторного применения, а шкала CURB-65 может применяться и в условиях стационара. К прогнозируемым недостаткам CURB-65 / CRB-65 относится недооценка тяжести состояния у лиц в возрасте до 65 лет с сопутствующей патологией. Шкалы SMART-COP / SMRT-CO предназначены для выявления пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров. Важно, что из всех цитируемых шкал именно данные инструменты обладают наибольшей чувствительностью в определении случаев тяжелого течения заболевания [9]. Так, *J. Chalmers et al.* (2007) [10] в сравнительном исследовании SMART-COP у пациентов с ВП моложе 50 лет выявлена ее лучшая прогностическая значимость для оценки необходимости интенсивной респираторной или вазопрессорной поддержки по сравнению с PORT и CURB-65. Показатель чувствительности SMART-COP составил в данном исследовании 85 %, а для шкал CURB-65 и PORT – 55 %. В то же время в российском исследовании ($n = 300$) случаев тяжелой ВП показана сопоставимая информативность шкал PORT, CURB-65, CRB-65 и SMRT-CO при прогнозировании исходов у пациентов с тяжелым течением заболевания [17].

Заключение

При анализе полученных данных показано, что шкала CRB-65 у молодых пациентов с ВП из организованных коллективов значительно уступает шкале

SMRT-CO в определении показаний для госпитализации в ОПИТ. Практическая ценность шкалы SMRT-CO ($AUC = 0,97$) значимо выше CRB-65 ($AUC = 0,75$). Таким образом, шкала SMRT-CO обладает значительно более высокой информационной значимостью при определении показаний для госпитализации в ОПИТ у молодых лиц по сравнению с CRB-65 и рекомендуется к широкому применению в приемных отделениях лечебных учреждений в качестве дополнительного инструмента при комплексной оценке состояния и прогноза больных ВП.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. *Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике.* М.; 2010.
2. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community – Acquired Pneumonia in Adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 (2): 27–72.
3. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (6): 1–59.
4. Кучмин А.Н., Акимкин В.Г., Синопальников А.И. и др. Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих МО РФ. *Методические указания.* М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко; 2009.
5. Fine M., Auble T., Yealy D. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (4): 243–250.
6. Lim W., van der Eerden M., Laing R. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003; 58 (5): 377–382.
7. Bauer T., Ewig S., Marre R. et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J. Intern. Med* 2006; 260 (1): 93–101.
8. Charles P., Fine M., Ramirez J. et al. Validation of SMART-COP: a pneumoniae severity assessment tool for predicting with patients will need intensive respiratory or inotropic support (IRIS). In: *47th ICAAC. Chicago; 2007: Abstr: L1156a.*
9. Charles P., Wolfe R., Whitby M. et al. SMART-COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47 (3): 375–384.
10. Chalmers J., Singanayagam A., Hill A. Predicting the need for mechanical ventilation and / or inotropic support for young adults admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47 (12): 1571–1574.
11. Lim W., Baudouin S., George R., et al. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax.* 2009; 64: 1–55.
12. Spindler C., Ortvist A. Prognostic score systems and community-acquired bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (4): 816–823.
13. Фесенко О.В. Тяжелая внебольничная пневмония у лиц молодого возраста (диагностика, клиника, лечение): *Дисс. д-ра мед. наук.* М.; 2005.

14. Aujesky D., Auble T., Yerly D., et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis of community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 2005; 118 (4): 384–392.
15. Capelastegui A, Espana P.P., Quintana J.M., et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 151–157.
16. Bauer T., Ewig S., Marre R. et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J. Intern. Med.* 2006; 260 (1): 93–101.
17. Руднов В.А., Фесенко А.А., Дрозд А.В. Сравнительный анализ информационной значимости шкал для оценки тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2007; 4 (9): 330–336.

Поступила 09.06.14
УДК 616.24-002-053.8-037

References

1. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Community-acquired Pneumonia in Adults: *Practical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention.* Moscow; 2010 (in Russian).
2. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community – Acquired Pneumonia in Adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 (2): 27–72.
3. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (6): 1–59.
4. Kuchmin A.N., Akimkin V.G., Sinopal'nikov A.I. et al. Diagnosis, Treatment and Prevention of Community-Acquired Pneumonia in the Russian Military: Methodological Guidelines. *Moscow: GVKG im. N.N.Burdenko; 2009* (in Russian).
5. Fine M., Auble T., Yealy D. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (4): 243–250.
6. Lim W., van der Eerden M., Laing R. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003; 58 (5): 377–382.
7. Bauer T., Ewig S., Marre R. et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J. Intern. Med* 2006; 260 (1): 93–101.
8. Charles P., Fine M., Ramirez J. et al. Validation of SMART-COP: a pneumoniae severity assessment tool for predicting with patients will need intensive respiratory or inotropic support (IRIS). In: 47th ICAAC. *Chicago; 2007: Abstr: L1156a.*
9. Charles P., Wolfe R., Whitby M. et al. SMART-COP: A tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47 (3): 375–384.
10. Chalmers J., Singanayagam A., Hill A. Predicting the need for mechanical ventilation and / or inotropic support for young adults admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47 (12): 1571–1574.
11. Lim W., Baudouin S., George R., et al. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax.* 2009; 64: 1–55.
12. Spindler C., Ortvist A. Prognostic score systems and community-acquired bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (4): 816–823.
13. Fesenko O.V. Severe community-acquires pneumonia in young patients (diagnosis, clinical presentation, and treatment): *Diss. Moscow; 2005* (in Russian).
14. Aujesky D., Auble T., Yerly D., et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis of community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 2005; 118 (4): 384–392.
15. Capelastegui A, Espana P.P., Quintana J.M., et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 151–157.
16. Bauer T., Ewig S., Marre R. et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J. Intern. Med.* 2006; 260 (1): 93–101.
17. Rudnov V.A., Fesenko A.A., Drozd A.V. A comparative analysis of diagnostic values of prognostic scales in patients with community-acquired pneumonia admitted to ICU. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2007; 4 (9): 330–336 (in Russian).

Received June 09, 2014
UDC 616.24-002-053.8-037

Информация об авторах

Зайцев Андрей Алексеевич – д. м. н., начальник пульмонологического отделения ФГУ "ГВКГ им. акад. Н.Н.Бурденко" Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru
Овчинников Юрий Викторович – д. м. н., главный терапевт Министерства обороны Российской Федерации Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (916) 714-79-87; e-mail: ovchinnikov.munck@mail.ru
Кондратьева Татьяна Валерьевна – зав. пульмонологическим кабинетом ФГУ "1586 Окружной военный клинический госпиталь московского военного округа" Минобороны России (Подольск); тел.: (929) 989-97-20; e-mail: tanyakondratieva@mail.ru

Монооксид углерода в выдыхаемом воздухе как маркер ацидоза у спортсменов

Е.В.Бабарсков, Л.В.Шогенова, З.Р.Айсанов, А.В.Черняк, А.Г.Чучалин

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Скорость диссоциации карбоксигемоглобина сильно зависит от кислотно-основного состояния среды (эффект Бора). Поэтому концентрация монооксида углерода (СО) в выдыхаемом воздухе увеличивается из-за возрастания содержания лактата в крови в результате интенсивной физической нагрузки (ИФН). Исследовалась зависимость концентрации СО в выдыхаемом воздухе от содержания лактата в крови после ИФН. Концентрация СО измерялась при помощи прибора *Smokerlyzer*[®] (*Bedfont Scientific Ltd*, Великобритания) с предварительной задержкой дыхания, а концентрация лактата – прибором *Accutrend*[®] Lactate (*Roche Diagnostics*, Германия) у элитных велосипедистов ($n = 9$). Средние ($\pm SD$): возраст – $25,0 \pm 2,8$ года; рост – $176,0 \pm 4,5$ см; масса тела – $76,5 \pm 5,8$ кг; максимальное потребление кислорода (МПК) – $65,6 (4,5)$ мл / мин / кг до и после заданного цикла тренировочных гонок. Обнаружена корреляция между концентрациями СО и лактата. Установлено, что после ИФН концентрация лактата возрастала от 2 до 7 ммоль / л (в 3,5 раза), а концентрация СО – от 3 до 10 ppm (в 2,5 раза). Полученные данные могут быть положены в основу разработки новых неинвазивных экспресс-методов определения анаэробного порога, которые будут полезны для оптимизации физических нагрузок при подготовке элитных спортсменов, а также для объективной оценки эффективности режимов занятий фитнесом и аэробикой.

Ключевые слова: монооксид углерода, карбоксигемоглобин, лактат, анаэробный порог, физическая нагрузка.

Exhaled carbon monoxide (CO) as blood acidity marker in sportsmen

E.V.Babarskov, L.V.Shogenova, Z.R.Aysanov, A.V.Chernyak, A.G.Chuchalin

Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Moscow, Russia

Summary

Aim. Carboxyhemoglobin dissociation rate strongly depends on the blood acidity (Bohr's effect). Therefore, CO concentration in the exhaled air increases as a result of lactate production after high-intensity exercise. We studied a relationship between CO concentration in the exhaled air and lactate concentration in the blood after high-intensity exercise in athletes. **Methods.** CO concentration was measured by *Smokerlyzer*[®] (*Bedfont Scientific Ltd*, GB) with previous breath hold; lactate concentration was measured by *Accutrend*[®] Lactate (*Roche Diagnostics GmbH*, Germany). **Results.** Nine elite cyclists were involved, mean ($\pm SD$) age, 25.0 ± 2.8 years; mean height, 175.0 ± 4.5 cm; mean weight, 76.5 ± 5.8 kg; the maximal oxygen uptake, 65.6 ± 4.5 ml / min / kg before and after cycle-race training. CO concentration ratio was significantly related to lactate concentration. After the training, there were 3.5-fold increase in lactate concentration (from 2 to 7 mmol / L) and 2.5-fold increase in CO concentration (from 3 to 10 ppm). **Conclusion.** Our findings provide a basis for development of novel non-invasive express methods for anaerobic threshold detection and could be useful in elite athletes training, fitness and aerobics.

Key words: carbon monoxide, carboxyhemoglobin, lactate, anaerobic threshold, exercise.

Известно, что ≥ 85 % монооксида углерода (СО) в человеческом организме находится в виде карбоксигемоглобина (СОHb) крови [1]. СОHb образуется в как результате вдыхания СО с атмосферным воздухом, так и при биохимических реакциях, проходящих в организме с выделением эндогенного СО. Эндогенный СО является продуктом катаболизма гемосодержащих соединений (гемоглобин, миоглобин и т. п.). Реакция проходит в присутствии фермента гемоксигеназы-1 главным образом в печени, селезенке и костном мозге.

В норме в покое эндогенная продукция СО составляет ≈ 7 мкл / мин [2], но может повышаться в несколько раз при различных заболеваниях (гемолитическая анемия, гепатит и т. п.) [3–5]. Образующийся таким образом СО выводится из организма преимущественно через легкие. Установлено соотношение между концентрацией СОHb в крови и рав-

новесной концентрацией (РК) (время задержки дыхания до 20 с) СО в выдыхаемом воздухе [6, 7]. Показано, что при увеличении содержания СОHb на 1 % РК возрастает примерно на 5,6 ppm, т. е. при содержании СОHb в крови здорового некурящего человека 0,3–1,0 %, концентрация СО в выдыхаемом воздухе будет составлять 2–6 ppm.

В экспериментальном исследовании [8] неожиданно обнаружено, что в результате интенсивной физической нагрузки (ИФН) на велоэргометре (175 Вт, 5 мин), скорость выделения СО с выдыхаемым воздухом резко увеличилась практически в 2,5 раза (до 1,4 мкмоль / мин). Одновременно установлено, что концентрация лактата в крови вследствие перехода через анаэробный порог также значительно возросла примерно в 4,5 раза (до 6,8 ммоль / л), а после окончания ИФН падала практически синхронно со снижением скорости выделения СО (см. рисунок).

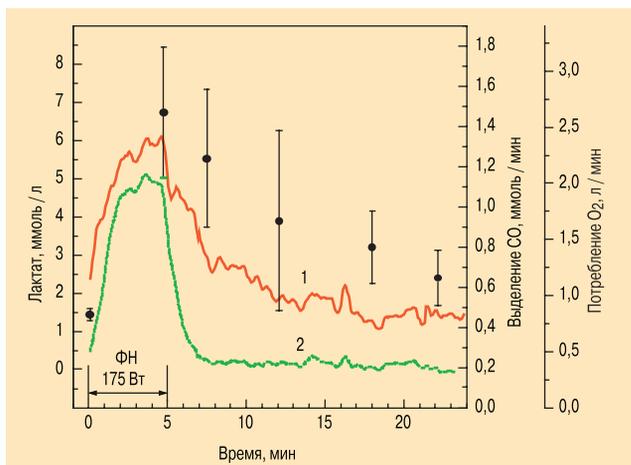


Рисунок. Динамика выделение СО (красная кривая), потребления О₂ (зеленая кривая) и концентрации лактата (•), обусловленная физической нагрузкой (175 Вт, 5 мин) [8]

Целью настоящего исследования было установление зависимости РК СО в выдыхаемом воздухе от концентрации лактата в крови в результате ИФН.

Материалы и методы

Проведены измерения концентрации СО в выдыхаемом воздухе и содержания лактата в крови у элитных спортсменов-велосипедистов (мастеров спорта) ($n = 9$; средний возраст — $25,0 \pm 2,8$ года; рост — $176,0 \pm 4,5$ см; масса тела — $76,5 \pm 5,8$ кг; МПК — $65,6 \pm 4,5$ мл / мин / кг). Исследования проведены в течение 2 разных дней плановых сборов до и после тренировочных гонок на велотреке. Концентрация СО в выдыхаемом воздухе измерялась при помощи портативного электрохимического анализатора *Smokerlyzer*[®] (*Bedfont Scientific Ltd.*, Великобритания; эксклюзивный представитель в России — ЗАО "ИнфоМед") с предварительной задержкой дыхания, а лактат измерялся при помощи портативного анализатора *Accutrend*[®] *Lactate* (*Roche Diagnostics*, Германия).

Результаты и обсуждение

Установлено, что в результате ИФН содержание лактата в крови возрастало в среднем в 3,5 раза, при этом концентрация СО в выдыхаемом воздухе увеличивалась в 2,5 раза (табл. 1, 2).

Наблюдаемое явление можно объяснить 2 принципиально разными причинами: во-первых, предположить, что при ИФН резко ускоряются процессы гемолиза эритроцитов и миолиза миоцитов в работающих мышцах, в результате чего значительно (примерно 2 раза), повышается концентрация СОНб в крови. Однако такое объяснение противоречит результатам экспериментальных исследований [9], в которых установлено, что после 20 мин ИФН на велоэргометре на уровне 70 % МПК у здоровых добровольцев скорость эндогенного образования СО снижалась с 14,4 до 10,5 мкмоль СО на 1 моль общего гема в организме в день. Обнаружено также заметное ($\approx 20\%$) падение концентрации СОНб в крови,

которое объясняется перераспределением СО между гемоглобином и миоглобином, обусловленным снижением напряжения кислорода в интенсивно работающих мышцах. Перераспределение СО между 2 буферными системами подтверждается и в других работах [10]. К сожалению, в работе [9] не отмечен другой важный механизм снижения концентрации СОНб в крови — выделение СО с выдыхаемым воздухом, скорость которого резко возрастает в процессе ИФН.

Альтернативным объяснением наблюдаемого явления можно полагать сдвиг кислотно-основного состояния крови при ИФН, превышающей анаэробный порог из-за резкого роста концентрации лактата в крови, значительного снижения рН и сдвига кривой диссоциации СОНб вправо (эффект Бора). Проведем анализ основных факторов, влияющих на скорость диссоциации СОНб в данных условиях. Очевидно это рН крови, температура и concentra-

Таблица 1
Значения концентраций СО и лактата до и после ИФН

Спортсмен, №	Концентрация до и после ИФН			
	СО, ppm 18.05.13	лактат, ммоль / л 18.05.13	СО, ppm 21.05.13	лактат, ммоль / л 21.05.13
1	4; 7	1,48; 4,20	4; 10	1,15; 5,2
2	3; 9	3,62; 4,31	4; 11	1,25; 4,38
3	2; 6	1,57; 6,04	3; 10	1,17; 5,02
4	4; 8	1,29; 2,68	4; 12	1,05; 6,34
5	2; 5	1,48; 4,57	3; 9	1,45; 4,85
6	9; 19	1,78; 3,86	4; 8	1,81; 4,98
7	2; 7	2,45; 8,18	5; 10	2,71; 6,12
8	5; 15	4,02; 5,61	4; 10	3,15; 5,87
9	5; 9	1,77; 9,73	7; 15	1,24; 10,54

Таблица 2
Отношение концентрации СО и лактата после ИФН к их исходным значениям

Спортсмен, №	Отношение концентрации СО и лактата до и после ИФН			
	СО 18.05.13	лактат 18.05.13	СО 21.05.13	лактат 21.05.13
1	1,75	2,84	2,50	4,52
2	3,00	1,19	2,75	3,50
3	3,00	3,85	3,33	4,29
4	2,00	2,08	3,00	6,04
5	2,50	3,09	3,00	3,34
6	2,11	2,17	2,00	2,75
7	3,50	3,34	2,00	2,26
8	3,00	1,40	2,50	1,86
9	1,80	5,50	2,14	8,50
Среднее $\pm \sigma$	2,52 \pm 0,60	2,83 \pm 1,26	2,58 \pm 0,45	4,12 \pm 1,96

ция 2,3-дифосфоглицерата (2,3-DPG), который определяющим образом влияет на скорость диссоциации оксигемоглобина.

В экспериментах *in vitro* установлено, что наиболее сильно на скорость диссоциации СОНб влияет рН [11]. Так, при изменении рН от 7,5 до 7,0 константа скорости диссоциации возрастает от 0,0055 до 0,0090 с⁻¹, т. е. в 1,64 раза.

Зависимость скорости диссоциации от температуры можно оценить по формуле Аррениуса:

$$\ln \frac{J_{T_2}}{J_{T_1}} = \frac{A}{R} \cdot \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right),$$

где: J_{T_1} , J_{T_2} – скорость диссоциации СОНб при температуре T_1 , T_2 соответственно; $R = 8,31$ Дж / моль / К (универсальная газовая постоянная); $A = 89\,541,82$ Дж / моль – энергия активации [11].

В соответствии с данными [12, 13], при различных видах ИФН внутренняя температура тела (*core body temperature*) изменяется не более чем на 2 °С, оставаясь в пределах 38–40 °С. С учетом принятых значений основных определяющих параметров можно заключить, что скорость диссоциации СОНб в зависимости от данного фактора может увеличиться в $\approx 1,25$ раза.

Таким образом, с учетом 2 рассмотренных факторов объясняется увеличение скорости диссоциации СОНб в результате ИФН в 2,1 раза, что сопоставимо с экспериментально наблюдаемым увеличением РК СО в выдыхаемом воздухе.

В отличие от оксигемоглобина, 20-кратное превышение концентрации 2,3-DPG по отношению к содержанию СОНб не приводит к сколь-нибудь заметному увеличению скорости его диссоциации [11]. Более того, показано, что после 1 ч ИФН (70 % МПК) на велоэргометре концентрация 2,3-DPG в крови у здоровых добровольцев достоверно не увеличивалась [14].

В результате основным фактором, влияющим на скорость диссоциации СОНб, следует считать рН крови. Меньшее значение имеет температура тела. Поскольку рН и температура должны коррелировать с интенсивностью ФН, то можно заключить, что они будут коррелировать и между собой, и с содержанием лактата в крови.

Показано, что равновесие между содержанием СО в плазме крови и гемоглобином эритроцитов устанавливается намного быстрее, чем между гемоглобином и альвеолярным воздухом [7]. Следовательно РК СО в выдыхаемом воздухе (\tilde{C}), определяемая концентрацией СО в плазме, будет практически мгновенно отражать изменение скорости диссоциации СОНб. Так как главным фактором, влияющим на скорость диссоциации, является рН, то справедливо соотношение:

$$\tilde{C} = K(pH) \cdot C_{\text{СОНб}},$$

где: $K(pH)$ – коэффициент пропорциональности как функция от рН; $C_{\text{СОНб}}$ – концентрация СОНб в крови.

Положим, что до ФН

$$pH = pH_0, \quad K(pH_0) = K_0, \quad \tilde{C} = \tilde{C}_0,$$

т. е. имеет место соотношение:

$$\tilde{C}_0 = K_0 \cdot C_{\text{СОНб}}.$$

Если пренебречь изменением концентрации СОНб в процессе ФН, но учесть изменение рН, то будет справедливо следующее соотношение:

$$\tilde{C} = K(pH) \cdot C_{\text{СОНб}}$$

или

$$\frac{\tilde{C}}{\tilde{C}_0} = \frac{K(pH)}{K_0}.$$

Полагая, что после ИФН рН определяется главным образом концентрацией лактата ($C_{\text{ЛАК}}$), получается соотношение:

$$\frac{\tilde{C}}{\tilde{C}_0} = \frac{K(C_{\text{ЛАК}})}{K_0}.$$

Таким образом, показана принципиальная возможность построения калибровочной зависимости отношения РК СО в выдыхаемом воздухе от концентрации лактата в крови.

Проведены анализ экспериментальных данных работы [8], а также оценка величины падения концентрации СОНб в результате ИФН за счет выделения с выдыхаемым воздухом [8]. Полагая, что через 20 мин после окончания ИФН легочная вентиляция и кислотно-основное состояние крови полностью восстанавливаются, можно утверждать, что начальная и конечная скорости выделения СО будут одинаково пропорциональны начальной и конечной концентрации СОНб. В соответствии с представленными данными (см. рисунок) скорость выделения СО до ФН и через 20 мин после таковой снижается с 0,65 до 0,50 мкмоль / мин, т. е. примерно на 20 %. Следовательно концентрация СОНб также снижается на 20 %.

В результате интегрирования скорости выделения СО по времени получается его общий объем, выводимый с выдыхаемым воздухом ($\approx 0,5$ мл). Полная несущая способность крови в норме для СО, также как и для O_2 , составляет $\approx 0,2$ мл СО в 1 мл крови. Если общий объем крови составляет 5 000 мл, а содержание СОНб в крови здорового некурящего человека – 0,5 %, получается, что общий объем СО, связанный с гемоглобином, составляет 5 мл.

Таким образом можно заключить, что с выдыхаемым воздухом выводится только 10 % общего содержания СО в крови, из которых на активную фазу ФН приходится лишь 3 %. Следовательно, если концентрация СОНб падает в общем на 20 %, то недостающие 10 % логично отнести к перераспределению СО в миоглобиновый буфер в соответствии с предположением [9, 10].

Развитие спортивной медицины проявляется в разработке новых неинвазивных методов определе-

ния анаэробного порога, который является общепризнанной мерой порога физической выносливости человека и широко используется для подготовки и оценки физического состояния элитных атлетов, способных к достижению наивысших результатов мирового уровня. В одном из таких оригинальных методов, в которых использована зависимость скорости выделения CO_2 с выдыхаемым воздухом от концентрации лактата в крови [15], показано, что при переходе через анаэробный порог и повышении содержания лактата избыточно образующиеся ионы водорода связываются ионами бикарбоната, а синтезируемая таким образом угольная кислота разлагается в легких на CO_2 и H_2O . В результате скорость выделения CO_2 с выдыхаемым воздухом заметно возрастает, а концентрация бикарбоната в артериальной крови падает. В результате при регистрации участков перегиба зависимостей скорости выделения CO_2 и потребления O_2 от возрастающей ФН рассчитывается анаэробный порог.

Недостатком данного метода является размытость участков перегиба, что требует сложной математической обработки экспериментальных данных. Причиной этого является сравнительно небольшое увеличение скорости выделения CO_2 за счет его неметаболической составляющей.

Заключение

Полученные данные о резком увеличении (в 2,5 раза) РК СО в выдыхаемом воздухе в результате ИФН могут быть положены в основу для разработки нового неинвазивного экспресс-метода определения анаэробного порога в реальных условиях тренировочного процесса, занятий фитнесом и аэробикой. При этом отсутствует необходимость контроля скорости легочной вентиляции, а требуются только измерения концентрации СО в выдыхаемом воздухе до и после заданной ФН с предварительной задержкой дыхания. Для этого пригодны портативные электрохимические анализаторы типа *Smokerlyzer*[®] (*Bedfont Scientific Ltd.*, Великобритания), широко используемые при контроле курения.

Литература

1. Coburn R.F. The carbon monoxide body stores. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1970; 174: 11–22.
2. Coburn R., Blakemore W., Forster R. Endogenous carbon monoxide production in man. *J. Clin. Invest.* 1963; 42: 1172–1178.
3. Coburn R., Williams W., Kahn S. Endogenous carbon monoxide production in patients with hemolytic anemia. *J. Clin. Invest.* 1966; 45: 460–468.
4. Hampson N. Carboxyhemoglobin elevation due to hemolytic anemia. *J. Emerg. Med.* 2007; 33: 17–19.
5. Yasser Ali, Negmi H., Elmasry N. et al. Early graft function and carboxy hemoglobin level in liver transplanted patients. *M.E.J. Anesth.* 2007; 19 (3): 513–526.
6. Graham B., Mink J., Cotton D. Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusion capacity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1504–1510.

7. Бабарсков Е.В. Математическое моделирование новых методов исследования диффузионной способности легких. *Труды ИОФАН (Института общей физики РАН)*. М.: Наука; 2012; т. 68: 81–135.
8. Шулагин Ю.А., Степанов Е.В., Чучалин А.Г. и др. Лазерный анализ эндогенной монооксида углерода в выдыхаемом воздухе. *Труды ИОФАН (Института общей физики РАН)*. М.: Наука; 2005; т. 61: 135–188.
9. Werner B., Lindahl J. Endogenous carbon monoxide production after bicycle exercise in healthy subjects and in patients with hereditary spherocytosis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1980; 40: 319–324.
10. Agostony A., Perzella M., Sabbioneda L. et al. CO binding to hemoglobin and mioglobin in equilibrium with a gas phase of low PO_2 value. *J. Appl. Physiol.* 1988; 65: 2513–2517.
11. Sharma V., Schmidt M., Ranney H. Dissociation of CO from carboxyhemoglobin. *J. Biol. Chem.* 1976; 251: 4267–4272.
12. Mora-Rodriguez R. Influence of aerobic fitness on thermoregulation during exercise in the heat. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2012; 40 (2): 79–87.
13. Casa D., Becker M., Ganio M. et al. Validity of devices that asses body temperature during outdoor exercise in the heat. *J. Athl. Train.* 2007; 42 (3): 333–342.
14. Marchant L.R. Relationship of 2,3-diphosphoglycerate and other blood parameteres to training, smoking and acute exercise. www.library.ubc.ca
15. Beaver W., Wasserman K., Whipp B. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J. Appl. Physiol.* 1986; 60: 2020–2027.

Поступила 11.06.14
УДК [616.152.112-057:796]-074

References

1. Coburn R.F. The carbon monoxide body stores. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1970; 174: 11–22.
2. Coburn R., Blakemore W., Forster R. Endogenous carbon monoxide production in man. *J. Clin. Invest.* 1963; 42: 1172–1178.
3. Coburn R., Williams W., Kahn S. Endogenous carbon monoxide production in patients with hemolytic anemia. *J. Clin. Invest.* 1966; 45: 460–468.
4. Hampson N. Carboxyhemoglobin elevation due to hemolytic anemia. *J. Emerg. Med.* 2007; 33: 17–19.
5. Yasser Ali, Negmi H., Elmasry N. et al. Early graft function and carboxy hemoglobin level in liver transplanted patients. *M.E.J. Anesth.* 2007; 19 (3): 513–526.
6. Graham B., Mink J., Cotton D. Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusion capacity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1504–1510.
7. Babarskov E.V. Mathematic modeling of new methods for assessment of diffusing capacity of the lungs. In: *Collected Scientific Papers of General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences*. Moscow: Nauka; 2012; vol. 68: 81–135 (in Russian).
8. Shulagin Yu.A., Stepanov E.V., Chuchalin A.G. et al. Laser analysis of endogenous exhaled carbon monoxide. In: *Collected Scientific Papers of General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences*. Moscow: Nauka; 2005; vol. 61: 135–188 (in Russian).
9. Werner B., Lindahl J. Endogenous carbon monoxide production after bicycle exercise in healthy subjects and in

- patients with hereditary spherocytosis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1980; 40: 319–324.
10. Agostony A., Perzella M., Sabbioneda L. et al. CO binding to hemoglobin and mioglobin in equilibrium with a gas phase of low PO₂ value. *J. Appl. Physiol.* 1988; 65: 2513–2517.
 11. Sharma V., Schmidt M., Ranney H. Dissociation of CO from carboxyhemoglobin. *J. Biol. Chem.* 1976; 251: 4267–4272.
 12. Mora-Rodriguez R. Influence of aerobic fitness on thermoregulation during exercise in the heat. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2012; 40 (2): 79–87.
 13. Casa D., Becker M., Ganio M. et al. Validity of devices that asses body temperature during outdoor exercise in the heat. *J. Athl. Train.* 2007; 42 (3): 333–342.
 14. Marchant L.R. Relationship of 2,3-diphosphoglycerate and other blood parameteres to training, smoking and acute exercise. www.library.ubc.ca
 15. Beaver W., Wasserman K., Whipp B. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J. Appl. Physiol.* 1986; 60: 2020–2027.

Reseived 11.06.14

UDC [616.152.112-057:796]-074

Информация об авторах

Бабарсков Евгений Викторович – к. т. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 396-53-09; e-mail: babarskov@mail.ru

Шогенова Людмила Владимировна – к. м. н., зав. лабораторией методов ингаляционной терапии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-92-93; e-mail: Luda_Shog@list.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор, зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей

И.Н.Протасова, О.В.Перьянова, Н.А.Ильenkova

ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме

Представлен обзор современных методов этиологической диагностики внебольничной пневмонии у детей по результатам проведенных в последние годы исследований. Приведены данные о чувствительности и специфичности различных методов диагностики. Проанализированы достоинства и недостатки традиционных методов микробиологической диагностики. Представлены возможности применения молекулярных методов исследования как наиболее информативных, быстрых и простых в применении.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, этиология, бактериологический метод, молекулярно-генетические методы.

Etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in children

I.N.Protasova, O.V.Peryanova, N.A.Ilyenkova

State Institute V.F.Voyno-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University, the Healthcare Ministry of Russia; Krasnoyarsk, Russia

Summary

The paper represents a systematic review of current etiological diagnostic methods in childhood community-acquired pneumonia based on studies and guidelines of recent years. The authors compare sensitivity and specificity of different diagnostic methods, advantages and limitations of different routine microbiological diagnostic approaches. According to most opinions molecular methods are very valuable, quick and easy to use but should be combined with culturing and other routine tests for better interpretation of results.

Key words: community-acquired pneumonia, children, etiology, culture, molecular methods.

Пневмония является одной из ведущих причин заболеваемости детей [1–5]. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии (ВП) в детском возрасте представляет определенные трудности [1, 4, 6–8]. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и ЮНИСЕФ (2013) разработан Глобальный план действий по профилактике и контролю пневмонии и диареи (GAPPD), целью которого является ликвидация 2 основных предотвратимых причин детской смертности – пневмонии и диареи – к 2025 г. Основной задачей данного плана является оптимизация стандартов диагностики и лечения пневмонии у детей [4].

По данным исследований *M. Ostapchuk et al.* (2004), этиологические факторы пневмонии у детей различаются в зависимости от возраста: с рождения до 20 дней выявляются *Escherichia coli* и стрептококки группы В; в возрасте от 3 нед. до 3 мес. – *Streptococcus pneumoniae*; у детей старше 4 мес. и дошкольников – вирусы (на 1-м месте – респираторно-синцитиальный вирус – РСВ), а также *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* и *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, у детей дошкольного возраста, школьников и подростков – *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* [9].

В настоящее время представления об этиологии пневмонии у детей существенно разнятся: так, по данным ВОЗ, *S. pneumoniae* и *H. influenzae b* являются основными возбудителями бактериальной пневмонии, а РСВ – вирусной пневмонии [2]. По данным

I. Rudan et al. (2010), наиболее частыми возбудителями пневмонии у детей являются вирусы: РСВ (29 % случаев) и вирус гриппа (17 %). В то же время наибольшее число летальных исходов отмечается при бактериальных пневмониях, вызванных *S. pneumoniae* и *H. influenzae b* [10]. Подчеркивается высокая частота обнаружения вирусно-бактериальных ассоциаций – от 21 до 33 % [11, 12].

По данным многоцентрового исследования PERCH (*The Pneumonia Etiology Research for Child Health*, 2000), при ВП необходимо обследование на наличие следующих патогенов: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, вирус гриппа А и В, вирус парагриппа 1–4, РСВ, риновирус, аденовирус, коронавирусы OC43, E229, HKU1, NL63, метапневмовирус человека, бокавирус человека [10]. Кроме того, при диагностике ВП у ребенка должны быть исключены коклюш и туберкулез [9]. У детей с иммунодефицитом дополнительно необходимо выявление *Pneumocystis jirovecii* [13].

Микробиологическое подтверждение диагноза пневмонии связано с определенными трудностями – такими как невозможность получения материала из очага инфекции, низкая чувствительность традиционных методов диагностики, сложность оценки этиологической роли того или иного микроорганизма в каждом случае [8]. В качестве альтернативы используются мокрота, мазки из носоглотки, но при этом часто выявляются микроорганизмы, входящие

в состав нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей, т. е. в ряде случаев точно установить этиологию пневмонии не представляется возможным [10].

У детей нередко происходит контаминация мокроты *S. pneumoniae* и *H. influenzae* ввиду высокой частоты назофарингеального носительства данных микроорганизмов. Так, распространенность носительства *S. pneumoniae* среди детей до 5 лет составляет 57–65 % (у взрослых – 6–14 %), *H. influenzae* – 26 % (у взрослых – 3 %) [14]. У детей исследовательской группой PERCH рекомендуется производить сбор индуцированной мокроты [14]. Образцы индуцированной мокроты в большинстве случаев пригодны для микроскопического и бактериологического исследования (в т. ч. и у детей до 1 года), а также для исследования с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). При бактериологическом исследовании мокроты этиологически значимым считается количество возбудителя, превышающее 10^7 микробных клеток в 1 мл [14]. При диагностике пневмококковой пневмонии в случае использования высокоинформативных методов – микроскопического и бактериологического до начала антибактериальной терапии диагноз подтверждается в 80 % случаев [11].

Чувствительность бактериологического метода исследования крови низка [15]. Так, по данным *K.Loens et al.* (2009), бактериологическое исследование крови высокоспецифично, но положительный результат отмечается в небольшом числе случаев (4–18 %) [16]. В работе *D.Lakhani* и *P.Muley* (2013) гемокультуры были выделены у 6,1 % детей, поступивших в стационар по поводу тяжелой ВП [15]. В исследовании *A.Mendoza-Paredes et al.* (2013), проведенном у детей ($n = 535$) до 3 лет, госпитализированных по поводу пневмонии и полностью привитых по возрасту (в т. ч. пневмококковой и гемофильной вакцинами), процент положительных гемокультур составил 2,2 %. При этом все выделенные микроорганизмы были сочтены контаминантами, не имеющими этиологической значимости [17]. В исследовании, проведенном *S.Vong et al.* (2013) среди детей старше 5 лет и взрослых, поступивших в стационар с клиническими симптомами пневмонии, гемокультуры были выделены лишь у 2 % больных [11].

В последние годы широкое распространение получили иммунохроматографические тесты (ИХГТ) (*Binax NOW*), основанные на выявлении С-полисахаридного пневмококкового антигена в моче пациентов. При диагностике пневмококковой пневмонии у взрослых широко используется антигенный тест, чувствительность которого составляет 77–88 %, специфичность – 67–100 % [18, 19]. При использовании данного теста возможны ложноположительные (перекрестные) реакции с антигенами стрептококков других видов, также тест может быть положительным у переболевших в течение нескольких недель после выздоровления [20]. Применение данного теста у детей отличается низкой специфичностью, т. к. присутствие пневмококкового антигена в моче достаточно часто наблюдается у бактерионосителей [21]. Согласно Клиническим рекоменда-

циям по ведению детей с внебольничной пневмонией в возрасте старше 3 месяцев, для диагностики пневмококковой пневмонии определение антигенов в моче не рекомендуется ввиду высокой частоты ложноположительных результатов (значимая рекомендация; доказательства высокого уровня) [22]. Несмотря на низкую информативность ИХГТ при исследовании мочи у детей, его применение рекомендуется при исследовании плевральной жидкости, бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), а также питательного бульона при выделении гемокультур (в случае трудностей при выделении культуры) [23]. В исследовании *A.Galetto-Lacour* (2013) доказано, что выявление пневмококкового антигена в моче при повышенном уровне прокальцитонина и С-реактивного белка в крови является диагностически значимым в подтверждении пневмококковой этиологии заболевания [24].

Молекулярно-генетические методы этиологической диагностики пневмонии отличаются более высокой чувствительностью по сравнению с другими методами диагностики, а также применимы в случае предшествующей антибактериальной терапии, когда выделение культуры возбудителя не представляется возможным. С целью диагностики пневмонии, вызванной *H. influenzae b*, рекомендуется ПЦР-детекция гена *bexA*, кодирующего синтез капсулы [25].

Для подтверждения пневмококковой этиологии заболевания в настоящее время рекомендуется выявление гена *lytA*, кодирующего пневмококковый аутолизин [21]. Так, в исследовании *S.Cvitkovic et al.* (2013) были включены пациенты ($n = 340$) с ВП, образцы плазмы крови которых исследовались с помощью *real-time*-ПЦР для подтверждения пневмококковой этиологии заболевания посредством выявления гена *lytA*. Доказано, что информативность данного метода достоверно выше, чем бактериологического, т. к. в образцах плазмы ДНК пневмококков была выявлена у 31,9 % детей (бактериологическим методом – у 3,1 %) и у 22,8 % взрослых (бактериологически – у 6,7 %) [26]. Исследование *G.Abdeldaim et al.* (2010) посвящено ПЦР-детекции генов пневмококка *lytA*, *Spn9802* (видоспецифический фрагмент ДНК), *ply* (ген, кодирующий пневмолизин) в плазме крови взрослых пациентов с ВП с помощью ПЦР. По сравнению с бактериологическим методом чувствительность и специфичность ПЦР-детекции *lytA* и *Spn9802* в плазме крови больных бактериальной пневмококковой пневмонией достаточно высоки, в то время как выявление гена *ply* является недостаточно специфичным при диагностике пневмоний как бактериальных, так и небактериальных [27]. В настоящее время возможно определение серотипа *S. pneumoniae* с помощью ПЦР непосредственно из клинического образца крови пациента без выделения чистой культуры [7].

Для выявления респираторных патогенов в отделяемом носоглотки исследовательской группой PERCH рекомендуется *real-time*-мультиплексная ПЦР. Данный метод является максимально автоматизированным, исключена контаминация (т. к. амплификация и детекция происходят в 1 пробирке).

Чувствительность и специфичность различных методов диагностики пневмонии у детей

Исследуемый материал	Рекомендуемые методы исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %	Публикация
Мокрота	Бактериоскопический	15–100	11–100	[16]
	Бактериологический	29–94	50	[31, 32]
	ПЦР*	80–90	> 85	[33]
Кровь	Бактериологический	2–18	> 95	[13]
	ПЦР	100	95–99	[31, 32]
	Серологический**	80,3	92,3	[33]
Моча	ИХГТ (выявление антигена <i>S. pneumoniae</i>)***	71–96	50–60	[31, 32]
		(у взрослых) 74–75	94–97	[31, 32]
Секреты носо- / ротоглотки	ПЦР****	56–73		[34]
		73	99 (для РСВ)	[34]
БАЛ	Бактериологический	90	97	[16]
	ПЦР	86–100	90–100	[32]
Плевральная жидкость	Бактериологический	40–70	100	[35]
	ПЦР	68–100	92–100	[36]
Биоптат легкого	Бактериологический	50	100	[13]
	ПЦР	62	100	[13]

Примечание: * – при выявлении *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*; ** – при выявлении IgM и IgG к *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*; *** – рекомендуется в сочетании с другими диагностическими тестами (прокальцитонин, С-реактивный белок); **** – данное исследование рекомендуется только для детекции вирусов.

Целью исследования (2010), проведенного среди детей ($n = 922$; средний возраст – 9 мес.), поступивших в стационар с тяжелыми формами пневмонии, явилось определение роли вирусов в развитии пневмоний. Исследование проводилось с использованием *real-time*-ПЦР для выявления нуклеиновых кислот аденовируса, вируса парагриппа 1–3-го типов, РСВ, вируса гриппа А и В, метапневмовируса человека, бокавируса человека, коронавируса ОС 43, НКУ1, E229, NL-63. Полученные результаты сравнивались с данными здоровых детей контрольной группы. В качестве материала для исследования забиралась назальная смывы. У детей с пневмонией отмечалась достоверно более высокая частота выявления РСВ (34 %) по сравнению с контрольной группой (5 %); в отношении других вирусов статистически достоверных различий не выявлено [28]. В исследовании *A. Ali et al.* (2013) с участием детей до 2 лет с тяжелой пневмонией для исследования использовалась *real-time*-ПЦР, материалом служили мазки из зева. Вирусы (метапневмовирус человека, вирус гриппа А и РСВ) были выявлены у 36 % обследуемых, при этом РСВ составил ≈ 50 % выявленных вирусных патогенов (у 17 % больных). Метапневмовирус оказался 2-м по частоте выявления (у 14 % детей) [29].

При диагностике пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, в качестве исследуемого материала у детей рекомендуются мазки из носо- и ротоглотки, мокрота, БАЛ (при необходимости) [12, 30]. При этом исследование мокроты является наиболее информативным [16].

Согласно Клиническим рекомендациям по ведению детей с внебольничной пневмонией в возрасте старше 3 месяцев, получение образцов для микробиологических исследований при бронхоскопии с помощью защищенных щеток, БАЛ, а также чрескожной аспирации или биопсии открытого легкого рекомендуется детям с тяжелой формой пневмонии,

если при проведенных ранее диагностических тестах результата не получено [22].

Заключение

При проведении микробиологической диагностики ВП у детей необходимо применение комплекса методов, в т. ч. молекулярно-генетических (см. таблицу). Последние, с учетом их высокой чувствительности по сравнению с другими методами исследования, в значительной степени способствуют улучшению этиологической диагностики пневмонии у детей, а также совершенствованию подходов к профилактике и терапии.

Литература

1. Global action Plan for Prevention and Control of Pneumonia (GaPP). WHO / UNICEF; 2009.
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> (дата обращения 25.02.14).
3. Баранов А.А. Педиатрия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009; т. 2.
4. Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). WHO / UNICEF; 2013.
5. Артюхов И.П., Галактионова М.Ю., Рахимова А.Л. Основные тенденции состояния здоровья подростков города Красноярск. *Сибирское медицинское обозрение*. 2012; 6: 47–52.
6. Ильенкова Н.А. Организация медицинской помощи детям с пневмонией в Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2005; 3: 4–8.
7. Ostapchuk M., Roberts D.M., Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am. Fam. Physician*. 2004; 70 (5): 899–908.
8. Weil-Olivier C., van der Linden M., de Schutter I. et al. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective. *BMC Infect. Dis.* 2012; 12: 207.
9. Carrol E.D., Mankhambo L.A., Guiver M. et al. PCR improves diagnostic yield from lung aspiration in Malawian

- children with radiologically confirmed pneumonia. *PLoS One*. 2011; 6 (6): e21042.
10. Bhat N., O'Brien K.L., Karron R.A. et al. Use and evaluation of molecular diagnostics for pneumonia etiology studies. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (Suppl. 2): 153–158.
 11. Rudan I., O'Brien K.L., Nair H. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J. Global Hlth.* 2013; 3 (1): e010401.
 12. Grant L.R., Hammit L.L., Murdoch D.R. et al. Procedures for collection of induced sputum specimens from children. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (Suppl. 2): 140–145.
 13. Vong S., Guillard B., Borand L. et al. Acute lower respiratory infections in ≥ 5 year-old hospitalized patients in Cambodia, a low-income tropical country: clinical characteristics and pathogenic etiology. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 97.
 14. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53: e25.
 15. Loens K., Van Heirstraeten L., Malhotra-Kumar S. et al. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (1): 21–31.
 16. Lakhani D., Muley P. The association of positive chest radiograph and laboratory parameters with community acquired pneumonia in children. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013; 7 (8): 1629–1631.
 17. Mendoza-Paredes A., Bastos J., Leber M. et al. Utility of blood culture in uncomplicated pneumonia in children. *Clin. Med. Insights Pediatr.* 2013; 7: 1–5.
 18. Gutierrez F., Masia M., Rodriguez J.C. et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of Streptococcus pneumoniae urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36 (3): 286–292.
 19. Werno A.M., Murdoch D.R. Medical microbiology: laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (6): 926–932.
 20. Blaschke A.J. Interpreting assays for the detection of Streptococcus pneumoniae. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (Suppl. 4): 331–337.
 21. Navarro D., Garcia-Maset L., Gimeno C. et al. Performance of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42 (10): 4853–4855.
 22. Baggett H.C., Rhodes J., Dejsirilert S. et al. Pneumococcal antigen testing of blood culture broth to enhance the detection of Streptococcus pneumoniae bacteremia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31 (5): 753–756.
 23. Galetto-Lacour A., Alcoba G., Posfay-Barbe K.M. et al. Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (11): 1175–1179.
 24. Selva L., Benmessaoud R., Lanaspá M. et al. Detection of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b by real-time PCR from dried blood spot samples among children with pneumonia: a useful approach for developing countries. *PLoS One*. 2013; 8 (10): e76970.
 25. Cvitkovic S.V., Beovic B., Pokorn M. et al. Improvement of pneumococcal pneumonia diagnostics by the use of rt-PCR on plasma and respiratory samples. *Scand. J. Infect. Dis.* 2013; 45 (10): 731–737.
 26. Abdeldaim G., Herrmann B., Mölling P. et al. Usefulness of real-time PCR for lytA, ply, and Spn9802 on plasma samples for the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (8): 1135–1141.
 27. Peters R.P.H., de Boer R.F., Schuurman T. et al. Streptococcus pneumoniae DNA Load in Blood as a Marker of Infection in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (10): 3308–3312.
 28. Berkley J.A., Munywoki P., Ngama M. et al. Viral etiology of severe pneumonia among Kenyan young infants and children. *J.A.M.A.* 2010; 303 (20): 2051–2057.
 29. Ali A., Khowaja A.R., Bashir M.Z. et al. Role of Human metapneumovirus, Influenza A virus and Respiratory Syncytial virus in causing WHO-defined severe pneumonia in children in a developing country. *PLoS One*. 2013; 8 (9): e74756.
 30. Cevey-Macherel M., Galetto-Lacour A., Gervais A. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur. J. Pediatr.* 2009; 168 (12): 1429–1436.
 31. Michelow I.C., Olsen K., Lozano J. et al. Diagnostic utility and clinical significance of naso- and oropharyngeal samples used in a PCR assay to diagnose Mycoplasma pneumoniae infection in children with community-acquired pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42 (7): 3339–3341.
 32. Michelow I.C., Lozano J., Olsen K. et al. Diagnosis of Streptococcus pneumoniae Lower Respiratory Infection in Hospitalized Children by Culture, Polymerase Chain Reaction, Serological Testing, and Urinary Antigen Detection. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 (1): e1–e11.
 33. Stralin K., Korsgaard J., Olcen P. et al. Evaluation of a multiplex PCR for bacterial pathogens applied to bronchoalveolar lavage. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (3): 568–575.
 34. Falsey A.R., Formica M.A., Walsh E.E. Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus infection: comparison of reverse transcription-PCR to viral culture and serology in adults with respiratory illness. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40 (3): 817–820.
 35. Garrido V.V., Sancho J.F., Blasco L.H. et al. Diagnosis and treatment of pleural effusion. *Arch. Bronconeumol.* 2006; 42 (7): 349–372.
 36. Song J.Y., Eun B.W., Nahm M.H. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: current pitfalls and the way forward. *Infect. Chemother.* 2013; 45 (4): 351–366.
 37. Yamazaki T., Narita M., Sasaki N. et al. Comparison of PCR for sputum samples obtained by induced cough and serological tests for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection in children. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006; 13 (6): 708–710.

Поступила 31.03.14

УДК 616.24-002-053.2-07

References

1. Global action Plan for Prevention and Control of Pneumonia (GaPP). *WHO / UNICEF*; 2009.
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>
3. Baranov A.A. Pediatrics: National guidelines. *Moscow: GEOTAR-Media*; 2009; vol. 2 (in Russian).
4. Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). *WHO / UNICEF*; 2013.
5. Artyukhov I.P., Galaktionova M.Yu., Rakhimova A.L. General features of health status in adolescents of Krasnoyarsk. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2012; 6: 47–52 (in Russian).
6. Il'enkova N.A. Management of medical care for children with pneumonia in Russian Federation. *Rosssiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2005; 3: 4–8 (in Russian).
7. Ostapchuk M., Roberts D.M., Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am. Fam. Physician*. 2004; 70 (5): 899–908.

8. Weil-Olivier C., van der Linden M., de Schutter I. et al. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective. *BMC Infect. Dis.* 2012; 12: 207.
9. Carrol E.D., Mankhambo L.A., Guiver M. et al. PCR improves diagnostic yield from lung aspiration in Malawian children with radiologically confirmed pneumonia. *PLoS One.* 2011; 6 (6): e21042.
10. Bhat N., O'Brien K.L., Karron R.A. et al. Use and evaluation of molecular diagnostics for pneumonia etiology studies. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (Suppl. 2): 153–158.
11. Rudan I., O'Brien K.L., Nair H. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J. Global Hlth.* 2013; 3 (1): e010401.
12. Grant L.R., Hammit L.L., Murdoch D.R. et al. Procedures for collection of induced sputum specimens from children. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (Suppl. 2): 140–145.
13. Vong S., Guillard B., Borand L. et al. Acute lower respiratory infections in ≥ 5 year-old hospitalized patients in Cambodia, a low-income tropical country: clinical characteristics and pathogenic etiology. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13: 97.
14. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53: e25.
15. Loens K., Van Heirstraeten L., Malhotra-Kumar S. et al. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (1): 21–31.
16. Lakhani D., Muley P. The association of positive chest radiograph and laboratory parameters with community acquired pneumonia in children. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013; 7 (8): 1629–1631.
17. Mendoza-Paredes A., Bastos J., Leber M. et al. Utility of blood culture in uncomplicated pneumonia in children. *Clin. Med. Insights Pediatr.* 2013; 7: 1–5.
18. Gutierrez F., Masia M., Rodriguez J.C. et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of Streptococcus pneumoniae urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36 (3): 286–292.
19. Werno A.M., Murdoch D.R. Medical microbiology: laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46 (6): 926–932.
20. Blaschke A.J. Interpreting assays for the detection of Streptococcus pneumoniae. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (Suppl. 4): 331–337.
21. Navarro D., Garcia-Maset L., Gimeno C. et al. Performance of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42 (10): 4853–4855.
22. Baggett H.C., Rhodes J., Dejsirilert S. et al. Pneumococcal antigen testing of blood culture broth to enhance the detection of Streptococcus pneumoniae bacteremia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31 (5): 753–756.
23. Galetto-Lacour A., Alcoba G., Posfay-Barbe K.M. et al. Elevated inflammatory markers combined with positive pneumococcal urinary antigen are a good predictor of pneumococcal community-acquired pneumonia in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (11): 1175–1179.
24. Selva L., Benmessaoud R., Lanaspá M. et al. Detection of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b by real-time PCR from dried blood spot samples among children with pneumonia: a useful approach for developing countries. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e76970.
25. Cvitkovic S.V., Beovic B., Pokorn M. et al. Improvement of pneumococcal pneumonia diagnostics by the use of rt-PCR on plasma and respiratory samples. *Scand. J. Infect. Dis.* 2013; 45 (10): 731–737.
26. Abdeldaim G., Herrmann B., Mölling P. et al. Usefulness of real-time PCR for *lytA*, *ply*, and *Spn9802* on plasma samples for the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (8): 1135–1141.
27. Peters R.P.H., de Boer R.F., Schuurman T. et al. Streptococcus pneumoniae DNA Load in Blood as a Marker of Infection in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (10): 3308–3312.
28. Berkley J.A., Munywoki P., Ngama M. et al. Viral etiology of severe pneumonia among Kenyan young infants and children. *J.A.M.A.* 2010; 303 (20): 2051–2057.
29. Ali A., Khowaja A.R., Bashir M.Z. et al. Role of Human metapneumovirus, Influenza A virus and Respiratory Syncytial virus in causing WHO-defined severe pneumonia in children in a developing country. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e74756.
30. Cevey-Macherel M., Galetto-Lacour A., Gervais A. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines. *Eur. J. Pediatr.* 2009; 168 (12): 1429–1436.
31. Michelow I.C., Olsen K., Lozano J. et al. Diagnostic utility and clinical significance of naso- and oropharyngeal samples used in a PCR assay to diagnose Mycoplasma pneumoniae infection in children with community-acquired pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42 (7): 3339–3341.
32. Michelow I.C., Lozano J., Olsen K. et al. Diagnosis of Streptococcus pneumoniae Lower Respiratory Infection in Hospitalized Children by Culture, Polymerase Chain Reaction, Serological Testing, and Urinary Antigen Detection. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34 (1): e1–e11.
33. Stralin K., Korsgaard J., Olcen P. et al. Evaluation of a multiplex PCR for bacterial pathogens applied to bronchoalveolar lavage. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (3): 568–575.
34. Falsey A.R., Formica M.A., Walsh E.E. Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus infection: comparison of reverse transcription-PCR to viral culture and serology in adults with respiratory illness. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40 (3): 817–820.
35. Garrido V.V., Sancho J.F., Blasco L.H. et al. Diagnosis and treatment of pleural effusion. *Arch. Bronconeumol.* 2006; 42 (7): 349–372.
36. Song J.Y., Eun B.W., Nahm M.H. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: current pitfalls and the way forward. *Infect. Chemother.* 2013; 45 (4): 351–366.
37. Yamazaki T., Narita M., Sasaki N. et al. Comparison of PCR for sputum samples obtained by induced cough and serological tests for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection in children. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006; 13 (6): 708–710.

Received May 31, 2014

UDC 616.24-002-053.2-07

Информация об авторах

Протасова Ирина Николаевна – к. м. н., доцент кафедры микробиологии ГБОУ ВПО "КрасГМУ" им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России; тел.: (960) 753-14-14; e-mail: ovsyanka802@gmail.com
 Перьянова Ольга Владимировна – к. б. н., доцент, зав. кафедрой микробиологии ГБОУ ВПО "КрасГМУ" им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России; тел.: (391) 220-13-61; e-mail: perianova@mail.ru
 Ильенкова Наталья Анатольевна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ" им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России; тел.: (391) 264-09-61; e-mail: ilenkova1@mail.ru

Возможности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении гриппа, ОРВИ, герпес-вирусных инфекций

М.С.Савенкова¹, М.П.Савенков¹, А.А.Афанасьева¹, Н.А.Абрамова²

1 – ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова" Минздрава России: 117977, Москва, ул. Островитянова, 1;

2 – Филиал № 2 Поликлиники ОАО "Газпром": 117420, Москва, ул. Наметкина, 16, корп. 4

Резюме

Острые респираторные вирусные (ОРВИ) и герпес-вирусные инфекции стали одними из самых распространенных заболеваний как среди детей, так и среди взрослых. Представлены клинические особенности течения и классификации ОРВИ, герпетических инфекций, иммуномодулирующих препаратов, а также возможности современного лечения с учетом индивидуального подхода, особенно у часто болеющих детей и взрослых.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные (грипп, парагрипп, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, бокавирусная, реовирусная, риновирусная, метапневмовирусная, коронавирусная), герпес-вирусные инфекции, клинические симптомы, лечение, иммуномодуляторы.

Effects of antiviral and immunomodulating treatment of influenza, other acute respiratory viral infections and Herpes virus infection

M.S.Savenkova¹, M.P.Savenkov¹, A.A.Afanasyeva¹, N.A.Abramova²

1 – State Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Moscow, Russia;

2 – Private Medical Institution "Ambulatory care clinic of OAO Gazprom", branch N 2; Moscow, Russia

Summary

Currently, acute respiratory infection (ARI) and Herpes virus infection are widely prevalent in children and adults. Clinical presentations and course, characterization of ARI and Herpes virus infection, groups of immunomodulating drugs and current individualized treatment approach are reviewed in this article.

Key words: acute respiratory infection, influenza, parainfluenza, adenovirus, respiratory syncytial virus, bocavirus, reovirus, rhinovirus, metapneumovirus, coronavirus, Herpes virus, clinical signs, treatment, immunomodulators.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) — самая распространенная и разнородная по этиологии (вирусы, бактерии, внутриклеточные паразиты) группа инфекционных заболеваний, объединенных схожей клинической симптоматикой. По частоте и распространенности в период эпидемии у детей и взрослых ОРЗ занимают 1-е место. В табл. 1 представлены основные группы возбудителей ОРЗ у детей [1].

Многочисленность группы респираторных заболеваний обусловлена широкой циркуляцией вирусов. Однако в последние 20 лет в эпидемическом процессе наряду с вирусами также принимают участие

и внутриклеточные возбудители — хламидии и микоплазмы, с которыми связаны острые и хронические заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей. Эпидемия микоплазменной инфекции, во время которой отмечался рост заболеваемости пневмонией не только микоплазменной этиологии, но и другого происхождения, наблюдалась в 2012–2013 гг.

Большое значение для развития респираторных заболеваний имеет эндогенная микрофлора, которая активно размножается под воздействием различных вирусов и способствует развитию бактериальных осложнений (отитов, синуситов, пневмоний и т. д.).

Таблица 1
Основные группы возбудителей ОРЗ у детей

Группа возбудителей	Возбудитель
Респираторные вирусы	Грипп (А, В), парагрипп, аденовирусы, РСВ, риновирусы, коронавирусы, энтеровирусы
Внутри- и внеклеточные возбудители	<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Pneumocystis spp.</i>
ГВ	Герпес 1-го, 2-го, 6–8-го типов, <i>Varicella Zoster</i> 3-го типа, ВЭБ 4-го типа, ЦМВ 5-го типа
Представители эндогенной микрофлоры	Стафилококки, стрептококки, энтерококки и др.
Бактериальные возбудители ЛОР-органов и РТ	Пневмококк, гемофильная палочка, <i>Moraxella</i> , золотистый стафилококк, кишечная палочка, <i>Klebsiella</i>

Примечание: РСВ – респираторный синцитиальный вирус; ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр; ЦМВ – цитомегаловирус; ГВ – герпес-вирусы; РТ – респираторный тракт.

При воздействии таких бактериальных возбудителей, как пневмококки, стрептококки и стафилококки развиваются тяжелые и деструктивные формы пневмоний. Значение ГВ в структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) будет представлено далее.

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется до 16–18 млн случаев инфекционных заболеваний у детей, причем самыми распространенными на сегодняшний день остаются ОРВИ.

Этиология и эпидемиология ОРВИ

Вирусы, вызывающие ОРЗ, относятся к разным таксономическим семействам, различаются по структуре и биологической характеристике. Патогенные для человека респираторные вирусы объединены в 5 вирусных семейств (РНК-содержащие: *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Coronaviridae*; ДНК-содержащие: *Adenoviridae*) и 8 родов (*Influenzavirus*, *Paramyxovirus*, *Pneumovirus*, *Rhinovirus*, *Enterovirus*, *Coronavirus*, *Mastadenovirus*, *Parvoviridae* (*Bocavirus*)) [2].

Эпидемии гриппа ежегодно наносят огромный социально-экономический ущерб. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), экономические потери при ежегодном подъеме заболеваемости гриппом составляет 1–6 млн долларов США на 100 тыс. населения. Ежегодно от гриппа и его осложнений умирают 200–500 тыс. человек [3]. В России ежегодно число заболевших гриппом достигает 30 млн человек, а суммарный экономический ущерб – 40 млрд руб., что составляет ≈ 80 % ущерба от всех инфекционных болезней [4]. По данным Санкт-Петербургской государственной академии им. И.И.Мечникова, по частоте инфицирования грипп составляет 15 % (тип А – 12 %, В – 3 %), парагрипп – до 50 %, аденоинфекции – до 5 %, РСВ – 4 %, микоплазма – 2,7 %, энтеровирусы – 1,2 %, смешанные инфекции ≈ 23 % случаев [4]. Вирус передается воздушно-капельным путем от больного человека как при острых, так и стертых или бессимптомных формах заболевания. Контактным путем вирус передается реже. После перенесенной

инфекции формируется нестойкий иммунитет, продолжительность которого, например, для вируса гриппа составляет всего 1,5–3,0 года и только относительно данного вида вируса. Именно высокой изменчивостью вируса гриппа за счет мутаций в вирусном геноме объясняется возникновение эпидемий. Для парагриппозной и РСВ-инфекции иммунитет более продолжителен – 3–5 лет. Относительно стойкий иммунитет вырабатывается к адено- и риновирусам [5].

Известно, что репликация ряда вирусов (гриппа, парагриппа, РСВ, рино-, коронавируса) происходит в РТ, а для некоторых адено-, энтеровирусов размножение происходит не только в РТ, но и в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и центральной нервной системе (ЦНС). В последние годы от больных ОРВИ были выделены и идентифицированы ранее неизвестные вирусы из семейства *Parvovirus* (бокавирус – HboV), *Paramyxovirus* (метапневмовирус человека – hMPV) и 3 коронавируса, вызывающие поражение нижних отделов РТ – пневмонии, а также тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) [2].

Клинические симптомы ОРВИ во многом схожи: гипертермия, катаральные явления (насморк, кашель), головная боль, гиперемия зева, конъюнктивит, увеличение регионарных лимфатических узлов, боли в животе, рвота, артралгии. Обычно пик заболеваемости гриппом приходится на зимние месяцы, а вспышки других ОРВИ встречаются круглогодично. Лихорадочный период при гриппе сохраняется 1–2 дня, гипертермия достигает 38–40 °С, при парагриппе – 37,5–38 °С (≤ 5 суток), при аденовирусной инфекции – в течение 2 нед. с температурой до 38–39 °С. При риновирусной инфекции температурная реакция выражена незначительно, чаще субфебрильная.

Возбудители имеют определенный тропизм к отдельным участкам слизистой РТ, тем самым определяя основную симптоматику заболевания (табл. 2). Несмотря на схожую клиническую картину, имеются и определенные различия как по клиническим симптомам, так и по продолжительности инкубационного периода. В табл. 2, 3 представлены основные клинические симптомы и синдромы при ОРВИ.

Таблица 2
Основные клинические симптомы и синдромы при ОРВИ

Заболевание	Симптомы	Синдромы
Грипп	Трахеит, бронхит, пневмония	Нейротоксикоз, круп
Аденовирусная инфекция	Ринит, конъюнктивит, лимфаденопатия, гепатомегалия	БОС
Парагрипп	Фарингит, ларингит	Круп
Риновирусная инфекция	Ринит, обструктивный бронхит	БОС
РСИ	Бронхит простой и обструктивный	БОС
Реовирусная инфекция	Ринофарингит, конъюнктивит, пневмония, менингит, миокардит	Диарея
Бокавирусная инфекция	Ринофарингит	Круп, БОС
Метапневмовирусная инфекция	Обструктивный бронхит, пневмония	БОС
Коронавирусная инфекция	Ринофарингит, пневмония, гастроэнтерит	–

Примечание: РСИ – респираторно-синцитиальная инфекция; БОС – бронхообструктивный синдром.

Сравнительные симптомы при ОРВИ, вызванных различными респираторными вирусами [6]

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

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Грипп. Серотипы гриппа А, в отличие от вирусов В и С, которые имеют меньшее значение в эпидемиологии из-за локализации в определенной местности, широко распространены в природе. В последние годы эпидемиологическая ситуация характеризуется увеличением случаев инфицирования вирусами гриппа А: А / H5N1 / 09, А / H7N7, А / H9N2. Пандемия 2009–2010 гг. была обусловлена появлением нового штамма вируса гриппа А / H1N1, который уже в эпидемиологический сезон 2011–2012 гг. был практически вытеснен обычными эпидемиологическими штаммами А / H3N2. Антигенная изменчивость вируса гриппа А связана с нейраминидазой и гемагглютинином, которые меняются независимо друг от друга под действием 2 генетических механизмов – антигенного дрейфа и шифта.

Грипп – острое инфекционное заболевание с коротким инкубационным периодом (от 2–5 ч до 7 суток), внезапным началом, выраженной интоксикацией. Как правило, начало заболевания острое, отмечаются гипертермия, быстро нарастающие симптомы интоксикации, определяющие тяжесть заболевания. Внешне у больного выражена гиперемия лица, нередко – геморрагический синдром в виде петехиальных кровоизлияний на коже, в склерах, слизистых, носовые кровотечения. Жалобы на головное окружение выражены слабо. У детей раннего возраста может возникнуть судорожный синдром, менингеальные знаки, чаще связанные с признаками внутричерепной гипертензии. Однако могут развиваться и более тяжелые поражения ЦНС – серозный менингит, менингоэнцефалит.

Поражение бронхолегочной системы характеризуется развитием ларингита, бронхита, бронхопневмонии. Тяжесть поражения легких при гриппе на 3–5-й день болезни связана с развитием альвеолярного отека, а также пневмонии, которая может быть и вирусного, и смешанного (вирусно-бактериального) генеза. При развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) наблюдается прогрессиру-

ющая дыхательная недостаточность, обусловленная отеком легких, которая может привести к летальному исходу.

Парагрипп (4 серотипа). В структуре ОРВИ составляет ≈ 30 %. У детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет парагрипп чаще проявляется синдромом крупа (стенозирующий ларинготрахеит), т. к. вирус проявляет тропизм к гортани. Синдром крупа у детей проявляется триадой клинических симптомов: грубый "лающий" кашель, осиплость голоса и стенотическое дыхание. Характер воспаления слизистой может быть различным – катаральным, гнойным, фибринозным, язвенно-некротическим. Основные клинические проявления у детей объясняются воспалением слизистой, наличием экссудата, спазмом мышц гортани, обструкцией верхних дыхательных путей, у взрослых – симптомами ринита, фарингита и ларингита (боль в горле, сухой грубый кашель, осиплость голоса), реже возникает бронхит. Симптомы интоксикации, катаральные явления выражены умеренно. Непродолжительная температурная реакция – от субфебрильных до фебрильных цифр (38 °С).

Риновирусная инфекция. Клиническая картина развивается спустя 10–12 ч после инфицирования слизистой носа. Местный воспалительный процесс развивается на слизистых носа в виде отека, гиперсекреции слизи, ринореи. В течение первых 2 дней настолько выражен насморк со слизистым отделяемым, появляется мацерация кожи вокруг носа, щек и крыльев носа. Задняя стенка глотки гиперемирована, инъецирована. Спустя некоторое время гематогенно и лимфогенно вирусом поражаются бронхи и легкие, развиваются вторичные гнойные осложнения (отит, синусит). К числу патогенов, осложняющих риновирусную инфекцию, относятся *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella spp.* и др. [2].

Аденовирусная инфекция разнообразна по клиническим проявлениям. Аденовирусы проникают в организм человека воздушно-капельным, через ЖКТ –

алиментарным и контактным путями. Поэтому вирусы размножаются и проявляют тропизм не только к эпителию дыхательных путей, но и к слизистой глаз и лимфатической системе (лимфатическим узлам). Семейство *Adenoviridae* состоит из 101 вируса, разделенного на 6 групп: А, В, С, D, Е, F. Аденовирусы могут вызывать острые и хронические заболевания, они также обладают онкогенной активностью. Заболевание развивается обычно медленно, выявляется высокий процент латентных форм. Эпидемические серотипы относятся к подгруппе В, латентные – к подгруппе С. Вирус обладает цитопатогенным действием, в клетках развиваются дегенеративные процессы, возможно возникновение некроза эпителия [2].

Отличительная черта течения аденовирусной инфекции – "ползучий" характер распространения с поражением слизистых оболочек носа, задней стенки глотки, слизистых миндалин, глаз. К наиболее частым проявлениям аденовирусной инфекции относятся фарингоконъюнктивальная лихорадка, продолжительность которой может составлять 2 и более недели, кератоконъюнктивит, фарингит, бронхит, пневмония. Тяжелые формы пневмоний обычно развиваются у детей раннего возраста. Возможно развитие мезаденита, а также мононуклеозоподобного синдрома с увеличением лимфатических узлов всех групп. Продолжительность заболевания составляет 2–4 нед. Заболевание свойственно волнообразное течение с постепенным вовлечением в процесс разных систем и органов, а также присоединение бактериальных осложнений – синуситов, отитов, миокардитов.

РСИ. Обычно в течение года отмечаются 2 волны с пиками в начале зимы и весной. Во время эпидемии гриппа число случаев РСИ увеличивается. Заражение происходит контактным путем – не только от больного, но и через предметы. Тяжесть заболевания связана с преимущественным поражением нижних отделов дыхательных путей, развитием пневмоний, обструктивного бронхита и бронхиолита, особенно у детей до 6 мес., новорожденных и глубоко недоношенных, у которых заболевание может закончиться летальным исходом. При патоморфологическом исследовании легких выявляются сосочкообразное разрастание эпителия, конгломераты клеток, закупоривающих мелкие бронхи и бронхиолы, нередко – разрывы альвеолярных перегородок и их утолщение. В клинической картине преобладают разнокалиберные хрипы, обильное пенное отделяемое изо рта, навязчивый кашель. Поскольку при РСИ отмечается иммуносупрессия, в дальнейшем повышается вероятность формирования хронической инфекции, особенно при наличии стертой формы заболевания у кого-либо из взрослых в семье. Низкое содержание иммуноглобулина (Ig) G препятствует элиминации вируса, а при нарастании уровня IgE возможно формирование БА. Дети, перенесшие РСИ с БОС, нуждаются в диспансерном наблюдении. По данным Л.В.Колобухиной [2], выздоровление наступает в 72 % случаев, в 15 % развивается рецидивирующий обструктивный бронхит, а в 10 % – БА.

Реовирусная инфекция. Основные клинические симптомы при реовирусной инфекции – катаральные явления и поражение тонкого кишечника в виде водянистой диареи. В носоглотке вирус сохраняется ≈ 7 –10 дней, в кишечнике – до 4–5 нед. Пути проникновения – воздушно-капельный и фекально-оральный. После проникновения в организм человека начинается репликация вируса на эпителии слизистой оболочки носоглотки и кишечника, затем через лимфатические узлы брыжейки следует пенетрация в кровь. В отличие от РСИ, для реовирусной инфекции нехарактерно поражение детей раннего возраста. Чаше заболевание развивается у детей в возрасте старше 4–6 мес. Осложненные формы связаны с развитием пневмонии и присоединением вторичной бактериальной микрофлоры. Нередко отмечается увеличение паренхиматозных органов (печень и селезенка), редко – пятнисто-папулезная сыпь на лице и шее.

Коронавирусная инфекция распространяется контактным, воздушно-капельным и фекально-оральным путями. Среди нозокомиальных инфекций вирусной этиологии коронавирусы превалируют, вызывая внутрибольничные вспышки в осенне-зимний период. Впервые инфекция как тяжелый острый респираторный синдром, или SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrom*) была описана Карлом Урбани в китайской провинции Гуандун (2002). Коронавирусная инфекция протекает в виде назофарингита, бронхита, пневмонии, реже – шейного лимфаденита. Интоксикация не выражена за исключением тяжелых форм пневмонии. Источник распространения инфекции SARS – люди и животные (еноты, хорьки, барсуки, верблюды и летучие мыши).

При воздействии коронавирусов воспаляются нижние отделы дыхательных путей, вызывая очаговые пневмонии, либо тотальное поражение доли или всего легкого. Вирусы обладают способностью поражать альвеолы, вызывать некроз и фиброз ткани легкого. На рентгенограмме легких выявляются мультифокальные инфильтраты, склонные к слиянию. В 10–20 % случаев развивается ОРДС, который сопровождается сухим кашлем, одышкой, тахикардией, снижением артериального давления, нарастанием pCO_2 . Отмечаются выраженные метаболические расстройства, нарастающая острая дыхательная недостаточность. Это состояние сопровождается лейкопенией, тромбоцитопенией, повышением активности ферментов печени, креатинкиназы. Летальность – 4–19,7 % [2].

Одновременно с поражением бронхолегочной системы наблюдаются признаки поражения ЖКТ – тошнота, рвота, диарея.

Метапневмовирусы человека (НМРВ) циркулируют в человеческой популяции > 50 лет, однако клиническая картина изучена недостаточно. Вирусом поражаются различные отделы РТ с возникновением бронхитов, бронхиолитов и пневмоний. В последние годы НМРВ описан в качестве триггера или агента, вызывающего развитие БА. По клиническим проявлениям НМРВ-инфекция имеет некоторое сходство

с РСИ, но отличается более легким течением. Обструктивный синдром чаще наблюдается у детей раннего возраста (до 1 года). У взрослых людей НМРV-инфекция протекает как ОРЗ, а у пожилых может принимать более тяжелое течение — в виде бронхитов и пневмоний, а также способствует присоединению бактериальных осложнений.

Бокавирус человека (НВoV) был выделен в Швеции у новорожденных методом полимеразной цепной реакции при заболеваниях дыхательных путей. При НВoV-инфекции в структуре заболеваемости преобладают дети в возрасте до 5 лет. У детей раннего возраста отмечаются синдром крупа, обструктивный бронхит, поражения ЖКТ. У взрослых не наблюдаются какие-либо характерные клинические симптомы, заболевание протекает как любое другое ОРЗ в легкой форме, при этом преобладают симптомы ларинготрахеита, сопровождающегося осиплостью голоса.

Герпес-вирусы. В течение жизни 60–90 % взрослого населения инфицируются одним, а чаще — несколькими типами вирусов, относящихся к семейству ГВ. У 50 % инфицированных заболевание рецидивирует. Особенностью герпетических инфекций является сохранность вируса в организме в течение всей жизни и развитие вторичного иммунодефицитного состояния, обусловленное недостаточностью различных звеньев иммунной системы [7, 8]. В случае развития иммуносупрессивного состояния при

ГВ-заболеваниях возможны тяжелые осложнения с летальным исходом.

По данным ВОЗ, частота инфицирования ГВ уступает только гриппу и другим ОРВИ, а в структуре смертности эти инфекции также лидируют. В США и странах западной Европы учитываются и регистрируются заболевания, вызванные ГВ. В Российской Федерации ведется учет случаев генитального герпеса (1993), ветряной оспы, инфекционного мононуклеоза и ЦМВ [9]. В настоящее время изучено > 80 представителей этого семейства, однако патогенными для человека является только 8. Классифицируются 3 группы ГВ:

- α -ГВ:
 - вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го типа;
 - ВПГ 2-го типа;
 - *Varicella Zoster* вирус (ВЗВ) 3-го типа;
- β -ГВ:
 - ЦМВ 5-го типа;
 - вирус герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа;
 - ВГЧ 7-го типа;
- γ -ГВ:
 - ВЭБ 4-го типа;
 - ВГЧ 8-го типа.

В табл. 4 представлены основные формы заболевания, вызываемые ГВ.

Из всех известных ГВ у детей чаще встречаются ЦМВ, ВЭБ, ВПГ 1-го, 2-го и 6-го типов. В большинстве случаев инфицирование происходит в первые

Таблица 4
Клинические формы заболеваний, вызываемых ГВ [10]

Группа	Вирус	Первичная инфекция	Реактивация после латенции
α	ВПГ 1-го типа	Первичный ВПГ гингивостоматит	Рецидивирующий орально-лабиальный герпес
		ВПГ-энцефалит (редко)	Рецидивирующий аногенитальный герпес
		Неонатальная ВПГ-инфекция	ВПГ-энцефалит
		Генитальная ВПГ-инфекция	ВПГ-эзофагит
			ВПГ-гепатит
	ВПГ 2-го типа	Генитально-ректальный герпес	Генитальный герпес
		Неонатальный герпес	ВПГ-менингит
		Менингоэнцефалит	ВПГ-энцефалит (редко)
		Крестцовый радикулит	Хроническая кожно-слизистая форма
	ВЗВ	Субклиническая инфекция (ветряная оспа, опоясывающий лишай)	Постгерпетическая невралгия, язвенно-некротическая форма (СПИД-индикаторный признак)
β	ЦМВ	Субклиническая инфекция	ЦМВ-ретинит
		Гетерофильно-негативный мононуклеоз	ЦМВ-колит / холангит
			ЦМВ-пневмония (редко)
			ЦМВ-адреналовая недостаточность
			Нарушение функции костного мозга
	ВГЧ 6-го типа	Розеолезная сыпь	Возможен гепатит
			Возможна интерстициальная пневмония у лиц с иммунодефицитом
			Рассеянный склероз
	ВГЧ 7-го типа	У детей возможна экзантема	Неидентифицирована
γ	ВЭБ	Инфекционный мононуклеоз	ВЭБ-ассоциированный лимфопролиферативный синдром
		Саркома мышц	ВЭБ-обусловленная лимфома ЦНС
		Энцефалит у новорожденных	
		Лимфоидная интерстициальная пневмония у детей	
	ВГЧ 8-го типа	Неизвестно	Ассоциация с саркомой Капоши
			Лимфома
			Болезнь Коссельмана

2–3 года жизни воздушно-капельным и контактно-бытовым путем, а также внутриутробно от больной матери. Внутриутробная ГВ-инфекция может быть причиной самопроизвольных выкидышей, многих пороков развития плода, особенно головного мозга, а также перинатальных летальных исходов. При длительной персистенции в организме человека ГВ обладают способностью "ускользнуть" от иммунного ответа, являясь причиной вторичного иммунодефицита, уменьшения продукции IFN- α и IFN- γ , что способствует их активации [10], а также интеграции ДНК вируса в геном клеток.

А.К.Абдулаевым (2011) выявлена высокая частота (44,9 %) ГВ-инфицирования у детей с рецидивирующими (рекуррентными) заболеваниями РТ, причем большинство детей были инфицированы ВЭБ (63,5 %) и ЦМВ (59,1 %). Частота инфицирования при респираторной патологии вирусами ВПГ 1–2-го типов и ВГЧ 6-го типа была значительно ниже (33,9 и 8,7 % соответственно) [11]. При взаимодействии с другими вирусами, бактериями, внутриклеточными паразитами в организме человека ГВ способствуют микст-инфицированию, а при продолжительном хроническом течении заболевания – вторичной иммунной недостаточности и активации вирусной инфекции.

Для лечения вирусных инфекций используются препараты с противовирусным действием, иммуномодуляторы а также препараты с двойным действием (противовирусным и иммуномодулирующим).

Арсенал применяемых в настоящее время противовирусных средств для лечения ОРВИ у детей ограничен.

Противовирусные препараты для лечения гриппа и других ОРВИ

Противовирусные химиотерапевтические средства представлены 3 основными группами препаратов: блокаторы M₂-каналов (амантадин, римантадин); ингибиторы нейраминидазы (занамивир, озельтамивир) и ингибиторы протеаз (амбен, аминокaproновая кислота, трасилол). Препараты обладают прямым противовирусным эффектом, нарушая различные фазы репликативного процесса. В прежние годы у взрослых и детей широко применялись **амантадин** и **римантадин** (у детей – в виде сиропа). Препараты оказывают антиоксидантное действие. Опыт массового назначения римантадина в течение последних 20 лет показал его эффективность (90 %) для сезонной профилактики. Однако применение римантадина для лечения ОРВИ ограничиваются его высокой токсичностью, а также развитием устойчивости гриппа А к данному препарату. При других ОРВИ он неэффективен [10] и противопоказан при заболеваниях печени и эпилепсии. Противовирусная терапия при гриппе назначается не позднее 48 ч от начала заболевания. По результатам анализа последней эпидемии гриппа (2009–2010) высокоэффективными оказались химиопрепараты прямого действия – **осельтамивир (тамифлю)** и **занамивир**

(реленза) в средних терапевтических дозах (150 мг в сутки *per os* и ингаляционно 10 мг в сутки *per os* в течение 5 суток). Детям старше 1 года осельтамивир назначается в дозе 2 мг / кг 2 раза в день; детям с массой тела: 15–23 кг – 45 мг, 23–40 кг – 60 мг, > 40 кг – 75 мг 2 раза в сутки. Занамивир у детей старше 5 лет применяется по 2 ингаляции (5 мг 2 раза в сутки) в течение 5 дней (терапевтическая доза); для профилактики препарат применяется однократно. Оба препарата оказывают блокирующее действие на ключевой фермент репликации вирусов А и В – нейраминидазу. Активно и эффективно при лечении гриппа у взрослых применяется отечественный препарат **ингавирин** (90 мг в сутки в течение 5 дней). Активен в отношении вирусов гриппа А / H1N1, А / H3N2, А / H5N1, гриппа В, парагриппа, аденовируса, РСВ. При тяжелых формах заболевания доза препарата увеличивается. Допускается одновременное применение осельтамивира и ингавирина. Согласно инструкции противопоказано его применение в детском возрасте и у беременных (нет данных).

Отдельно следует упомянуть о препарате класса аномальных нуклеозидов, обладающем широким спектром действия в отношении ДНК- и РНК-содержащих вирусов – **рибавирине** (ингибитор протеаз). Несмотря на высокую эффективность, отмечается его ограниченное применение в связи с токсичностью и недостаточно изученным механизмом действия. У детей возможно его применение в качестве аэрозоля при лечении гриппозной пневмонии. При использовании **Арбидола** ингибируется слияние липидной оболочки вирусов гриппа А и В с клеточными мембранами, стимулируется синтез интерферона (IFN). Однако на сегодняшний день недостаточно изучены молекулярные механизмы его действия и в ряде исследований не доказана его эффективность.

Для улучшения мукоцилиарного клиренса назначаются препараты для борьбы с неэффективным кашлем (беродуал, ацетилцистеин, сальбутамол).

Комплексное лечение ОРВИ

При наличии бактериальных осложнений (пневмонии) рекомендуется использовать цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы, макролиды, а также респираторные фторхинолоны (у взрослых), при стафилококковой инфекции – трициклические гликопептиды (Ванкомицин) и оксазалидоны (Линезолид).

Для улучшения носового дыхания используются различные носовые деконгестанты, способствующие уменьшению вязкости секрета. У детей применяются капли со схожими физиологическому раствору свойствами: "Аква Марис", "Маример", "Физиомер", а также сосудосуживающие капли: "Виброцил", "ДляНос".

При развитии обструктивного синдрома или синдрома крупа (у детей) рекомендуется начинать лечение с введения ингаляционных глюкокортикоидных гормонов, а при сохраняющейся тяжести со-

стояния — продолжить введение гормонов (преднизолона или дексаметазона) парентерально.

У пациентов с ОРДС на фоне РСИ или при развитии тяжелой формы пневмонии коронавирусной этиологии у взрослых показано введение препаратов сурфактанта (эндотрахеально), способствующих восстановлению поверхностного натяжения в альвеолах.

Противогерпетические препараты

При развитии ГВ-инфекций препаратами выбора являются аномальные нуклеозиды. Однако чувствительность различных вирусов к ним неодинакова. В порядке убывающей чувствительности они располагаются следующим образом: ВПГ 1-го и 2-го типов, ВЗВ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6-го и 7-го типов. Ациклические нуклеозиды подавляют только активную репликацию вирусов и не действуют на другие формы. **Ацикловир** (применяется в таблетках, при тяжелых формах — внутривенно) у взрослых и детей с периода новорожденности; **фамцикловир** (с 18 лет); **валацикловир**; **ганцикловир** (при лечении ЦМВ: ретинита, пневмонии, колита и т. п.). Ганцикловир с осторожностью применяется у детей до 12 лет из-за нежелательных реакций (тромбоцитопения, лейкопения, изменения функциональных проб печени, со стороны сердца, ЦНС). **Валганцикловир** применяется при развитии ЦМВ-ретинита.

Ig для внутривенного введения

При тяжелых формах ОРВИ и герпеса Ig для внутривенного введения рассматривается с 2 позиций:

- в качестве заместительной терапии для обеспечения детей со сниженным уровнем антител или их дисфункцией;
- для регуляции (или модуляции) иммунитета при заболеваниях, в основе которых лежат иммунопатологические механизмы.

По существующей классификации Ig на практике выделяются 3 группы:

- стандартные Ig для внутривенного введения, преимущественно содержащие антитела человека класса IgG (**Интрагект, Интраглобин, Иммуноглобулин нормальный, Октагам, Имбиоглобулин**);
- обогащенные Ig для внутривенного введения представлены единственным препаратом — Пентаглобином, содержащим антитела всех классов — IgG (76 %), IgM (12 %), IgA (12 %).
- в специфических или гипериммунных Ig для внутривенного введения содержатся антитела класса IgG в концентрациях против определенных возбудителей, значительно превышающих таковые в стандартных Ig (**Неоцитотект**).

Препараты IFN

Препараты IFN являются одними из основных в лечении и профилактике вирусных инфекций. Точка приложения для IFN — вирусные мРНК, которые блокируются ими, в результате подавляется синтез

вирусных белков. Препараты IFN широко используются у взрослых и детей в различных формах: свечи, мази, инъекции. Кроме моновалентных, используются комбинированные препараты — **гриппферон, виферон, лейкинферон**.

Следует помнить, что в ряде инструкций по применению иммунных препаратов описаны побочные реакции (поражение ЦНС, гранулоцитопения, рвота, лихорадка и т. п.). Длительное использование IFN в клинической практике сопровождается не только побочными реакциями, но и развитием резистентности к применяемым препаратам [12].

Иммуномодулирующие препараты в лечении ОРВИ и ГВ-инфекций

Существует 3 основные группы иммуотропных препаратов:

- иммуномодуляторы (группа препаратов, возвращающих работу иммунитета к исходному сбалансированному состоянию за счет подавления чрезмерно стимулированных и активирования подавленных звеньев иммунитета);
- иммуностимуляторы (класс лекарственных веществ, повышающих активность того или иного звена иммунной системы);
- иммуносупрессоры (препараты, подавляющие иммунный ответ). Как правило, подавляющие терапии аутоиммунных, лимфопролиферативных заболеваний, при трансплантации органов и тканей. Классический пример иммуносупрессоров — глюкокортикоиды и цитостатики [12].

В педиатрической практике чаще назначаются препараты, относящиеся к иммуномодуляторам и иммуностимуляторам. **К ним относятся средства, при воздействии которых в терапевтических дозах восстанавливаются функции иммунной системы.**

Данные препараты **показаны детям и взрослым в случаях:**

- рецидивирующих респираторных заболеваний (часто болеющим детям — ЧБД);
- смешанных форм инфекций (ОРВИ, ГВ, внутриклеточная);
- бактериальных осложнений (отит, синусит, пневмония, бронхит);
- дисфункции иммунной системы (дефицит IFN- α , IFN- γ , вторичные иммунодефициты).

К приоритетным иммуномодуляторам относятся препараты, соответствующие основным требованиям, предъявляемым к этой группе лекарственных средств:

- имеющие высокий профиль безопасности;
- применяющиеся в любом возрасте, при разных сопутствующих заболеваниях любых стадий и степеней тяжести;
- не взаимодействующие с другими лекарственными средствами (антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, сердечно-сосудистыми и др.).

Иммуномодуляторы классифицируются по следующим группам [13]:

- иммуномодуляторные пептиды;
- цитокины;
- препараты антител;
- иммуномодуляторы синтетического происхождения (табл. 5);
- иммунодепрессанты;
- нуклеиновые кислоты;
- препараты бактериального происхождения;
- препараты растительного происхождения.

В табл. 5 представлены иммуномодуляторы синтетического происхождения и их эффекты, однако не все из них обладают двойным действием (иммуномодулирующим и противовирусным), подобно препарату **инозин пранобекс**.

Инозин пранобекс (**Гроприносин**) относится к пуринам, которые обладают выраженными иммуностимулирующими свойствами и являются одними из основных соединений, необходимых для нормальной жизнедеятельности клеток. Они постоянно присутствуют в организме, ежедневно поступают с пищей и участвуют во многих физиологических процессах в ядрах клеток. Наиболее известным представителем соединений этого класса является аденозин, который влияет на состояние иммунной системы. Действие аденозина частично обуславливает ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов и свободнорадикального окисления. Подобно аденозину, при воздействии инозина угнетается секреция провоспалительных цитокинов, в т. ч. фактора некроза опухоли- α и интерлейкина- 1β , продуцируемых активированными моноцитами и эпителиальными клетками. Биодоступность инозина высокая (> 90 %), а полная элиминация его и его метаболита – мочевой кислоты из организма происходит в течение 48 ч, следовательно, кумуляции его

в организме не происходит. При соединении инозина и соли 4-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом в молярном соотношении 1 : 3 : 3 (инозин пранобекс), наряду с иммуностимулирующим действием проявляется выраженная противовирусная активность в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Механизм противовирусного эффекта препарата связан с процессами как прямого ингибирования вирусов, так и усиления специфического и неспецифического иммунитета. При этом нарушается синтез вирусной РНК на стадии транскрипции, в результате процессы репликации полноценных РНК и ДНК соответствующих типов вирусов становятся невозможными. Иммуномодулирующее действие препарата связано с усилением клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, при этом наиболее выраженные изменения наблюдаются в системе клеточного иммунитета.

В настоящее время на фармацевтических рынках присутствует более 10 наименований препарата инозин пранобекс: Гроприносин, Иммуновир, Изозиплекс, Метизопринол и др. В нашей стране с 2010 г. применяется препарат Гроприносин (Гедеон Рихтер), за это время был накоплен огромный опыт по эффективности его применения как у детей, так и у взрослых. Большинство работ посвящено изучению иммунитета и его звеньев на фоне лечения препаратом инозина пранобекс у больных ОРВИ, при вирусно-бактериальных инфекциях, ангине, у детей с частыми (рекуррентными) респираторными заболеваниями. Гроприносин может применяться для лечения и профилактики различных вирусных инфекций.

Гроприносин назначается через равные промежутки времени (6–8 ч) 3–4 раза в сутки. Рекоменду-

Таблица 5
Иммуномодуляторы синтетического происхождения [14]

МНН	Торговое наименование	Эффекты
Аминодигидрофталазидион натрия	Галавит	Иммуномодулирующий Противовоспалительный
Глутамил-цистеинил-глицин динатрия	Глутоксим	Иммуномодулирующий Цитопротективный
Инозин пранобекс	Гроприносин Изопринозин	Иммуностимулирующий Противовирусный
Азоксимера бромид	Полиоксидоний	Иммуномодулирующий Антитоксический
Пидотимод	Имунорикс	Иммуномодулирующий
Глатирамера ацетат	Копаксон Тева	Иммуномодулирующий
α -Глутамил-триптофан	Тимоген	Иммуномодулирующий
Аргинил- α -аспартиллизил-валил-тирозил-аргинин	Имунофан	Иммуномодулирующий Гепатопротективный Антиоксидантный
Треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил	Гепон	Иммуномодулирующий Противовирусный Противогрибковый Противовоспалительный Ранозаживляющий

Примечание: МНН – международное непатентованное наименование.

мая доза взрослым – 6–8 таблеток в день. Доза детям 2–12 лет: 50 мг / кг массы тела в сутки, разделенная на 3–4 приема в течение 5–10 дней (при необходимости суточную дозу препарата увеличивают до 100 мг / кг массы тела). При ГВ-инфекциях проводятся 1–3 курса по 10 дней с перерывом по 8 дней между курсами. Максимальная концентрация препарата достигается через 1 ч, выводится из организма через почки с образованием мочевой кислоты.

Продолжительность назначения препарата инозин пранобекс, по данным различных источников, составляет от 5 дней до 3 мес., однократно или с многократными повторными 5- или 10-дневными курсами.

Лечение детей с частыми респираторными (рекуррентными) заболеваниями вызывает у врачей определенные трудности, т. к. в большинстве случаев до момента обращения они неоднократно получали разные химиопрепараты, в т. ч. и иммуномодуляторы.

Инозин пранобекс, обладая двойным механизмом действия (иммуностимулирующим и противовирусным), выгодно отличается от других препаратов, поскольку может назначаться при ОРВИ, ГВ-инфекциях, значение которых возросло за последние 20 лет в разы. В этом отношении инозин пранобекс в течение последних лет применяется у пациентов с ГВ (1–2-го типов, ВЭБ и ЦМВ) с положительным эффектом. По результатам собственного сравнительного исследования эффективности противовирусных препаратов (ацикловир, арбидол, инозин пранобекс и индуктор IFN циклоферон) у ЧБД ($n = 58$) с подтвержденным ГВ-инфицированием лучший результат был получен при лечении препаратом инозин пранобекс (эффект отмечен в 77 % случаев). При лечении другими препаратами эффективность была значительно ниже: ацикловиром – 50 %, арбидолом – 33 %, циклофероном – 30 %. Очевидно, для лечения детей с ГВ и смешанными инфекциями одним из препаратов выбора в настоящее время считается инозин пранобекс [1].

Принимая во внимание всю сложность и ответственность лечения ЧБД, становится очевидной необходимость индивидуального подхода к лечению данного контингента. Существует метод С.С. Григорян и Р.А. Арутюнян "Способ определения индивидуальной чувствительности лейкоцитов крови людей к лекарственному препарату", применяемый с 2010 г., на который зарегистрирован патент на изобретение. При использовании данного способа обеспечивается индивидуальный подбор адекватных лекарственных средств, повышается их клиническая эффективность, предупреждается развитие возможных лекарственных IFN-иммунодефицитов [15].

В соответствии с определенными функциями IFN делятся на 3 типа:

- IFN- α , которые синтезируются в культуре лейкоцитов, индуцируемой вирусом. Продуцируется дендритными клетками и моноцитами. Основная функция – противовирусная защита.
- IFN- β , продуцируемые системой фибробластов. Основная функция – противовирусная защита.

- IFN- γ , продуцируемые Т-лимфоцитами. Основная функция – иммунорегуляция. Проявляет противовирусную и антипролиферативную активность.

Исследование параметров IFN-статуса служит ориентиром в лечении и прогнозе заболеваний вирусной, бактериальной и смешанной этиологии.

Референсные значения, ЕД / мл:

- Сывороточный IFN – 8;
- Спонтанный IFN – 2;
- Индуцированный IFN- α (дети от 1 года до 14 лет) – 320–640;
- Индуцированный IFN- γ (дети от 1 года до 12 лет) – 64–128.

Степень недостаточности IFN- α и IFN- γ представлена в табл. 6.

Пациент считается чувствительным к исследуемым препаратам, если клетки его крови отвечают увеличением фитогениндуцируемой продукции IFN- γ после воздействия исследуемого препарата.

Нами проведено исследование с определением чувствительности к индукторам IFN и иммуномодуляторам у ЧБД ($n = 93$; возраст – от 1 года до 15 лет). В 66,7 % случаев была выявлена недостаточность IFN- α + IFN- γ , у 31,7 % – IFN- γ , и лишь у 1 ребенка показатели соответствовали норме, причем преобладала II степень снижения содержания IFN- γ .

К препаратам IFN (ингарон, интрон, реаферон, реальдирон, роферон) чувствительность у детей не определяется в связи с побочными явлениями.

С 2012 г. в лаборатории "Инвитро" определяется индивидуальная чувствительность к препарату инозин пранобекс.

Таблица 6
**Степень недостаточности IFN- α -,
- γ -продуцирующей способности лейкоцитов крови
у детей 0–14 лет, ЕД / мл**

Референсное значение	I степень	II степень	III степень	IV степень
IFN- α	320–640	160	40–80	20
IFN- γ	64–128	16–32	8–16	4

Таблица 7
**Определение чувствительности у ЧБД ($n = 93$)
к иммуномодуляторам**

Препарат	Слабая	Выраженная	Сильная
Галавит	24,5	64,9	10,6
Гепон	30,1	55,9	14
Иммунал	27,7	58,5	13,8
Имунофан	33,7	52,2	14,1
Имуномакс	20,7	64,4	14,9
Липолипид	7,6	59,8	32,6
Полиоксидоний	18	67	15
Тактивин	14,9	72,3	12,8
Тимоген	13,3	70	16,7
Имунорикс	4,1	57,8	38,1
Инозин пранобекс	9,8	67	23,2

Чувствительность к иммунным препаратам различная, наибольшая была получена у **Имунорикса**, **Гроприносина**, **Ликопида** (табл. 7).

Имеются возрастные ограничения (согласно инструкциям): галавит и полиоксидоний не применяется у детей до 6 лет, гепон — у детей до 12 лет. Для некоторых неудобен путь введения (внутримышечно, подкожно).

Интерпретация результатов:

- По значению полученных показателей IFN можно судить об иммунореактивности организма.
- Низкая продукция IFN является показанием для IFN-стимулирующей терапии.
- Для эффективного лечения необходим мониторинг показателей IFN-статуса с проведением контрольного исследования через 2,5–3,0 мес. О восстановлении IFN-статуса свидетельствует нормализация показателей.

Заключение

Эффективное лечение становится возможным при определении этиологии и назначении иммуномодуляторов, к которым определена наибольшая чувствительность. При определении высокой чувствительности к Гроприносину — препарату двойного действия (иммуностимулирующее и противовирусное) возможно его более широкое применение при рецидивирующих заболеваниях внутриклеточной, ГВ и другой вирусной и смешанной этиологии как у детей, так и у их родителей для предотвращения внутрисемейной циркуляции. По результатам применения иммуностимулятора в литературных источниках и собственных исследованиях указывается на целесообразность вспомогательной иммунотерапии в комплексном лечении ОРВИ у лиц с нарушением иммунного статуса. Использование препаратов, обладающих комплексным противовирусным и иммуномодулирующим действием, — весьма перспективное направление в лечении и реабилитации взрослых и ЧБД.

Литература

1. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов. *Лечащий врач*. 2011; 3: 58–64.
2. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология. Национальное руководство: Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Чучалин А.Г. Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы. *Эффективная фармакотерапия*. 2010; 1: 10–13.
4. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Шульдякова О.Г. Грипп и ОРВИ у детей. Современные подходы к терапии. *Consilium Medicum: Педиатрия*. 2007; 2: 18–22.
5. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Погорелова Л.В. Острые респираторные инфекции у детей: клиника и лечение. *Ростов-на-Дону: Феникс*; 2012.
6. Мельникова И.Ю., Романцов М.Г. Лекарственные препараты для лечения гриппа и ОРВИ. *Медицинский совет*. 2012; 1: 20–23.
7. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Сарычев А.М., Григорян А.В. Хроническая инфекция вируса Эпштейна–Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2006; 2: 29–35.
8. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения. *Педиатрия*. 2007; 86 (4): 79–85.
9. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н. и др. Герпесвирусная инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение: *Методические рекомендации № 41*. М.; 2007.
10. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: Справочник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
11. Абдулаев А.К. Клинико-функциональное значение герпесвирусного инфицирования у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта: *Дисс. ... канд. мед. наук*. М.; 2011.
12. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., Ильина Н.И. Иммуномодуляторы: перспективные направления исследования и практическое применение. *Аллергология и иммунология*. 2012; 1: 14–19.
13. Юшков В.В. Классификация иммуномодуляторов. www.peptek.ru
14. Ершов Ф.И., Мезенцева М.В. Клеточная чувствительность к действию интерферонов при различных формах вирусной патологии. *Вопросы вирусологии*. 2000; 3: 20–25.
15. Кондрашова Е.А., Островский А.Ю., ред. ИНВИТРО диагностика. Лабораторная диагностика. М.: Медиздат; 2012.

Поступила 09.10.14
УДК [616.98:578.8]-085.281.8

References

1. Savenkova M.S. Multifaced acute respiratory infection: from main pathogens to medication choice. *Lechashchiy vrach*. 2011; 3: 58–64 (in Russian).
2. Chuchalin A.G., ed. Pulmonology. National Guidelines. A Brief Edition. Natsional'noe rukovodstvo: Kratkoe izdanie. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian).
3. Chuchalin A.G. Severe influenza: diagnostic and therapeutic algorithms. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2010; 1: 10–13 (in Russian).
4. Romantsov M.G., Sologub T.V., Shul'dyakova O.G. Influenza and acute respiratory infections in children. Current approach to treatment. *Consilium Medicum: Peditriya*. 2007; 2: 18–22 (in Russian).
5. Barycheva L.Yu., Golubeva M.V., Pogorelova L.V. Acute respiratory infections in children: clinical course and treatment. *Rostov-na-Donu: Feniks*; 2012 (in Russian).
6. Mel'nikova I.Yu., Romantsov M.G. Drugs for treatment of influenza and acute respiratory infections. *Meditsinskiy sovet*. 2012; 1: 20–23 (in Russian).
7. Simovan'yan E.N., Denisenko V.B., Sarychev A.M., Grigoryan A.V. Virus Epstein-Barr chronic infection in children: current aspects of diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2006; 2: 29–35 (in Russian).
8. Simovan'yan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V. Children with frequent viral respiratory infections: improvement in therapy. *Peditriya*. 2007; 86 (4): 79–85 (in Russian).
9. Karazhas N.V., Malyshev N.A., Rybalkina T.N. et al. Herpes Virus Infection: Epidemiology, Clinical Course, Diagnosis, Prevention and Treatment. *Methodological Guidelines N 41*. Moscow; 2007 (in Russian).

10. Ershov F.I. Antiviral drugs: reference book. The 2nd edition. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2006 (in Russian).
11. Abdulaev A.K. Clinical and Functional Significance of Herpes Virus Infection in Children with Frequent Respiratory Infections: *Diss. Moscow*; 2011 (in Russian).
12. Setdikova N.Kh., Latysheva T.V., Il'ina N.I. Immunomodulators: practical significance and future research. *Allergologiya i immunologiya*. 2012; 1: 14–19 (in Russian).
13. Yushkov V.V. Classification of immunomodulators. Available at: www.peptek.ru (in Russian).
14. Ershov F.I., Mezentseva M.V. Cell sensitivity to interferon in different forms of viral infection. *Voprosy virusologii*. 2000; 3: 20–25 (in Russian).
15. Kondrashova E.A., Ostrovskiy A.Yu., eds. Diagnosis INVITRO. Laboratory Diagnosis. Moscow: *Medizdat*; 2012 (in Russian).

Информация об авторах

Савенкова Марина Сергеевна – д. м. н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Минздрава России; тел.: (916) 608-27-32; e-mail: mpsavenkov@mail.ru

Савенков Михаил Петрович – д. м. н. профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Минздрава России; тел.: (916) 608-27-32; e-mail: mpsavenkov@mail.ru

Афанасьева Аида Алимовна – к. м. н., мл. научный сотрудник кафедры клинической функциональной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Минздрава России; тел.: (916) 150-61-90; e-mail: janina81@rambler.ru

Абрамова Наталья Александровна – к. м. н., участковый врач педиатр Филиала № 2 Поликлиники ОАО "Газпром"; тел.: (916) 149-48-824; e-mail: abramova.doc@gmail.com

Received October 09, 2014
UDC [616.98:578.8]-085.281.8

Современные аспекты базисной терапии бронхиальной астмы у детей в возрасте до 6 лет

О.В.Зайцева

ГБОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова" Минздрава России: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20 / 1

Резюме

Согласно последнему обновлению Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (БА) (GINA, 2014) анализируются современные подходы к терапии данного заболевания у детей 5 лет и моложе. Представлены основные направления базисной терапии БА у данной категории детей, соответствующие программным документам. Современный подход включает длительную противовоспалительную терапию, эффективность которой определяется как выбором препаратов, так и оптимальным способом их доставки в дыхательные пути. Показано, что в базисной терапии БА у детей препаратами выбора являются ингаляционные глюкокортикостероиды. **Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, противовоспалительная терапия глюкокортикостероиды, ингаляционная терапия.

Current aspects of basic therapy for asthma in pre-school children

O.V.Zaytseva

State Institution "A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry", Healthcare Ministry of Russia; Moscow, Russia

Summary

The aim of this work was to analyze current aspects of basic therapy for asthma according to GINA, 2014, in pre-school children. The principal strategy of basic therapy for pre-school asthmatic children has been reviewed in the article. Treatment of childhood asthma includes long-term anti-inflammatory therapy. Inhaled corticosteroids are considered as the first-line therapy. Treatment efficacy depends on the drugs administered to the patient and the optimal delivery into the airways.

Key words: bronchial asthma, children, anti-inflammatory therapy, steroids, inhalational therapy.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания у детей и подростков. За последние годы в мире отмечается тенденция к росту заболеваемости БА. Так, по данным российской официальной статистики (1997–2004), число детей, страдающих БА, выросло в 1,5–2,0 раза [1]. Нередко отмечается тяжелое течение БА. При данном хроническом рецидивирующем заболевании значительно ограничивается социальная и физическая активность пациентов. Так, инвалидность определяется у 7 % официально зарегистрированных больных БА детей [2]. В ходе проекта "Исследование качества жизни детей с БА в России" установлено, что на качество жизни (КЖ) пациентов негативно влияют не только тяжелые и среднетяжелые, но и легкие формы БА. По результатам исследования показано, что при адекватной терапии БА значительно улучшается жизнедеятельность и повышается КЖ таких детей [3, 4]. Основной целью врача является выбор таких методов терапии БА, в результате которых образуется стойкая ремиссия заболевания вне зависимости от его тяжести [2].

Особое место занимает терапия БА у детей дошкольного возраста. Согласно накопленному мировому опыту, в Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, 2014) ведению БА у детей 5 лет

и моложе посвящена отдельная глава [5], в которой рассматриваются вопросы диагностики, оценки тяжести течения, ступенчатая контролирующая терапия и терапия обострения БА у детей данной возрастной группы. Согласно GINA (2014), основными целями терапии является достижение хорошего контроля над симптомами и поддержание нормального уровня активности ребенка. Важна минимизация риска будущих обострений, нарушений в развитии легких и возникновения побочных эффектов. Этим аспектам следует уделять особое внимание при разговоре с родителями для достижения взаимопонимания при составлении плана ведения ребенка с БА.

Определение контроля у детей 5 лет и моложе является проблематичным. Нет объективных валидизированных измерителей, позволяющих оценить контроль над БА у детей младшего возраста. В GINA (2014) предлагается комплексная оценка контроля на основании текущих симптомов и определении факторов риска неблагоприятных исходов (табл. 1).

БА считается контролируемой, если в последние 4 нед. у ребенка полностью отсутствовали симптомы и не было ограничения физической активности. Допускается использование препаратов для купирования симптомов не чаще 1 раза в неделю. Оценка факторов риска возникновения неблагоприятных

Таблица 1
Оценка контроля над БА у детей 5 лет и моложе

В течение последних 4 нед. у ребенка отмечались:	Уровень контроля над БА		
	хороший	частичный	неконтролируемая
Дневные симптомы более чем несколько минут и > 1 раза в неделю Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Ничего из перечисленного	1–2 симптома	3–4 симптома
Ограничивается ли при БА физическая активность (бегает / играет меньше других детей, быстрее устает во время прогулки / игры)? Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Использование препаратов для купирования симптомов чаще 1 раза в неделю Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Наличие ночных пробуждений или ночного кашля из-за БА Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			

исходов производится в первую очередь для прогнозирования обострения БА в течение следующих нескольких месяцев. К ним относятся:

- неконтролируемые симптомы БА;
- ≥ 1 тяжелое обострение за прошедший год;
- начало обычного для детского обострения сезона (особенно осени);
- экспозиция табачного дыма, поллютантов, домашних аллергенов;
- психологические или социально-экономические проблемы у ребенка или в семье;
- низкая приверженность базисной терапии или неправильная техника ингаляции.

Для прогнозирования будущих рисков также имеют значение следующие факторы ограничения возможностей воздушного потока — тяжелая БА с госпитализациями, бронхиолит в анамнезе и факторы развития системных побочных эффектов — частые курсы системных глюкокортикостероидов (ГКС), высокие дозы ингаляционных ГКС (иГКС).

Хороший контроль над БА может быть достигнут у большинства детей посредством правильно разработанной фармакологической стратегии, разрабатываемой в условиях партнерских отношений между врачом и родителями маленьких пациентов. Как и в случае с более старшими детьми, медикаментозное лечение является только одним из компонентов терапии; другими важными компонентами являются обучение, отработка техники ингаляционной терапии, создание приверженности лечению, нефармакологические аспекты, включающие уменьшение воздействия факторов риска, регулярный мониторинг и оценка состояния.

В настоящее время в комплексные персонализированные программы лечения детей, больных БА, включены не только препараты базисной терапии, но и работа психологов, курсы лечебной гимнастики физиотерапии, климатолечения и т. п. Однако основное место в комплексной терапии БА у детей отводится лекарственным препаратам базисной терапии. Исходя из патогенеза БА, современная медикаментозная терапия направлена на устранение аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов, уменьшение бронхоспазма и гиперреактивности бронхов, восстановление бронхиальной проходимости

и предупреждение структурной перестройки стенки бронхов. При хроническом течении заболевания с обострениями при воздействии специфических аллергенов и неспецифических факторов (холод, респираторные инфекции, физическая нагрузка), применяются 2 вида терапии: базисная (контролирующая) и терапия острого периода.

С введением базисной (контролирующей) терапии достигнут существенный прогресс в лечении БА, в т. ч. у детей. Базисная терапия — это регулярное, длительное (≥ 3 мес.) применение препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей. При этом снижается гиперреактивность дыхательных путей, предупреждается развитие бронхоспазма и обострения БА. Назначается базисная терапия индивидуально с учетом тяжести заболевания и степени контроля над ним на момент осмотра больного и корректируется в зависимости от достигнутого эффекта, наличия сопутствующих заболеваний и фенотипа пациента.

Решение о назначении базисной терапии должно приниматься в следующих случаях (GINA, 2014) [5]:

- характер симптомов соответствует диагнозу БА и респираторные симптомы не контролируются;
- эпизоды хрипов частые (≥ 3 за 1 сезон) или менее частые, но тяжелые вирусиндуцированные хрипы;
- диагноз БА под сомнением, но требуется частое повторение ингаляций короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА), например, чаще, чем каждые 6–8 нед. В этом случае пробная базисная терапия рекомендуется для подтверждения диагноза БА.

К средствам базисной терапии относятся иГКС и системные ГКС, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, пролонгированные β_2 -агонисты в комбинации с иГКС, кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия), пролонгированные теофиллины, антитела к иммуноглобулину E. Объем базисной терапии определяется тяжестью и уровнем контроля над БА, возрастом пациента, характером сопутствующей патологии.

ГКС — это важная группа препаратов как для базисной, так и экстренной терапии БА. Согласно шкале оценки, принятой в доказательной медицине, применение ГКС у пациентов с БА относится к ре-

комендациям высшего уровня надежности (уровень доказательности А) [6]. При воздействии иГКС создаются их высокие концентрации в дыхательных путях и обеспечивается максимально выраженный местный (желательный) противовоспалительный эффект и минимальные проявления системных (нежелательных) эффектов. Отмечаемое под воздействием иГКС обратное развитие воспаления в слизистой оболочке бронхов сопровождается уменьшением их гиперреактивности, отека слизистой бронхов, достигается ремиссия заболевания [7–10].

Согласно GINA (2014) [9], при терапии БА у детей 5 лет и моложе предусматривается ступенчатый подход (табл. 2).

На 1-й ступени терапии используются КДБА по потребности у детей, испытывающих только эпизодические хрипы. Для детей с интермиттирующими вирусиндуцированными хрипами и неинтервальными симптомами, если КДБА по потребности недостаточно, рассматриваются в качестве базисной терапии интермиттирующие курсы иГКС или АЛТП, особенно при вирусиндуцированных приступах.

Начиная со 2-й ступени, терапией 1-го выбора является регулярное применение иГКС. Ежедневная терапия низкими дозами иГКС и КДБА по потребности назначается на ≥ 3 мес. для оценки ответа на нее.

На практике используются следующие иГКС: флунизолид, беклометазона дипропионат (бекотид, беклазон) и препараты современной генерации: будесонид (пульмикорт, буденид), флутиказона пропионат (фликсотид), мометазона фуруат (асманекс) и циклесонид (альвеско).

Для оценки клинической эффективности и возможных побочных эффектов иГКС используется терапевтический индекс: соотношение положительных клинических эффектов (местная противовоспалительная активность) и побочных эффектов (сис-

темное действие). При высоком терапевтическом индексе соотношение эффект / риск лучше [11]. Наиболее благоприятный индекс отмечается у будесонида – 1,0. У флунизолида он составляет 0,05, у беклометазона дипропионата – 0,1, у триамсинолона – 0,05 [7].

В табл. 3 представлены низкие дозы иГКС [5].

В случае неудачного выбора средства доставки (ингалятор не соответствует возрасту больного или используется им неправильно) существенно снижается качество лечения, несмотря на правильно выбранную дозу (см. табл. 1) [2]. Существуют исследования, в которых показана эффективность терапии БА у детей при использовании будесонида через небулайзер. По результатам анализа историй болезни 10 976 детей в возрасте до 8 лет показано, что применение суспензии будесонида (пульмикорта) через небулайзер снижает риск обострений БА на 45 %. В случае применения любых иГКС через другие ингаляционные системы (дозированный аэрозоль, порошковый ингалятор) защита детей от обострений не обеспечивается [12]. Кроме того, небулайзерное лечение будесонидом является универсальным средством как для базисной терапии детской БА, так и для терапии обострения.

Отмечаются и возрастные аспекты назначения иГКС у детей. Так, согласно рекомендациям, с 6-месячного возраста у детей разрешен к ингаляционному применению через небулайзер будесонид (пульмикорт суспензия и буденид стеринеб). С 12 мес. может применяться флутиказона пропионат через спейсер. Беклометазона пропионат разрешен для использования у детей с 4-летнего, циклесонид – с 6-летнего, а мометазона фуруат – с 12-летнего возраста.

Альтернативой терапии на 2-й ступени может быть применение АЛТП (монтелукаст – у детей старше 2 лет). В последние десятилетия доказана

Таблица 2
Ступенчатая терапия БА у детей 5 лет и моложе

Терапия	1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень
Базисная 1-го выбора	–	Низкие дозы иГКС (ежедневно)	Удвоенные низкие дозы иГКС	Продолжение базисной терапии и дальнейшее обследование
Альтернативная базисная	–	АЛТП, иГКС интермиттирующими курсами	Низкие дозы иГКС + АЛТП	Добавление АЛТП Увеличение дозы иГКС Добавление интермиттирующих курсов иГКС
Препараты неотложной помощи	КДБА по потребности (всем детям)			
Клинические проявления, характерные для ступеней	Нечастые вирусные хрипы или единичные симптомы между приступами	Характер симптомов соответствует БА и симптомы контролируются не полностью, или ≥ 3 обострений в год	БА диагностирована и не контролируется при назначении низких доз иГКС	Не контролируется при назначении двойных доз иГКС
		Характер симптомов не соответствует БА, но эпизоды хрипов частые, например каждые 6–8 нед.		
		Проводится диагностическое обследование через 3 мес.	В первую очередь – проверка диагноза, техники ингаляции, комплаенса, экспозиции	

Примечание: АЛТП – антилейкотриеновые препараты.

Таблица 3
Низкие дозы иГКС для детей моложе 5 лет,
мкг в сутки

иГКС	Низкие дозы, мкг в сутки
Беклометазона дипропионат (ДАИ)	100
Будесонид (ДАИ + спейсер)	200
Будесонид (небулайзер)	500
Флутиказона пропионат (ДАИ)	100
Циклесонид	160
Мометазона фуорат	Применение у детей до 4 лет не изучено
Триамциналон ацетонид	Применение в этой возрастной группе не изучено

Примечание: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.

роль лейкотриенов в развитии воспалительного процесса при аллергических реакциях. Поэтому одним из направлений фармакотерапии у детей с БА стало применение АЛТП, блокирующих рецепторы к лейкотриенам и препятствующих активации клеток-мишеней. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст), представляющие отдельный терапевтический класс препаратов в лечении БА, являются медиатор-специфической терапией БА.

Согласно последним рекомендациям [7], АЛТП могут назначаться в качестве монотерапии у детей с легкой БА, преимущественно вирусиндуцированной. При регулярной терапии АЛТП достоверно снижается риск обострений, но не тяжесть симптомов [13]. Эта группа препаратов может использоваться в качестве альтернативы иГКС у детей с легкой персистирующей БА, но при этом влияние иГКС на показатели спирометрии выражено в большей степени.

Если на фоне регулярной базисной терапии в течение 3 мес. сохраняются симптомы обострения БА или неадекватный контроль, до принятия решения о переходе на следующую ступень следует:

- убедиться, что симптомы соответствуют БА, а не альтернативным состояниям;
- оценить и скорректировать технику ингаляции;
- удостовериться, что препарат применяется регулярно и в прописанных дозировках;
- расспросить о наличии факторов риска (аллергены, поллютанты, табачный дым).

На 3-й ступени [5] для купирования приступов используются средние дозы иГКС в сочетании с КДБА. Оценка ответа на терапию проводится не ранее чем через 3 мес.

В качестве альтернативного лечения рекомендуется добавление АЛТП к низким дозам иГКС. Однако комбинированная терапия иГКС + АЛТП у детей этой группы пока еще изучена недостаточно. По результатам исследований, проведенных у более старших детей, показано, что такая комбинация менее эффективна для контроля над заболеванием у детей с персистирующей БА средней тяжести, чем увеличение доз иГКС до средних. На сегодняшний день нет достаточных доказательств того, что назначение монтелукаста в комбинации с иГКС, рекомендуе-

мых GINA, может стать эффективной альтернативой, снижающей дозу иГКС у детей с тяжелой и средней тяжести БА. В любом случае требуется дальнейшее изучение применения АЛТП у детей 5 лет и моложе.

Если на 3-й ступени при использовании средних доз иГКС не обеспечивается контроль над БА, необходима внимательная оценка наиболее частых проблем этой возрастной группы – техники ингаляции и приверженности терапии. Оцениваются также факторы внешней среды и пересматривается диагноз. Следует продолжить дальнейший диагностический поиск, если наблюдается плохой контроль над БА или часто повторяющиеся обострения для исключения альтернативного диагноза [5].

Приоритетная терапия на 4-й ступени для детей не определена. Если диагноз БА подтвержден, то могут быть рассмотрены следующие варианты терапии:

- высокие дозы иГКС и / или более частое применение в течение нескольких недель до улучшения контроля с последующим снижением дозировок;
- добавление АЛТП к средним дозам иГКС или низкие дозы системных ГКС (только на несколько недель) до улучшения контроля;
- добавление интермиттирующих курсов иГКС к регулярным ежедневным приемам, если обострения являются основной проблемой.

В России для детей с 4 лет зарегистрирован комбинированный препарат, содержащий иГКС, – флутиказон и длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА) салметерол (серетид). Однако в новой версии GINA для детей 5 лет и моложе не рекомендуется использовать комбинации иГКС + ДДБА, т. к. на сегодняшний день недостаточно данных об их безопасности в данной возрастной группе. У детей более старшего возраста с недостаточно контролируемой БА средними и высокими дозами иГКС, согласно проведенным исследованиям, введение в комплекс терапии ДДБА более предпочтительно, чем увеличение дозы иГКС. Сочетание иГКС и ДДБА обладает синергизмом действия, связанным с особенностями механизма их действия на клеточном и молекулярном уровнях. В случае применения ГКС снижается десенситизация и толерантность β_2 -рецепторов и повышается синтез β_2 -рецепторов в бронхах; при использовании пролонгированных β_2 -агонистов через механизм фосфорилирования стимулируется неактивный ГКС-рецептор, в результате он становится более чувствительным к стероидам. Благодаря этому терапия иГКС в комбинации с ДДБА более эффективна, оказывает более выраженное противовоспалительное и бронхорасширяющее действие по сравнению с монокомпонентами. В результате доказанного синергизма действия иГКС и ДДБА устанавливается контроль над БА без увеличения дозы иГКС [5].

Важно помнить, что ДДБА не должны назначаться в виде монотерапии, т. к. с помощью этих препаратов не контролируется воспаление в дыхательных путях, а также для стартовой терапии БА, т. е. у больных, которые раньше не получали иГКС.

При назначении ДДБА и иГКС в виде свободных комбинаций всегда существует риск того, что больной, продолжая принимать β_2 -агонист, откажется от приема ГКС. По расчетам, выполненным специалистами Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* – FDA), этот риск особенно высок у детей и подростков и может способствовать повышению числа летальных исходов (у детей 4–11 лет – в 14,8 раза, 12–17 лет – в 5,6 раза) [14].

В связи с этим FDA не рекомендуется назначение свободных комбинаций ДДБА и иГКС у детей и подростков. Пациенты, нуждающиеся в комбинированной терапии, должны получать фиксированные комбинации β_2 -агонистов и иГКС. В России для детей с 6 лет зарегистрирован комбинированный препарат, содержащий будесонид и формотерол (симбиокорт турбухалер) [15].

При достижении контроля над заболеванием каждые 3 мес. проводится коррекция терапии; при длительном использовании ГКС для профилактики побочных эффектов следует регулярно осматривать ротовую полость, измерять рост, артериальное давление и проводить денситометрию, осмотр у окулиста, исследование функции надпочечников. Следует стремиться к снижению дозы иГКС до минимально эффективной и по возможности – однократной суточной дозы. В настоящее время 1 раз в сутки могут применяться будесонид, мометазон и цилексонид. Наибольший опыт применения в детской практике накоплен по будесониду суспензии (пульмикорт суспензия) [9]. Доказано отсутствие влияния будесонида на линейный рост ребенка, минеральную плотность костной ткани и базальную концентрацию кортизола. У детей в систему кровообращения попадает $\approx 6\%$ назначенной дозы будесонида, что примерно в 2 раза меньше, чем у взрослых. При использовании одинаковых доз будесонида через небулайзер у детей дошкольного возраста и взрослых риск нежелательных побочных реакций не повышается, т. к. в кровотоке определяется низкий уровень будесонида в сочетании с высоким клиренсом на 1 кг массы тела и коротким периодом полувыведения [2].

Заключение

Несмотря на то, что БА является хроническим заболеванием, доказано, что при адекватных программах терапии контролируются клинические проявления заболевания – симптомы, нарушения сна, функции легких, ограничения повседневной активности, потребность в препаратах неотложной помощи. При контролируемой БА возможно не более чем случайное возобновление симптомов и крайне редкое развитие тяжелых обострений заболевания. Благодаря научным достижениям современное понимание БА изменилось в лучшую сторону и стало возможным ее эффективное лечение. В последние годы в клиническую практику внедрены высокоактивные, эффективные и патогенетически обоснованные препараты, при использовании которых в значительной степени ре-

шаются задачи контроля над течением БА и поддержания КЖ больных на достаточно высоком уровне.

Литература

1. Камалтынова Е.М., Деев И.А., Белоногова Е.Г. Сравнительная эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы по данным программы "Международное исследование астмы и аллергии у детей" (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*). *Бюллетень сибирской медицины*. 2009; 4: 92–98.
2. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". 4-е изд. М.: Оригинал-макет; 2012.
3. Тимошина Е.Л., Дугарова С.Б. Качество жизни: актуальность проблемы и характеристика качества жизни детей с бронхиальной астмой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009; 4: 105–112.
4. Blandon Vijil V., del Rio Navarro B., Berber Eslava A. et al. Quality of life in pediatric patients with asthma with or without obesity: a pilot study. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2004; 32 (5): 259–264.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
6. Доказательная медицина. *Клиническая фармакология*. 1999; 6: 3–9.
7. Цой А.Н. Параметры фармакокинетики современных ингаляционных глюкокортикостероидов. *Пульмонология*. 1999; 2: 73–79.
8. Anthracopoulos M.B., Papadimitriou A., Panagiotakos D.B. et al. Growth deceleration of children on inhaled corticosteroids is compensated for after the first 12 months of treatment. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42: 465–470.
9. Schuepp K.G., Devadason S.G., Roller C. et al. Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma. *Respir. Med.* 2009; 103: 1738–1745.
10. Zhang L., Axelsson I., Chung M. et al. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: A systematic review. *Pediatrics*. 2011; 127 (1): 129–138.
11. Barnes P.J. Inhaled glucocorticoids: new developments relevant to updating the asthma management guidelines. *Respir. Med.* 1996; 9: 379–384.
12. Camargo C. A., Ramachandran S., Rysklna K.L. et al. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am. J. Hlth-Syst. Pharm.* 2007; 64:1054–1106.
13. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 315–322.
14. Iramain R., Lopez-Herce J., Coronel J. Inhaled salbutamol plus ipratropium in moderate and severe asthma crises in children. *J. Asthma*. 2011; 48 (3): 298–303.
15. Edwards S.J., Gruffydd-Jones K., Ryan D.P. Systematic review and meta-analysis of budesonide / formoterol in a single inhaler. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 1809–1820.

Поступила 31.10.14
УДК 616.248-053.2-085.234

References

1. Kamaltynova E.M., Deev I.A., Belonogova E.G. Comparative epidemiological evaluation of bronchial asthma (results of International Study of Asthma and Allergy in Childhood). *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2009; 4: 92–98 (in Russian).



Драгоценные минуты
заботы и внимания



Пульмикорт®
Суспензия
(БУДЕСОНИД)

**Универсальный ИГКС
для базисной терапии астмы у детей,
лечения обострений астмы и ложного крупа¹**

- Единственный оригинальный ИГКС, разрешенный детям с 6 месяцев¹
- Изученная безопасность и многолетний опыт использования в педиатрии^{2,3}
- Возможность применения 1 раз в сутки^{1,*}



ПУЛЬМИКОРТ® (будесонид) КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Регистрационный номер: П N013826/01
Торговое название: Пульмикорт®
Международное непатентованное название: будесонид
Лекарственная форма: суспензия для ингаляций дозированная

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Бронхиальная астма, требующая поддерживающей терапии глюкокортикостероидами
- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- Стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к будесониду
- Детский возраст до 6 месяцев

С осторожностью (требуется более тщательное наблюдение за больными) у пациентов с грибковыми, вирусными, бактериальными инфекциями органов дыхания, циррозом печени; при назначении следует принимать во внимание возможное проявление системного действия глюкокортикостероидов.

Способ применения и дозы¹

Доза препарата подбирается индивидуально. В том случае, если рекомендуемая доза не превышает 1 мг/сутки, всю дозу препарата можно принять за один раз (единовременно). В случае приема более высокой дозы рекомендуется ее разделить на два приема.

Рекомендуемая начальная доза

Дети от 6 месяцев и старше: 0,25 – 0,5 мг в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 1 мг/сутки.

Взрослые/пожилые пациенты: 1 – 2 мг в сутки.

Доза при поддерживающем лечении:

Дети от 6 месяцев и старше: 0,25 – 2 мг в сутки.

Взрослые: 0,5 – 4 мг в сутки. В случае тяжелых обострений доза может быть увеличена.

Для всех пациентов желательно определить минимальную эффективную поддерживающую дозу.

В случае необходимости достижения дополнительного терапевтического эффекта можно рекомендовать увеличение суточной дозы (до 1 мг/сутки) Пульмикорта вместо комбинации препарата с пероральными глюкокортикостероидами, благодаря более низкому риску развития системных эффектов.

Пациенты, получающие пероральные глюкокортикостероиды

Отмену пероральных глюкокортикостероидов необходимо начинать на фоне стабильного состояния здоровья пациента. В течение

10 дней необходимо принимать высокую дозу Пульмикорта на фоне приема пероральных глюкокортикостероидов в привычной дозе. В дальнейшем в течение месяца следует постепенно снижать дозу пероральных глюкокортикостероидов (например, по 2,5 мг преднизолона или его аналога) до минимальной эффективной дозы. Во многих случаях удается полностью отказаться от приема пероральных глюкокортикостероидов.

Стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп):

Дети от 6 месяцев и старше: 2 мг в сутки. Дозу препарата можно принять за один раз (единовременно) или разделить ее на два приема по 1 мг с интервалом в 30 мин.

¹ – Вся информация по способе применения и дозам смотрите в полном варианте инструкции.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота возникновения нежелательных эффектов представлена следующим образом:

Часто (> 1/100, < 1/10); Нечасто (> 1/1000, < 1/100); Редко (> 1/10000, < 1/1000); Очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения.

До 10 % пациентов, принимающих препарат, могут испытывать следующие побочные эффекты: часто – кандидоз ротоглотки, умеренное раздражение слизистой оболочки горла, кашель, охриплость голоса, сухость во рту; редко – ангионевротический отек, появление сыпи на коже, бронхоспазм, нервозность, возбудимость, депрессия, нарушения поведения, реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа, включая сыпь, контактный дерматит, крапивницу, ангионевротический отек, бронхоспазм и анафилактическую реакцию, тошнота; очень редко – уменьшение минеральной плотности костной ткани (системное действие), катаракта, глаукома (системное действие).

Принимая во внимание риск развития кандидоза ротоглотки, пациент должен тщательно полоскать рот водой после каждой ингаляции препарата.

В редких случаях могут возникать симптомы, вызванные системным действием глюкокортикостероидов, включая гипотензию надпочечников и замедление роста у детей. Выраженность этих симптомов, вероятно, зависит от дозы препарата, продолжительности терапии, сопутствующей или предыдущей терапии глюкокортикостероидами, а так же индивидуальной чувствительности.

Отмечались случаи раздражения кожи лица при использовании небулайзера с маской. Для предупреждения раздражения после использования маски лицо следует вымыть водой.

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

Дальнейшая информация предоставляется по требованию:

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1.
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98.

Дата утверждения – 20.10.2011.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. PUL_574 314 011_06/11/2014.

*Если суточная доза не превышает 1 мг. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Пульмикорт® суспензия, ПМ 13826/01.

² Lipworth B.J Arch Intern Med. 1999;159:941-955. ³ Christensson C, Thoren A, Lindberg B. Drug Saf. 2008;31(11):965-98.

2. National Program "Bronchial asthma in children. Therapeutic and preventive strategy". *The 4th edition. Moscow: Make-up page; 2012* (in Russian).
3. Timoshina E.L., Dugarova S.B. Quality of life as an actual problem and evaluation of quality of life in children with asthma. *Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2009; 4: 105–112* (in Russian).
4. Blandon Vijil V., del Rio Navarro B., Berber Eslava A. et al. Quality of life in pediatric patients with asthma with or without obesity: a pilot study. *Allergol. Immunopathol. (Madr.). 2004; 32 (5): 259–264*.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
6. Evidence-based medicine. *Clinical pharmacology. 1999; 6: 3–9* (in Russian).
7. Tsoy A.N. Pharmacokinetic parameters of novel inhaled corticosteroids. *Pul'monologiya. 1999; 2: 73–79* (in Russian).
8. Anthracopoulos M.B., Papadimitriou A., Panagiotakos D.B. et al. Growth deceleration of children on inhaled corticosteroids is compensated for after the first 12 months of treatment. *Pediatr. Pulmonol. 2007; 42: 465–470*.
9. Schuepp K.G., Devadason S.G., Roller C. et al. Aerosol delivery of nebulised budesonide in young children with asthma. *Respir. Med. 2009; 103: 1738–1745*.
10. Zhang L., Axelsson I., Chung M. et al. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: A systematic review. *Pediatrics. 2011; 127 (1): 129–138*.
11. Barnes P.J. Inhaled glucocorticoids: new developments relevant to updating the asthma management guidelines. *Respir. Med. 1996; 9: 379–384*.
12. Camargo C. A., Ramachandran S., Rysklna K.L. et al. Association between common asthma therapies and recurrent asthma exacerbations in children enrolled in a state Medicaid plan. *Am. J. Hlth-Syst. Pharm. 2007; 64: 1054–1106*.
13. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 315–322*.
14. Iramain R., Lopez-Herce J., Coronel J. Inhaled salbutamol plus ipratropium in moderate and severe asthma crises in children. *J. Asthma. 2011; 48 (3): 298–303*.
15. Edwards S.J., Gruffydd-Jones K., Ryan D.P. Systematic review and meta-analysis of budesonide / formoterol in a single inhaler. *Curr. Med. Res. Opin. 2007; 23: 1809–1820*.

Received October 31, 2014
UDC 616.248-053.2-085.234

Информация об авторе

Зайцева Ольга Витальевна – заслуженный врач России, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ГБОУ ВПО "МГМСУ им. А.И.Евдокимова" Минздрава России; тел.: (495) 681-65-13; e-mail: olga6505963@yandex.ru

Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общей врачебной практике

З.Р.Айсанов, А.В.Черняк, Е.Н.Калманова

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Спирометрия является основным методом диагностики, документирования тяжести и оценки эффективности терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В соответствии с современным определением заболевания, главным патофизиологическим критерием диагностики ХОБЛ является постоянное, обычно прогрессирующее ограничение воздушного потока (ОВП).

Описаны основные спирометрические диагностические критерии ХОБЛ и правила проведения бронходилатационного теста для диагностики ХОБЛ, значение отношения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких при использовании в качестве диагностического критерия его фиксированного значения или нижней границы нормы. Одной из важных и недостаточно широко используемых возможностей спирометрии при ХОБЛ является возможность диагностики гипервоздушности при оценке спирометрических параметров (в частности показателя емкости вдоха).

Следствием недостаточного использования спирометрии являются гиподиагностика и поздняя постановка диагноза. Основной причиной гиподиагностики считается низкий уровень внедрения спирометрии среди врачей общей практики, т. к. большинство больных ХОБЛ обращаются к врачу только при поздней стадии развития заболевания и выраженной симптоматике, когда легочная функция существенно снижена. Важной проблемой внедрения спирометрии среди врачей общей практики является сложность обучения методике технически правильного выполнения спирометрического исследования и основам интерпретации полученных результатов.

Несмотря на появление новой классификации ХОБЛ, в основу которой положена новая методология суммарной оценки заболевания, именно сниженные спирометрические показатели (ОФВ₁ < 50 %) в большинстве случаев играют решающую роль при отнесении больных ХОБЛ к категории высокого риска развития обострения. Показано, что выявление врачами общей практики ХОБЛ на начальных этапах ее развития с помощью спирометрии является наиболее эффективной стратегией для ранней диагностики и более успешной терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, спирометрия, ранняя диагностика.

Spirometry for diagnosis and therapeutic efficacy evaluation in chronic obstructive pulmonary disease in primary care

Z.R.Aysanov, A.V.Chernyak, E.N.Kalmanova

Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Moscow, Russia

Summary

Spirometry is the principal method of diagnosis and evaluation of severity and therapeutic efficacy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). According to the current definition of this disease the main pathophysiological sign of COPD is persistent and generally progressive airflow limitation. This article will reviews common spirometric parameters used for COPD diagnosis and a diagnostic value of FEV₁ / FVC ratio used in absolute values or as the lower limit of its normal range. Spirometry allows detecting pulmonary hyperinflation, particularly using the inspiratory capacity; this possibility is very important but is not widely applied. This is a probable reason of COPD underestimation and late diagnosis. Underestimation of COPD is thought to be due to low spirometry implementation in primary care practice as majority of COPD patients seek medical care in the advanced disease when pulmonary function has already been lost significantly. A great problem for wide implementation of spirometry in general practice is difficulty to learn adequate spirometric testing and interpretation of test results. Notwithstanding a new integral assessment of COPD underlying the current COPD classification spirometric parameters (FEV₁ < 50 %_{pred}) often are the leading criteria to predict a high risk of future exacerbations. Recent data have been demonstrated that early spirometric diagnosis of COPD in primary care is the most effective strategy providing more sufficient therapy results.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, spirometry, early diagnosis.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее распространенных причин заболеваемости и смертности и, как следствие — одной из важнейших проблем здравоохранения. В ближайшие десятилетия ХОБЛ займет 5-е место среди ведущих причин нетрудоспособности и 3-е — среди причин смерти [1].

Основным методом диагностики, документирования тяжести, мониторингования и оценки эффективности терапии ХОБЛ является спирометрия. В последнем пересмотре Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2014) отмечено, что ХОБЛ является заболеванием,

которое характеризуется постоянным, обычно прогрессирующим **ограничением воздушного потока (ОВП)**, связанным с нарастающим хроническим воспалительным процессом в бронхах и легких в ответ на действие частиц или газов [2]. В соответствии с этим определением, основным патофизиологическим критерием диагностики ХОБЛ является именно ОВП.

Аэродинамические механизмы, лежащие в основе ОВП, наиболее наглядно продемонстрированы на примере упрощенной модели легких (рис. 1), в которой легкие представлены в виде упругого эластического баллона, а дыхательные пути — в виде трубки.

В данной модели скорость воздушного потока (\dot{V}) через дыхательные пути прямо пропорциональна

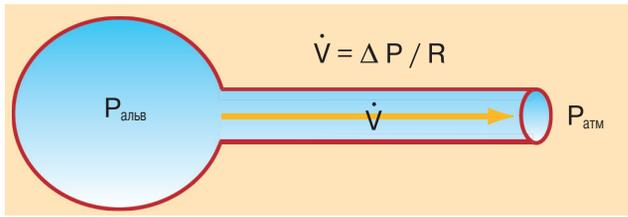


Рис. 1. Упрощенная модель легких

градиенту давления (ΔP) – разнице между давлением внутри альвеол (альвеолярным давлением) и давлением в ротовой полости, и обратно пропорциональна сопротивлению дыхательных путей (R):

$$\dot{V} = \Delta P / R.$$

Следовательно, воздушный поток зависит от 2 параметров, которые тесно связаны друг с другом: альвеолярного давления (паренхима легких) и сопротивления дыхательных путей.

Выявляемому при спирометрии ОВП способствуют как увеличение сопротивления дыхательных путей (хроническое воспаление при ХОБЛ вызывает структурные изменения и сужение мелких бронхов), так и деструкция паренхимы вследствие развития эмфиземы, также являющейся результатом воспаления. В результате этих изменений теряются структурные связи между альвеолами и мелкими бронхами, уменьшаются эластическая тяга легких и, следовательно, способность дыхательных путей оставаться раскрытыми во время выдоха [2]. Степень преобладания того или другого компонента ОВП у больных ХОБЛ различается.

В клинической практике в большинстве случаев проводится форсированная спирометрия. Скорость воздушного потока измеряется во время выполнения пациентом маневра форсированного выдоха. При помощи современных спирометров оцениваются основные параметры (объем, скорость потока и время) и их взаимосвязь с помощью кривой "объем–время" (спирограмма) и кривой "поток–объем". Основными клинически значимыми показателями форсированной спирометрии являются форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и их соотношение (ОФВ₁ / ФЖЕЛ). Отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ является современной модификацией ранее широко используемого индекса Тиффно (отношение ОФВ₁ к максимальному объему воздуха, который можно вдохнуть после полного спокойного выдоха – жизненной емкости легких вдоха).

ОФВ₁ представляет собой относительно стабильную часть ФЖЕЛ, пропорционально изменяющуюся вместе с ней и независимую от размера легких. У здорового человека это отношение составляет 0,75–0,85, но с возрастом показатели потока (а значит и ОФВ₁) снижаются в большей степени, чем объем легких, и отношение несколько уменьшается. У детей, наоборот, скорость воздушного потока высокая, поэтому отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ у них, как правило, выше, и составляет $\approx 0,9$. При снижении объемной скорости воздушного потока время выдоха существенно удлиняется, поэтому ОФВ₁

и ОФВ₁ / ФЖЕЛ снижаются. ФЖЕЛ при этом может оставаться неизменной или уменьшаться, но, как правило, в меньшей степени по сравнению с ОФВ₁ (рис. 2).

Более удобным и информативным, чем спирограммы, для визуальной инспекции и интерпретации является графическое представление результатов в виде кривой "поток–объем". Вогнутая форма и пологая нисходящая часть экспираторной кривой "поток–объем" свидетельствуют об обструктивных изменениях (рис. 3 а). При выраженной обструкции и эмфиземе легких кривая приобретает характерный излом: следующее за пиком резкое снижение скорости экспираторного потока сменяется пологим участком кривой, отражающим экспираторный коллапс дистальных отделов дыхательных путей (см. рис. 3 б).

Для установления диагноза ХОБЛ и определения степени тяжести необходима оценка спирометрических показателей после бронходилатации (БД) (т. н. постбронходилатационные ОФВ₁ и ФЖЕЛ). Рекомендуется использование короткодействующих БД в максимальной разовой дозе:

- для β_2 -агонистов, например сальбутамола, – 400 мкг;
- для антихолинергических препаратов, например ипратропия бромид, – 160 мкг [2].

Применяется также комбинация антихолинергических препаратов и β_2 -агонистов короткого действия. Дозированные аэрозольные ингаляторы должны использоваться со спейсером.

Повторное спирометрическое исследование проводится через 15 мин после ингаляции β_2 -агонистов или через 30–45 мин после ингаляции антихолинергических препаратов или их комбинации с β_2 -агонистами. Регистрируются максимальные значения как ФЖЕЛ, так и ОФВ₁ (выбираются из 3 технически приемлемых дыхательных маневров). Отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ определяется по технически приемлемой кривой, в которой сумма ФЖЕЛ и ОФВ₁ является максимальной [2].

При значении показателя ОФВ₁ / ФЖЕЛ $< 0,7$ после применения БД подтверждается наличие необратимого или частично обратимого ОВП, что более характерно для ХОБЛ, чем для бронхиальной астмы (БА) [2].

Использование фиксированного значения отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ для определения ОВП может

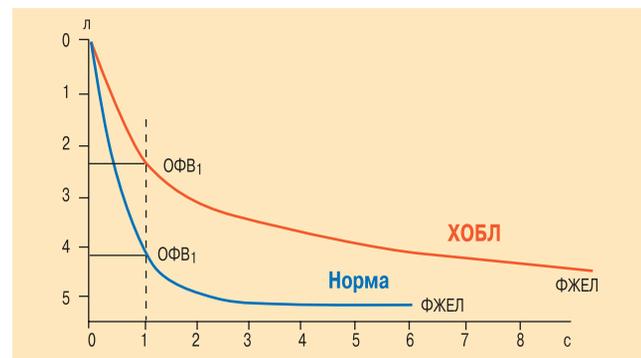


Рис. 2. Спирограмма форсированного выдоха

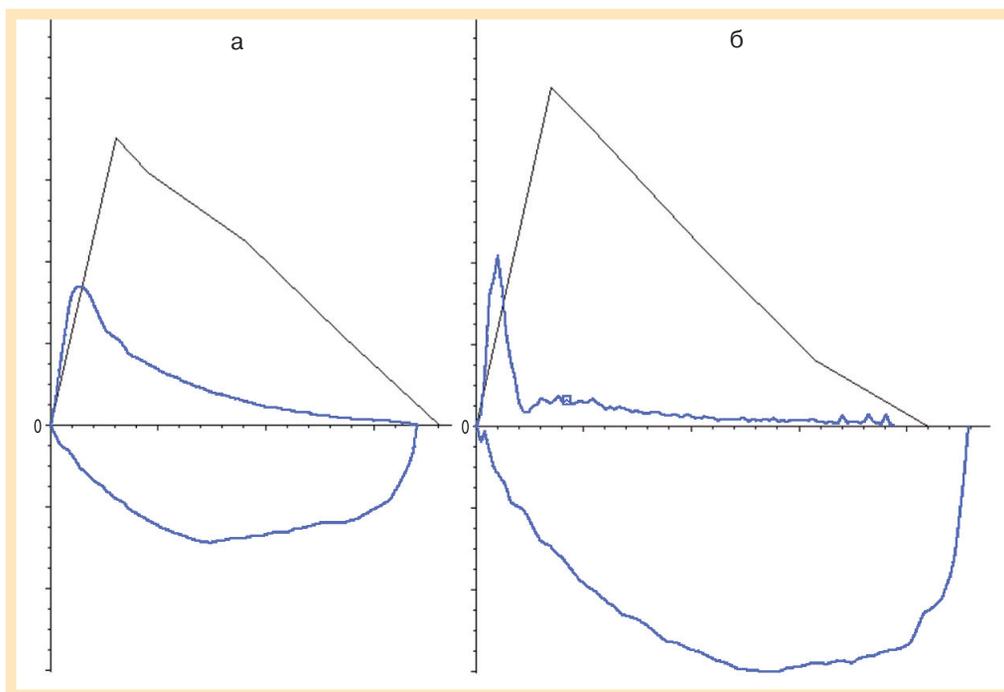


Рис. 3. Кривые поток–объем у больных ХОБЛ: а – "бронхитический" тип кривой; б – "эмфизематозный" тип кривой
Примечание: черная линия обозначает должное значение максимальной скорости экспираторного потока при данном объеме легких.

приводить к гипердиагностике ХОБЛ у лиц пожилого возраста, особенно при легком течении заболевания [3–5]. J.A.Hardie et al. проводилось исследование среди лиц старше 70 лет, никогда не куривших и не имевших респираторных симптомов. В 35 % случаев выявлено снижение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,70$. Этот процент увеличивался с возрастом и у лиц старше 80 лет составлял $\approx 50\%$ [3].

У отношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, как и у каждого из формирующих его показателей, имеются свои возрастные нормативы, и с возрастом оно снижается. При применении нижней границы нормы (НГН) отношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ существенно снижается процент ошибок при диагностике ХОБЛ: из 2 728 лиц старше 45 лет ОВП было выявлено в 10,9 % (14,7 % – среди мужчин и 7,2 % – среди женщин) случаев при использовании НГН и в 15,5 % (21,8 % – среди мужчин и 9,1 % – среди женщин) – при использовании фиксированного значения 0,7 [4]. У лиц старше 65 лет ОВП было выявлено в 14,9 и 31,1 % случаев соответственно [4]. У пациентов моложе 45 лет использование фиксированного значения, наоборот, приводит к гиподиагностике обструктивных нарушений. При анализе 27 307 спирометрических исследований бронхиальная обструкция была выявлена в 322 случаях с помощью НГН, но не фиксированного значения; все эти пациенты были моложе 40 лет [5].

Однако фиксированное значение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ продолжает использоваться в качестве диагностического критерия при всех степенях тяжести ХОБЛ в связи с тем, что введение НГН значительно усложнило бы рекомендации, предназначенные прежде всего для практических врачей. Кроме того, риск ошибочной диагностики ХОБЛ и избыточной терапии конкретных пациентов при использовании критерия $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,70$ не так высок, поскольку в клинической практике при постановке диагноза

следует учитывать клинические проявления заболевания, а также факторы риска [2].

При оценке ХОБЛ необходимо также оценить степень выраженности нарушений бронхиальной проводимости. Для классификации степени тяжести ОВП при ХОБЛ в качестве критерия используется степень отклонения $ОФВ_{1\text{долж}}$ после БД (см. таблицу).

Проведение спирометрии после ингаляции БД необходимо для диагностики и оценки ХОБЛ, но проба не является методом дифференциальной диагностики с БА и не позволяет прогнозировать течение ХОБЛ. Так, БД-проба (с помощью спейсеров ингалировались 400 мкг сальбутамола и 80 мкг ипратропия бромида) у больных ХОБЛ ($n = 660$) проводилась 3 раза. Число пациентов с отрицательной реакцией было практически постоянным и составляло 58–62 % на каждом визите. При этом у 103 (16 %) больных БД-проба была каждый раз положительной, тогда как у 213 (32 %) – каждый раз отрицательной [6]. Также выявлена достоверная обратная корреляционная связь между исходным $ОФВ_1$ и его процентным изменением ($r = -0,44$; $p < 0,0001$) [6].

Таким образом, спирометрия форсированного выдоха играет важную роль в диагностике и оценке тяжести ХОБЛ. Однако в ранее проведенных исследованиях была отмечена слабая корреляция между $ОФВ_1$ и симптомами, а также качеством жизни. В то

Таблица
Классификация степени тяжести ОВП* [2]
по GOLD у пациентов с $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$

Степень	Показатель
I (легкая)	$ОФВ_1 \geq 80\%$ долж.
II (средней тяжести)	$50\% \leq ОФВ_1 < 80\%$ долж.
III (тяжелая)	$30\% \leq ОФВ_1 < 50\%$ долж.
IV (крайне тяжелая)	$ОФВ_1 < 30\%$ долж.

Примечание: * – на основании спирометрических данных после ингаляции БД.

же время с помощью показателей, отражающих гипервоздушность, продемонстрирована более тесная связь с выраженностью одышки и статусом здоровья [2]. Поэтому оценить гиперинфляцию легких и выявить наличие воздушных ловушек, помимо ОВП, можно с помощью спирометрии, пусть и несколько косвенно.

Понятие "статическая гиперинфляция легких" означает повышение воздушности легочной ткани вследствие неполного опустошения альвеол на выдохе. Увеличение сопротивления дыхательных путей, особенно на выдохе, и снижение движущего давления замедляет опустошение альвеол и ведет к гиперинфляции легких. О наличии статической гиперинфляции свидетельствует повышение функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ), тогда как повышение объема, который остается в легких после максимально глубокого выдоха, или остаточного объема легких (ООЛ) является следствием преждевременного закрытия мелких дыхательных путей и задержки воздуха в альвеолах после максимально глубокого выдоха и указывает на наличие воздушных ловушек. С помощью спирометрии нельзя измерить ООЛ и ФОЕ, для этого необходимо применение более сложных и дорогостоящих технологий (например, бодиплетизмография или метод разведения газов). Но спирометрия позволяет оценить динамику этих показателей по изменению жизненной (ЖЕЛ) и инспираторной емкости легких (емкость вдоха – $E_{вд}$) соответственно (рис. 4).

При нарастании obstructивных нарушений скорость воздушного потока прогрессивно падает, ФОЕ увеличивается, а $E_{вд}$ синхронно снижается. Показано, что динамика изменений клинических симптомов (одышка, физическая работоспособность) положительная после применения как β_2 -агонистов короткого действия [7], так и антихолинергических препаратов [8] у больных ХОБЛ, достоверно корре-

лировала с динамикой степени гиперинфляции, а не со степенью тяжести ОВП. Кроме того, статическая гиперинфляция ($E_{вд}$ / ОЕЛ) является фактором, позволяющим предсказать выживаемость пациентов с ХОБЛ независимо от ОФВ₁ [9].

Спирометрия в практике врачей первичного звена

Сегодня проблема ХОБЛ не привлекает достаточно внимания со стороны государства, руководителей здравоохранения и общества в целом. Во многом это обусловлено низким уровнем диагностики врачами первичного звена не только в нашей стране, но и в мире [10]. Главной причиной гиподиагностики является низкий уровень внедрения спирометрии среди врачей общей практики [11, 12]. Следствием недостаточного использования спирометрии является поздняя постановка диагноза, когда болезнь достигает далеко зашедших стадий, и симптоматика становится ярко выраженной [13, 14]. Это связано с тем, что пациенты долго не предъявляют жалоб, т. к. они адаптируются к медленному ухудшению легочной функции [14, 15], а также с недостаточной осведомленностью врачей о факторах риска и симптоматике ХОБЛ [13, 15]. Большинство больных ХОБЛ обращаются к врачу в случае выраженной симптоматики, когда легочная функция утрачена на > 50 %, (III–IV стадии ХОБЛ) [16]. Именно поэтому терапевтические вмешательства на этих стадиях заболевания недостаточно эффективны, а широкое внедрение спирометрии, особенно в работу врачей первичного звена, крайне важно для более ранней диагностики и раннего начала лечения больных ХОБЛ.

Спирометрия является основным методом подтверждения присутствия бронхиальной обструкции у пациента и определения степени тяжести obstructивных нарушений. Несмотря на то, что применение спирометрии настоятельно рекомендуется практи-

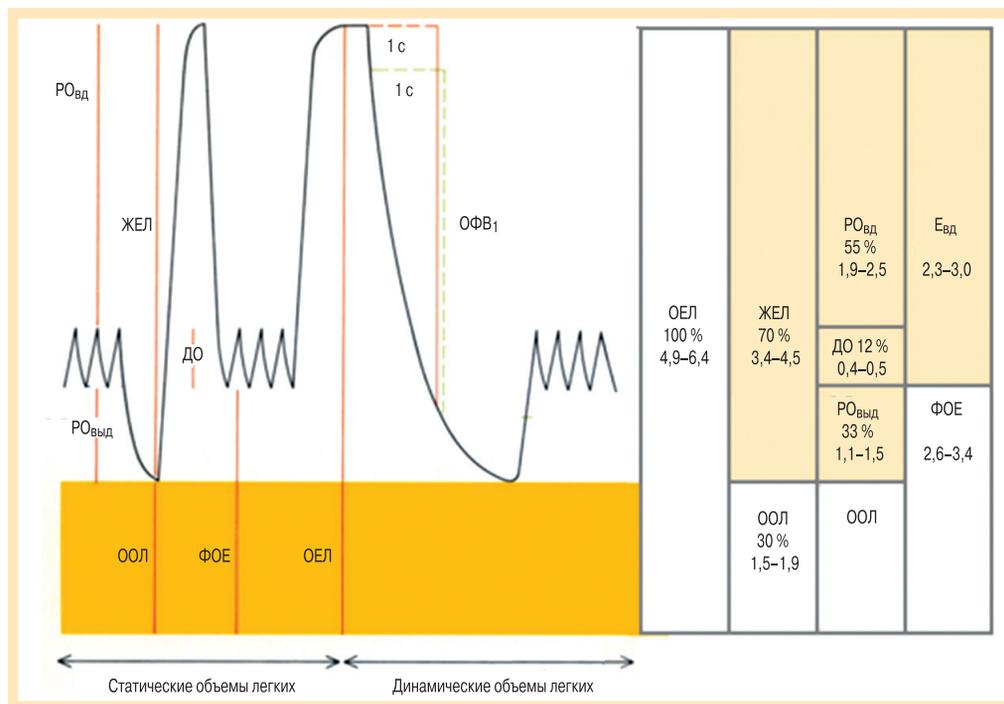


Рис. 4. Схема статических легочных объемов и емкостей. Под термином "статические легочные объемы" подразумеваются объемы легких, измерение которых не зависит от скорости изменения их воздухонаполнения. При этом общая емкость легких (ОЕЛ) представляет собой сумму максимального количества воздуха, который человек может вдохнуть или выдохнуть, или ЖЕЛ и объема воздуха, который остается в легких после максимально глубокого выдоха – ООЛ. В структуре ОЕЛ выделяются 4 объема: резервный объем вдоха, дыхательный объем, резервный объем выдоха, ООЛ и 4 емкости (ЖЕЛ, $E_{вд}$, ФОЕ и ОЕЛ)

чески во всех клинических руководствах, разработанных ведущими врачебными профессиональными сообществами, многие врачи общей практики по-прежнему используют только общеклинические методы обследования больного с предполагаемым диагнозом ХОБЛ [17, 18]. Даже в развитых странах уровень использования спирометрии при постановке диагноза ХОБЛ крайне низок [19–21].

В одном из исследований был предложен очень простой инструмент для определения категории пациентов, которым показано проведение спирометрии – алгоритм ранней диагностики ХОБЛ (COPD Early Diagnosis – CED):

- возраст > 40 лет;
- курение > 10 пачко-лет;
- наличие 1 из следующих симптомов: дневной кашель с продукцией мокроты и без таковой, одышка при физической нагрузке, хрипы, частые респираторные инфекции [22].

В исследовании показано, что внедрение спирометрии в практику врачей первичного звена является сложным процессом, т. к. требуется не только обучение персонала, но и достаточные опыт и время для проведения тестов в условиях повседневной практики. Другими важными проблемами при проведении исследований являются: обязательная калибровка приборов, которая обычно не проводится и может служить причиной получения некорректных данных измерений [23], а также недостаточная длительность выполнения маневров форсированного выдоха для получения корректных данных [24]. Эти факторы послужили причиной недостаточно быстро и широкого внедрения спирометрии в практику врачей первичного звена во многих странах.

Еще одной проблемой внедрения спирометрии среди врачей общей практики является сложность их обучения основам интерпретации полученных результатов. В некоторых работах анализировались данные об интерпретации спирометрических исследований врачами общей практики и был показан очень низкий уровень правильной интерпретации полученных результатов [25, 26].

Несмотря на кажущуюся простоту проведения спирометрического исследования и основную роль в постановке диагноза ХОБЛ, именно отсутствие

времени для проведения тестов в условиях реальной клинической практики и достаточной подготовки врачей существенно затрудняет процесс широкого внедрения теста.

Спирометрия и новая классификация ХОБЛ

Значимость результатов спирометрического исследования сохраняется и с появлением новой классификации ХОБЛ (GOLD 2011; 2014), в основу которой положена новая парадигма суммарной оценки заболевания, в соответствии с которой важная характеристика интегральной оценки степени тяжести ХОБЛ – риск развития будущих обострений – определяется, наряду с историей предыдущих обострений, также и степенью снижения ОФВ₁.

Исходя из этой классификации (рис. 5), интегральная оценка больного ХОБЛ определяется 2 основными характеристиками:

- выраженность симптоматики (по горизонтали);
- риск развития обострения (по вертикали), который оценивается по 2 шкалам:
 - степень тяжести ХОБЛ в соответствии с показателями ОФВ₁ (III и IV степени ХОБЛ свидетельствуют о высоком риске развития обострений);
 - количество обострений в течение последнего года (наличие ≥ 2 обострений в анамнезе свидетельствуют о высоком риске развития обострений).

В соответствии с приведенной классификацией в категориях больных ХОБЛ с высоким риском развития обострений могут выделены отдельные подтипы пациентов, попадающих в категории C и D:

- вследствие снижения показателя ОФВ₁ (< 50 %_{долж.}, соответствующих III и IV степени ХОБЛ) – подтипы C1 и D1;
- за счет частых обострений, перенесенных в течение последнего года (наличие ≥ 2 обострений в анамнезе) – подтипы C2 и D2;
- в результате сочетания этих 2 факторов (сниженной легочной функции и частых обострений в анамнезе) – подтипы C3 и D3.

В результате ретроспективного анализа ранее проведенных исследований (COPD Gene, Copenhagen,

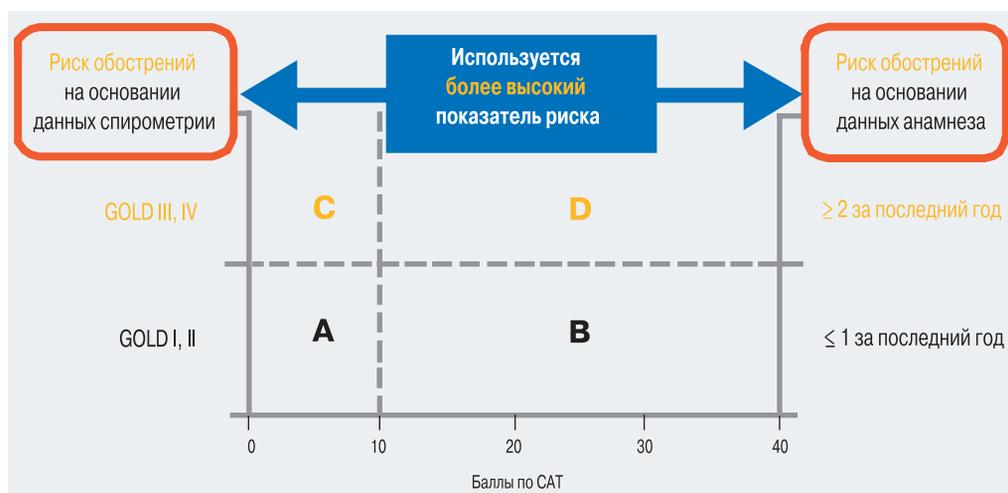


Рис. 5. Оценка риска обострений в соответствии с новой классификацией ХОБЛ (GOLD 2011; 2014). Выделены классы пациентов (A, B, C, D) в соответствии с выраженностью симптоматики по шкале CAT – оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test), и риском обострений в зависимости от степени снижения ОФВ₁ и числа обострений в анамнезе. Примечание: пунктирные линии: вертикальная – граница между выраженными симптоматическими проявлениями и невыраженной симптоматикой, горизонтальная – граница между высоким и невысоким риском обострений.

ECLIPSE) показано (рис. 6), что большинство больных ХОБЛ включаются в категории с высоким риском обострения вследствие снижения легочной функции ($ОФВ_1 < 50\%_{\text{долж.}}$) [27].

По данным 3 исследований, в которые были включены разные субпопуляции больных, продемонстрировано, что именно спирометрические показатели (снижение $ОФВ_1 < 50\%$) в большинстве случаев играют решающую роль при отнесении больных ХОБЛ к категории высокого риска развития обострения.

Недооценка тяжести ХОБЛ – путь к неадекватной терапии (данные GFK)

В отношении оценки больными ХОБЛ тяжести своего заболевания интересные данные получены компанией ГФК "Русь" (Россия, 2013), целью которого было исследование отношения и восприятия ХОБЛ самими пациентами. Проводились личные интервью с представителями целевой аудитории ($n = 317$: респонденты с диагнозом ХОБЛ – мужчины и женщины в возрасте 40–60 лет) в 9 крупных городах России.

Около 95 % больных оценивали свое заболевание как легкое или средней степени тяжести. В среднем пациенты переносили ≥ 2 обострений в год. В соответствии с современной классификацией тяжести ХОБЛ эта группа относится к категории больных с высоким риском развития обострения (категории С и D в зависимости от выраженности симптоматики) и нуждается в терапии длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДАХ) и комбинациями длительно действующих β -агонистов (ДДБА) и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). Налицо явное несоответствие между самооценкой больных и реальной тяжестью течения заболевания. Эти данные свидетельствуют о недооценке тяжести своего состояния пациентами, следствием которой являются как недостаточное лечение, так и низкая приверженность терапии.

Спирометрия – важный критерий оценки эффективности фиксированных комбинаций (ФК) иГКС / ДДБА

Комбинации иГКС и ДДБА, а также ДДАХ рекомендуются в качестве препаратов 1-го выбора в соответствии с рекомендациями GOLD (2014) и занимают примерно одинаковое место. В связи с этим представляется важным обратиться к результатам исследований, которые послужили источником доказательств для позиционирования ФК иГКС / ДДБА как основной терапии при снижении обострений.

Способность ФК иГКС и ДДБА снижать частоту обострений продемонстрировано во многих исследованиях. Одними из самых важных, по результатам которых впоследствии было определено место комбинаций в лечении ХОБЛ с высоким риском обострений (в соответствии с новой классификацией GOLD), были исследования, проведенные в 2003 г.

Одно из них – крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 12 мес. с использованием параллельных групп в популяции пациентов ($n = 980$) с умеренной или тяжелой ХОБЛ, результаты которого опубликованы *W.Szafranski et al.* (2003) [28]. Пациенты получали терапию или ФК будесонида и формотерола (БУД и ФОРМ соответственно) 160 / 4,5 мкг, 2 ингаляции 2 раза в сутки, или БУД 200 мкг (отмеренная доза), или ФОРМ 4,5 мкг, или плацебо. Больные ($n = 208$) были рандомизированы для получения сочетания БУД / ФОРМ: БУД ($n = 198$), ФОРМ ($n = 201$) и плацебо ($n = 205$). Средняя частота обострений была значительно ниже у получавших комбинацию БУД / ФОРМ по сравнению как с плацебо, так и с ФОРМ ($p = 0,035$ и $0,043$ соответственно). У получавших БУД наблюдалось снижение частоты тяжелых обострений на 15 % при сравнении с плацебо, однако данное различие не являлось статистически значимым.

P.M. Calverley et al. (2003) [29] проведено рандомизированное исследование продолжительностью 12 мес.

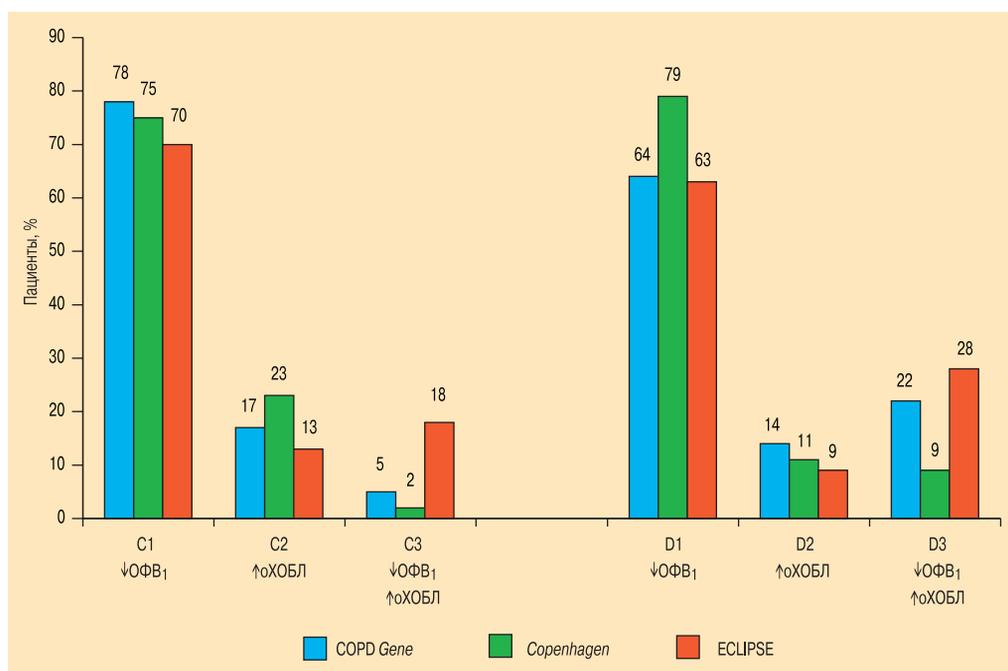


Рис. 6. Распространенность С- и D-подтипов в различных исследованиях [27]
Примечание: оХОБЛ – обострение ХОБЛ.

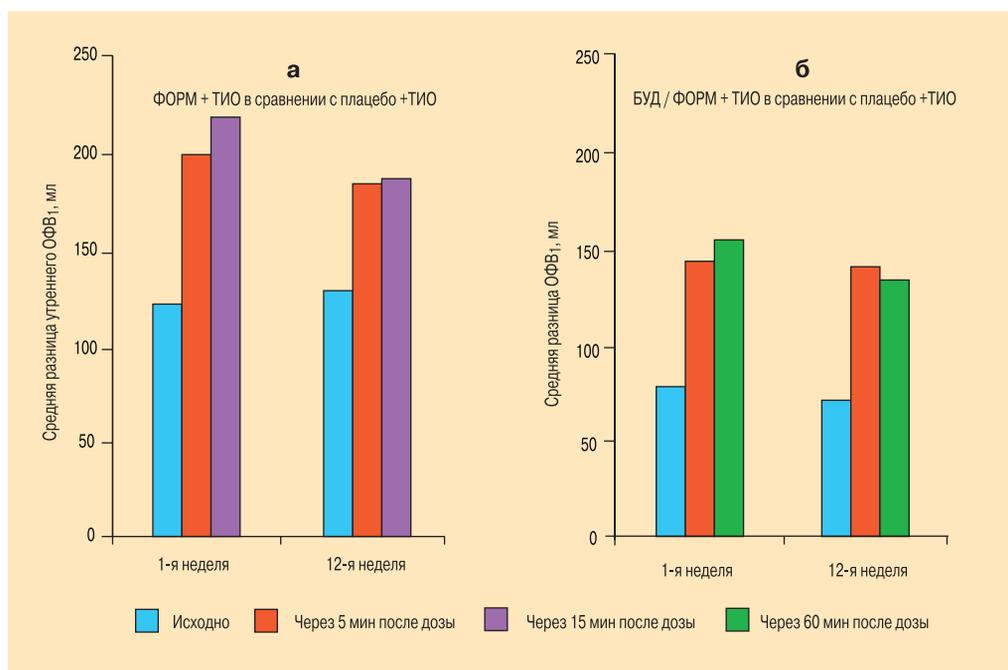


Рис. 7. Изменение ОФВ₁: **а** – по сравнению с исходными показателями при измерении утром в постели в 1-ю и 12-ю недели; **б** – в условиях клиники во время лечебного периода (средние показатели для 1-й, 6-й и 12-й недель) по сравнению с рандомизацией (0-я неделя)

в популяции пациентов ($n = 1\,141$) с ХОБЛ (III или IV стадии в соответствии с критериями GOLD). Больные исходно получали ФОРМ (9 мкг 2 раза в сутки) и преднизолон для приема внутрь (30 мг 1 раз в сутки) перед случайным распределением для получения 2 раза в сутки комбинации БУД / ФОРМ (320 / 9 мкг), или БУД (400 мкг), или ФОРМ (9 мкг), или плацебо. Больные были рандомизированы для получения сочетания БУД / ФОРМ ($n = 254$), БУД ($n = 257$), ФОРМ ($n = 255$) и плацебо ($n = 256$). В случае комбинации БУД / ФОРМ снижался риск развития обострения на 22,7, 29,5 и 28,5 % в сравнении с БУД, ФОРМ и плацебо соответственно.

Принципиально важные доказательства были получены в результате исследований возможной степени усиления БД терапии с использованием антихолинэргических препаратов при добавлении к ней комбинации иГКС и ДДБА для снижения риска обострений ХОБЛ [30].

В 12-недельном рандомизированном двойном слепом параллельно-групповом многоцентровом исследовании, проведенном у больных ХОБЛ ($n = 660$), которые получали тиотропия бромид (ТИО) 18 мкг 1 раз в сутки в сочетании с плацебо или БУД / ФОРМ (320 / 9 мкг 2 раза в сутки), показано, что при лечении БУД / ФОРМ в комбинации с ТИО улучшались спирометрические показатели легочной функции в большей степени, чем в случае монотерапии ТИО (рис. 7, 8). В течение периода терапии повышение показателей ОФВ₁ до назначения дозы препарата было на 6 % (65 мл) выше ($p < 0,001$) в группе БУД / ФОРМ в сочетании с ТИО, чем в группе ТИО. Терапия БУД / ФОРМ в сочетании с ТИО также способствовала повышению последозовых показателей ОФВ₁ на 123 и 131 мл через 5 и 60 мин после приема дозы соответственно [30].

Наиболее значимый результат настоящего исследования заключается в следующем: наряду с существенным улучшением показателей легочной функции

добавление ФК БУД / ФОРМ к монотерапии ТИО среднее число обострений на 1 пациента снизилось на 62 %, а число госпитализаций и вызовов скорой помощи – на 67 % (рис. 9) [30].

Заключение

Таким образом, спирометрическое исследование чрезвычайно важно в первичной диагностике ХОБЛ, а также при мониторинговании течения заболевания

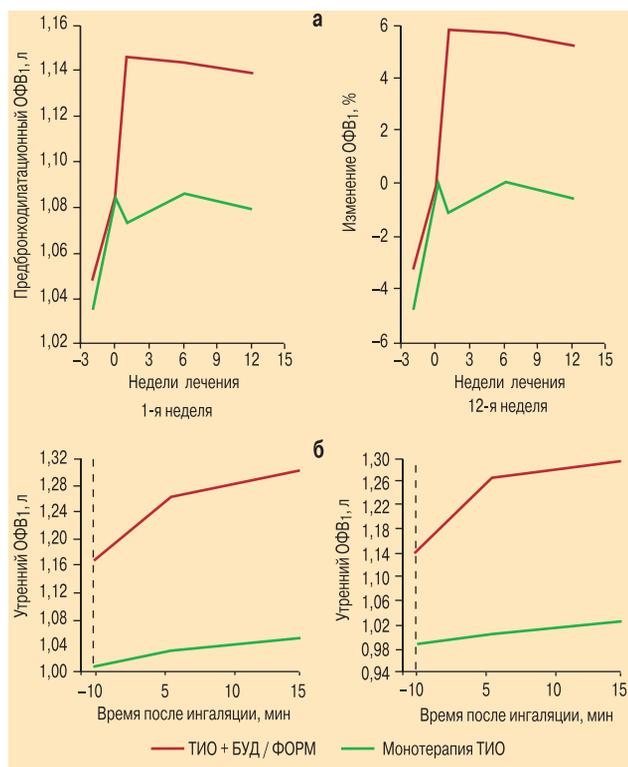


Рис. 8. Изменение легочной функции: **а** – пребронходилатационный ОФВ₁ (геометрические средние и среднее процентное изменение от исходного); **б** – начало действия – ОФВ₁, измеренный в постели утром в 1-ю и 12-ю недели

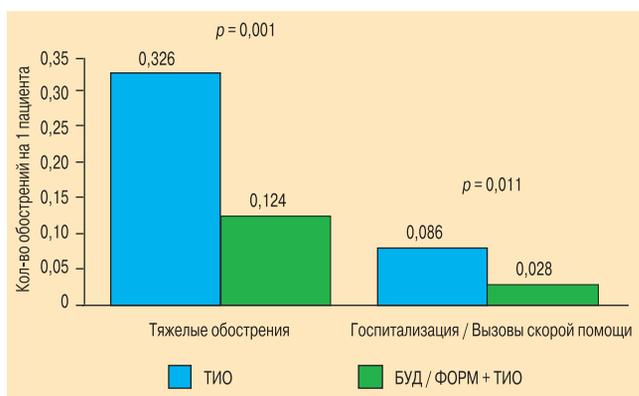


Рис. 9. БУД / ФОРМ + ТИО: влияние на число обострений и госпитализаций (обострения / пациенты / 3 мес.) (адаптировано из [30])

и оценке терапевтического эффекта при различных вмешательствах. Продemonстрирован мощный потенциал, которым обладают ФК иГКС / ДДБА в улучшении спирометрических показателей легочной функции и предотвращении обострений у больных ХОБЛ.

Выявление врачами первичного звена заболевания на начальных этапах его развития с помощью спирометрии является наиболее эффективной стратегией для ранней диагностики и более успешной терапии.

Литература

- Murray C.J.L., Lopez A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349 (9064): 1498–1504.
- Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO work-shop report. Last updated 2011. www.goldcopd.org
- Hardie J.A., Buist A.S., Vollmer W.M. et al. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (5): 1117–1122.
- Hwang Y.I., Kim C.H., Kang H.R. et al. Comparison of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease diagnosed by lower limit of normal and fixed ratio criteria. *J. Korean Med. Sci.* 2009; 24 (4): 621–626.
- Aggarwal A.N., Gupta D., Agarwal R., Jindal S.K. Comparison of the lower confidence limit to the fixed-percentage method for assessing airway obstruction in routine clinical practice. *Respir. Care*. 2011; 56: 1778–1784.
- Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003; 58: 659–664.
- Черняк А.В., Авдеев С.Н., Пашкова Т.Л., Айсанов З.Р. Бронходилатационный тест у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2003; 1: 51–56.
- O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
- Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-tototal lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 591–597.
- Hill K., Goldstein R.S., Guyatt G.H. et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *Can. Med. Ass. J.* 2010; 182 (7): 673–678.
- Walters J. A., Haydn Walters E., Nelson M. et al. Factors associated with misdiagnosis of COPD in primary care. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (4): 396–402.
- Bourbeau J., Sebaldt R.J., Day A. et al. Practice patterns in the management of chronic obstructive pulmonary disease in primary practice: The CAGE Study. *Can. Respir. J.* 2008; 15 (1): 13–19.
- Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Res. J.* 1995, 8 (8): 1398–1420.
- Burdon J.G.W., Pain M.C.F., Rubinfeld A.R., Nana A. Chronic lung disease and the perception of breathlessness: a clinical perspective. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (7): 1342–1349.
- van den Boom G., van Schayck C. P., Rutten-van Molken M. P. M. H. et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population: results and economic consequences of the DIMCA program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1730–1738.
- Sutherland E.R., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2689–2697.
- Holleman D.R. Jr, Simel D.L. Does the clinical examination predict airflow limitation? *J. Am. Med. Ass.* 1995; 273 (4): 313–319.
- Melbye H., Aaraas I., Hana J., Hensrud A. Improving pulmonary auscultation as a tool in the diagnosis of bronchial obstruction – results of an educational intervention. *Scan. J. Prim. Hlth Care*. 1998; 16 (3): 160–164.
- Kaplan A. Systems for the management of respiratory disease in primary care – an international series: Canada. *Prim. Care Respir. J.* 2008; 17 (2): 73–78.
- Glasgow N. Systems for the management of respiratory disease in primary care – an international series: Australia. *Prim. Care Respir. J.* 2008; 17 (1): 19–25.
- Aisanov Z., Lai C., Bauerle O. et al. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world. *Inter. J. COPD*. 2012; 7: 1–12.
- Saad N., Sedeno M., Metz K., Bourbeau J. Early COPD Diagnosis in Family Medicine Practice: How to Implement Spirometry? *Inter. J. Fam. Med.* 2014; 2014: 1–6.
- Schermer T.R.J., Verweij E.H.A., Cretier R. et al. Accuracy and precision of desktop spirometers in general practices. *Respiration*. 2012; 83 (4): 344–352.
- Schermer T.R.J., Crockett A.J., Poels P.J.P. et al. Quality of routine spirometry tests in Dutch general practices. *Br. J. Gen. Pract.* 2009; 59 (569): e376–e382.
- Jones R.C.M., Dickson-Spillmann M., Mather M.J.C. et al. Accuracy of diagnostic registers and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Devon primary care audit. *Respir. Res.* 2008; 9: art. 62.
- Chavez P.C., Shokar N.K. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a primary care clinic. *J. COPD*. 2009; 6 (6): 446–451.
- Agusti A., Edwards L.D., Celli B. et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 636–646.
- Szafranski W., Cukier A, Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide / formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.

ПРОСТО ЖИТЬ



*СНИЖАЕТ РИСК
ПНЕВМОНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ
С ХОБЛ¹*

*УЛУЧШАЕТ
ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ФИЗИЧЕСКОЙ
НАГРУЗКИ²*

*СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ
ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ²*

*ОБЕСПЕЧИВАЕТ
БЫСТРОЕ
КУПИРОВАНИЕ
СИМПТОМОВ⁴*

**Симбикорт®
ТУРБУХАЛЕР®**
будесонид/формотерол

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Symbicort Turbuhaler) **Регистрационный номер:** П N013167/01. (Изменение №1) от 16.04.2012; ЛСР-002623/07(Изменение №1) от 16.04.2012.
Торговое название: Симбикорт® Турбухалер® **Лекарственная форма:** Порошок для ингаляций дозированный **Состав:** Каждая доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит в качестве активных веществ: будесонид 80 мкг и формотерола фумарата дигидрата 4,5 мкг; будесонид 160 мкг и формотерола фумарата дигидрата 4,5 мкг; будесонид 320 мкг и формотерола фумарата дигидрата 9 мкг. **Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат.
Показания к применению: Бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая приемом 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, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе. Детский возраст до 6-ти лет при применении будесонида/формотерола 80/4,5 мкг и 160/4,5 мкг. Детский возраст до 12-ти лет при применении будесонида/формотерола 320/9 мкг. С осторожностью: туберкулез легких (активная и неактивная форма); грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитоз, сахарный диабет, неконтролируемая гипокалиемия, идиопатический гипертрофический субаортальный 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 вызывать удлинение QT – интервала). **Применение во время беременности и кормления грудью:** Нет клинических данных об использовании Симбикорта® или совместного использования формотерола и будесонида во время беременности. Во время беременности Симбикорт® следует использовать только в тех случаях, когда польза от применения препарата превышает потенциальный риск для плода. Следует использовать наименьшую эффективную дозу будесонида, необходимую для поддержания адекватного контроля симптомов бронхиальной астмы. Неизвестно, проникает ли формотерол или будесонид в грудное молоко женщин. Симбикорт может быть назначен кормящим женщинам, только если ожидаемая польза для матери больше, чем любой возможный риск для ребенка.
Способ применения и дозы: Бронхиальная астма. **А.** Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии. 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. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день. Подростки (12-17 лет): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1-2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симбикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза: 1-2 ингаляции два раза в день. **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 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 ещё 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, рекомендовано 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. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций 2 раза в день. Подростки (12-17 лет): Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. Дети до 12 лет: Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза не рекомендован детям до 12 лет в виду отсутствия клинических данных. **ХОБЛ.** Взрослые: 2 ингаляции Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Взрослые: Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза 1 ингаляция два раза в день. Дети до 6 лет: Симбикорт® Турбухалер® не рекомендован детям до 6 лет. **Побочное действие:** 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 β2-адреномиметиков нежелательные побочные 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 дозированный 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза, 320/9 мкг/доза, содержащий 60 или 120 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

На правах рекламы
SYM_46224 011_25/07/13

1. BWM 2013;346:f3306 doi:10.1136/bmj.f3306 (Published 29 May 2013). 2. Worth H et al., American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009;179 (Meeting Abstracts):A6193. 3. Larsson K et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study Journal of Internal Medicine 2013 doi: 10.1111/joim.12067. 4. Palmqvist et al., Pulm Pharmacol & Therap 2001;14:29-34.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в ООО "АстраЗенка Фармасьютикалз" по адресу: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр.1, тел:+7 (495) 799 56 99. Факс:+7 (495) 799 56 98

29. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
30. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide / formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 741–750.

Поступила 26.11.14
УДК 616.24-036.12-073

References

1. Murray C.J.L., Lopez A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997; 349 (9064): 1498–1504.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO work-shop report. Last updated 2011. www.goldcopd.org
3. Hardie J.A., Buist A.S., Vollmer W.M. et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (5): 1117–1122.
4. Hwang Y.I., Kim C.H., Kang H.R. et al. Comparison of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease diagnosed by lower limit of normal and fixed ratio criteria. *J. Korean Med. Sci.* 2009; 24 (4): 621–626.
5. Aggarwal A.N., Gupta D., Agarwal R., Jindal S.K. Comparison of the lower confidence limit to the fixed-percentage method for assessing airway obstruction in routine clinical practice. *Respir. Care.* 2011; 56: 1778–1784.
6. Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2003; 58: 659–664.
7. Chernyak A.V., Avdeev S.N., Pashkova T.L., Aysanov Z.R. Bronchodilator test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2003; 1: 51–56 (in Russian).
8. O'Donnell D.E., Lam M., Webb K.A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 542–549.
9. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-tototal lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 591–597.
10. Hill K., Goldstein R.S., Guyatt G.H. et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *Can. Med. Ass. J.* 2010; 182 (7): 673–678.
11. Walters J. A., Haydn Walters E., Nelson M. et al. Factors associated with misdiagnosis of COPD in primary care. *Prim. Care Respir. J.* 2011; 20 (4): 396–402.
12. Bourbeau J., Sebaldt R.J., Day A. et al. Practice patterns in the management of chronic obstructive pulmonary disease in primary practice: The CAGE Study. *Can. Respir. J.* 2008; 15 (1): 13–19.
13. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Res. J.* 1995, 8 (8): 1398–1420.
14. Burdon J.G.W., Pain M.C.F., Rubinfeld A.R., Nana A. Chronic lung disease and the perception of breathlessness: a clinical perspective. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (7): 1342–1349.
15. van den Boom G., van Schayck C. P., Rutten-van Molken M. P. M. H. et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population:

- results and economic consequences of the DIMCA program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1730–1738.
16. Sutherland E.R., Cherniack R.M. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2689–2697.
17. Holleman D.R. Jr, Simel D.L. Does the clinical examination predict airflow limitation? *J. Am. Med. Ass.* 1995; 273 (4): 313–319.
18. Melbye H., Aaraas I., Hana J., Hensrud A. Improving pulmonary auscultation as a tool in the diagnosis of bronchial obstruction – results of an educational intervention. *Scan. J. Prim. Hlth Care.* 1998; 16 (3): 160–164.
19. Kaplan A. Systems for the management of respiratory disease in primary care – an international series: *Canada. Prim. Care Respir. J.* 2008; 17 (2): 73–78.
20. Glasgow N. Systems for the management of respiratory disease in primary care – an international series: *Australia. Prim. Care Respir. J.* 2008; 17 (1): 19–25.
21. Aisanov Z., Lai C., Bauerle O. et al. Primary care physician perceptions on the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in diverse regions of the world. *Inter. J. COPD.* 2012; 7: 1–12.
22. Saad N., Sedeno M., Metz K., Bourbeau J. Early COPD Diagnosis in Family Medicine Practice: How to Implement Spirometry? *Inter. J. Fam. Med.* 2014; 2014: 1–6.
23. Schermer T.R.J., Verweij E.H.A., Cretier R. et al. Accuracy and precision of desktop spirometers in general practices. *Respiration.* 2012; 83 (4): 344–352.
24. Schermer T.R.J., Crockett A.J., Poels P.J.P. et al. Quality of routine spirometry tests in Dutch general practices. *Br. J. Gen. Pract.* 2009; 59 (569): e376–e382.
25. Jones R.C.M., Dickson-Spillmann M., Mather M.J.C. et al. Accuracy of diagnostic registers and management of chronic obstructive pulmonary disease: the Devon primary care audit. *Respir. Res.* 2008; 9: art. 62.
26. Chavez P.C., Shokar N.K. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a primary care clinic. *J. COPD.* 2009; 6 (6): 446–451.
27. Agusti A., Edwards L.D., Celli B. et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 636–646.
28. Szafranski W., Cukier A, Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide / formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
29. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
30. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide / formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 741–750.

Received November 26, 2014
UDC 616.24-036.12-073

Информация об авторах

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор, зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: achi2000@mail.ru

Калманова Елена Николаевна – к. м. н., зав. отделением функциональной диагностики Городской клинической больницы № 57 Москвы, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru

Об интерстициальных пневмониях: ответы на вопросы профессора М.М.Ильковича и рассуждения на актуальную тему

А.Л.Черняев, М.В.Самсонова

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

About interstitial pneumonias: answers to Prof. M.M.Il'kovich's questions and discussion

A.L.Chernyaev, M.V.Samsonova

Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

В журнале "Consilium Medicum" (приложение "Болезни органов дыхания") в статье *М.М.Ильковича* "Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Часть 1" [1] (раздел "Морфология") автор, ссылаясь на статью *Черняева А.Л., Самсоновой М.В.* "Идиопатическая интерстициальная пневмония – классификация и патологическая анатомия" в журнале "Пульмонология и аллергология" [2], задает ее авторам несколько вопросов.

В указанной статье [2] были представлены 7 гистологических форм интерстициальных пневмоний (ИП), согласно Консенсусу по идиопатическим интерстициальным пневмониям (ИИП) (2012) [3]. В данной публикации приводятся морфологические критерии обычной ИП (ОИП), или идиопатического легочного фиброза, и утверждается, что основным патогистологическим признаком ОИП и главным диагностическим критерием при исследовании биоптата легкого является наличие гетерогенных изменений в легочной ткани вследствие развития фиброзных, "сотовых" изменений, интерстициального воспаления, а также неизменных участков ткани легкого. На основании этого М.М.Илькович задает 4 вопроса:

1. Данные изменения (фиброз, участки "сотового" легкого) также наблюдаются в случае, если заболевание началось 1 нед. назад.
2. При других ИИП морфологические изменения негетерогенны.
3. При других ИИП фиброз и "сотовое" легкое не развиваются.
4. При других ИИП отсутствуют признаки интерстициального воспаления.

На вопросы М.М.Ильковича отвечают *А.Л.Черняев* и *М.В.Самсонова*:

1. Точно сказать, что можно было бы обнаружить в биопсийном материале через 1 нед. после начала заболевания, невозможно, т. к. пациенты обращаются к врачам уже при наличии клинических

проявлений заболевания. В этих ситуациях уже имеются резко выраженные гистологические изменения. Можно предполагать, что начальными проявлениями при ОИП могут являться лимфоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок и пролиферация альвеолоцитов 2-го типа. За 1 нед. не могут развиваться ни фиброзные, ни тем более "сотовые" изменения. Фиброзные изменения, как правило, формируются через 4–6 нед. от начала заболевания, а сотовые изменения – и того позднее.

2. В большинстве форм ИИП изменения диффузны и мономорфны, как правило, начинаются с нижних долей легкого, постепенно захватывая другие отделы. При ОИП, в отличие от других форм, имеет место сочетание неизменных участков легкого, интерстициального воспаления, фиброза и "сотовых" изменений, которые чередуются между собой. Это видно при компьютерно-томографическом и гистологическом исследованиях.
3. "Сотовые" изменения характерны лишь для одной из форм ИИП – ОИП. По данным *A.-L.Katzenstein* [4], "сотовая" дегенерация крайне редко встречается при десквамативной ИП (ДИП) и острой ИП (ОсИП). Связано это с тем, что при адекватном лечении ДИП патологические изменения регрессируют, тогда как пациенты с ОсИП погибают раньше, чем развивается "сотовая" перестройка. Как правило, формирование таких изменений происходит через несколько месяцев от начала заболевания, но иногда гораздо быстрее – в течение всего нескольких недель, причина этого на данный момент неизвестна [4].
4. Интерстициальное воспаление разной степени выраженности характеризует каждый из вариантов ИИП: от легкой – при криптогенной организующейся пневмонии до выраженной при неспецифической ИП (НСИП) и лимфоидной ИП [5].

М.М.Илькович считает, что "различная выраженность морфологических изменений" зависит от стадии

заболевания, активности процесса, особенностей организма самого пациента и многих других факторов (социальные условия жизни, профессиональные факторы и т. п.), при этом им не признается наличие 7 вариантов ИИП [6–8].

В литературе имеются множественные морфологические и иммуногистохимические доказательства того, что у каждой из приведенных форм имеются свои признаки нозологической формы. Так, в ряде исследований изучались механизмы эпителиально-мезенхимальных взаимодействий при различных формах ИИП. Каждый из вариантов ИИП был выделен на основании не только патологических изменений, но также клинических и рентгенологических признаков. Еще в Консенсусе по ИИП (2002) [5] был принят мультидисциплинарный подход к установлению диагноза ИИП и определению конкретного варианта. Таким образом, биопсия легкого в настоящее время уже не является "золотым стандартом" в диагностике заболевания.

Теперь несколько слов о стадийности процессов в легких, приводящих к интерстициальному фиброзу и "сотовым" изменениям. Среди патологов велась дискуссия о том, что клеточный вариант НСИП является ранней фазой развития ОИП, однако в дальнейшем было признано, что если это так, то при фиброзной стадии НСИП изменения на компьютерной томограмме были бы такими же, как при ОИП, однако они носят диффузный и повсеместный характер, следовательно, не являются стадией одного процесса.

Несколько рассуждений на тему "идиопатичности" интерстициальных изменений в легких. По результатам данных последней эпидемии гриппа А / H1N1 и ТОРС показано, что ОсИП или диффузное альвеолярное повреждение связаны, прежде всего, с вирусным поражением и развитием вирусной ИП, что при тяжелом течении приводит к летальному исходу. ОсИП, вероятно, имеет вирусную природу, которая когда-нибудь будет доказана. А.-L.A. Katzenstein, J. Myers и некоторыми клиницистами предлагается исключить из Классификации идиопатических интерстициальных заболеваний криптогенную организуемую пневмонию, т. к. при исследовании функции внешнего дыхания в этом случае преобладает обструктивный тип нарушений, а морфологически — практически отсутствует интерстициальное воспаление [9]. НСИП чаще всего ассоциирована с системными заболеваниями соединительной ткани, вследствие этого необходима дифференциальная диагностика истинной идиопатической НСИП от сходных изменений, связанных с коллагеновыми болезнями, гиперсенситивным пневмонитом, лекарственным поражением легких и др. Для исключения возможных причин необходим мультидисциплинарный подход к диагностике. Респираторный бронхиолит, интерстициальная болезнь легких и ДИП чаще развиваются у молодых курильщиков с наличием в просветах альвеол, а иногда в интерстиции пигментированных макрофагов с поражением стенок респираторных бронхиол в виде гипертрофии

мышечной оболочки или появления в их просветах грануляционной ткани. В Классификации идиопатических интерстициальных заболеваний (2012) [3] респираторный бронхиолит, интерстициальная болезнь легких и ДИП были выделены в группу болезней, ассоциированных с курением. Крайне редко эти формы ИИП диагностируются у некурящих лиц. Вероятнее всего, эти формы будут исключены из группы ИИП. Лимфоцитарная ИП — большая редкость, некоторые исследователи считают ее диффузной лимфомой. Таким образом, возможно, что истинной ИИП останется лишь интерстициальный легочный фиброз (ОИП).

В последней Классификации идиопатических интерстициальных заболеваний выделены хронические — ОИП, НСИП и острые / подострые формы (криптогенная организуемая пневмония, ОсИП), а также группа редких (плевропаренхимальный фиброэластоз легких и лимфоидная ИП) и неклассифицируемых форм ИИП, особенности которых подробно описаны в Консенсусе по ИИП [3].

За последние 15 лет Классификация идиопатических интерстициальных заболеваний претерпела несколько пересмотров. Однако в ряде работ описываются другие варианты редких форм интерстициальных заболеваний, которые пока не отражены в существующих консенсусах. Исследования, касающиеся механизмов развития различных форм ИИП и поиск этиологических факторов, возможно, приведут к изменению существующей Классификации идиопатических интерстициальных заболеваний в будущем.

Литература

1. Илькович М.М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. *Ч. 1. Consilium Medicum: Приложение "Болезни органов дыхания"*. 2014; 1: 4–7.
2. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Идиопатическая интерстициальная пневмония — классификация и патологическая анатомия. *Пульмонология и аллергология. Аммосфера*. 2013; 2 (49): 51–53.
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D. et al. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748.
4. Katzenstein A.-L.A. Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Diseases. 2nd ed. *Philadelphia*; 1997.
5. Travis W.D., King T.E., Batemann E.D. et al. ATS / ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 227–304.
6. Nicholson A.G., Fulford L.G., Colby T.V. et al. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 173–177.
7. Моногарова Н.Е., Василенко И.В. Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации в патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита (обычной интерстициальной пневмонии). *Патология*. 2010; 7 (1): 80–83.

8. Демурa С.А., Коган Е.А., Пауков В.С. Морфология и молекулярные основы повреждения ниши стволовых клеток респираторного ацинуса при идиопатических интерстициальных пневмониях. *Архив патологии. 2014 (в печати).*
9. Katzenstein A.L., Mukhopadhyay S., Myers J.L. Diagnosis interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum. Pathol. 2008; 39: 1275–1294.*

Поступила 30.10.14
УДК 616.24-002.17

References

1. Il'kovich M.M. Interstitial lung disease: insight into an actual issue. Part I. *Consilium Medicum: Prilozhenie "Bolezni organov dykhaniya". 2014; 1: 4–7* (in Russian).
2. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Idiopathic interstitial pneumonia: classification and pathomorphology. *Pul'monologiya i allergologiya. Atmosfera. 2013; 2 (49): 51–53* (in Russian).
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D. et al. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 188 (6): 733–748.*
4. Katzenstein A.-L.A. Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Diseases. 2nd ed. *Philadelphia; 1997.*
5. Travis W.D., King T.E., Batemann E.D. et al. ATS / ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 227–304.*
6. Nicholson A.G., Fulford L.G., Colby T.V. et al. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 173–177.*
7. Monogarova N.E., Vasilenko I.V. A role of epithelial and mesenchymal transformation in natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Patologiya. 2010; 7 (1): 80–83* (in Ukrainian).
8. Demura S.A., Kogan E.A., Paukov V.S. Morphology and molecular basis of respiratory acinus stem cell pool injury in idiopathic interstitial pneumonias. *Arkhiv patologii. 2014 (in press)* (in Russian).
9. Katzenstein A.L., Mukhopadhyay S., Myers J.L. Diagnosis interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum. Pathol. 2008; 39: 1275–1294.*

Received October 30, 2014
UDC 616.24-002.17

Информация об авторах

Черняев Андрей Львович – д. м. н., профессор, зав. отделом патологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии ФГБУ "НИИ морфологии человека" РАН; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@hotmail.com
Самсонова Мария Викторовна – д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии и иммунологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

Рецидивирующее легочное кровотечение у беременной с идиопатической легочной артериальной гипертензией: клинический случай и обзор литературы

М.А.Симакова, Е.А.Шлойдо, Д.А.Зверев, А.В.Никитина, О.М.Моисеева

ФГБУ "Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова": 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Резюме

Легочное кровотечение (ЛК) — редкое осложнение идиопатической легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). В статье приведен клинический случай идиопатической ЛАГ, в котором заболевание манифестировало рецидивирующими ЛК на фоне беременности. Наряду с анализом клинического случая обсуждаются вопросы, связанные с обследованием и выбором оптимальной лечебной тактики у данной категории больных.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, легочное кровотечение, эмболизация бронхиальных артерий.

Recurrent hemoptysis in a pregnant woman with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a case report and review

M.A.Simakova, E.A.Shloydo, D.A.Zverev, A.V.Nikitina, O.M.Moiseeva

Federal Institution "V.A.Almazov Federal Medical Research Center"; Saint-Petersburg, Russia

Summary

Hemoptysis is a rare complication of idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH). A clinical case of idiopathic PAH manifested with recurrent hemoptysis during pregnancy has been described in the paper. Diagnostic approach and optimal management of such patients were also discussed. Pulmonary hemorrhage requires active therapeutic interventions including surgical treatment. Endovascular embolization of bronchial arteries is the first-line treatment but this requires initial detection of area of interest, intervention volume and intraoperative risk. Lung transplantation should also be considered.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, hemoptysis, bronchial artery embolization.

К наиболее частым причинам легочных кровотечений (ЛК) относятся хронические воспалительные заболевания инфекционной (туберкулез, аспергиллез) и неинфекционной этиологии (бронхоэктатическая болезнь легких, системные васкулиты), а также рак легкого и врожденные пороки сердца. Наиболее частой причиной ЛК остается активный туберкулез. Среди редких причин ЛК следует назвать такие сердечно-сосудистые заболевания, как тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), артериовенозные мальформации и легочная артериальная гипертензия (ЛАГ).

ЛК — редкое осложнение у больных ЛАГ, за исключением пациентов с синдромом Эйзенменгера. Частота данного осложнения у больных ЛАГ, неассоциированной с врожденными пороками сердца, составляет 1,5–6 % [1, 2].

Приводится клинический случай ЛК у беременной с идиопатической ЛАГ и обзор литературы по данной тематике.

Клинический пример

Пациентка Т., 29 лет, госпитализирована в перинатальный центр ФГБУ "Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова" (ФГБУ "ФМИЦ им. В.А.Алмазова") 28.10.13 на сроке беременности 25 нед. с диагнозом: внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония неуточненной этиологии, легочная гипертензия (ЛГ) неуточненного генеза, рециди-

вирующее кровохарканье и хроническая сердечная недостаточность IIa стадии.

Из анамнеза известно, что у больной на 22-й неделе беременности появилась клиническая картина острой респираторной вирусной инфекции с последующим развитием трахеобронхита. Мокрота в динамике приобрела слизисто-гнойный характер с прожилками крови. Появилась одышка смешанного характера при умеренной функциональной нагрузке, субфебрилитет. Пациентка госпитализирована в пульмонологическое отделение больницы по месту жительства. Учитывая клинико-рентгенологическую картину, состояние трактовалось как внегоспитальная пневмония правого легкого. Проводилась терапия цефепимом 4 г в сутки с частичной положительной клинико-рентгенологической динамикой. Ухудшение состояния на фоне рецидивирующих ЛК объемом ≤ 100 мл (27.09.13 и 11.10.13). По данным фиброbronхоскопии (ФБС): фиксированный тромб среднедолевого бронха справа, состоявшееся ЛК, двусторонний катарально-атрофический бронхит. На рис. 1 представлены данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) пациентки, где отчетливо визуализируется ателектаз средней доли правого легкого, признаки ЛГ и двусторонние интерстициальные изменения в паренхиме легкого.

По данным эхокардиографии: левые камеры сердца интактны, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 58 %; клапанный аппарат без патологии; обнаружено расширение правых камер сердца, систолическая функция правого желудочка (ПЖ) сохранена, расчетное систолическое давление в ЛА 110 мм рт. ст. Убедительных данных о наличии внутрисердечного или системно-легочного шунта не получено. С помощью ангиопульмонографии исключена ТЭЛА и ее ветвей. По данным прямой манометрии, систолическое давление в ЛА составило 98 мм рт. ст. (среднее давление — 53 мм рт. ст.). В связи с рецидивом ЛК 22.10.13 выполнена рентгенэндоваскулярная окклюзия правой и левой ветвей

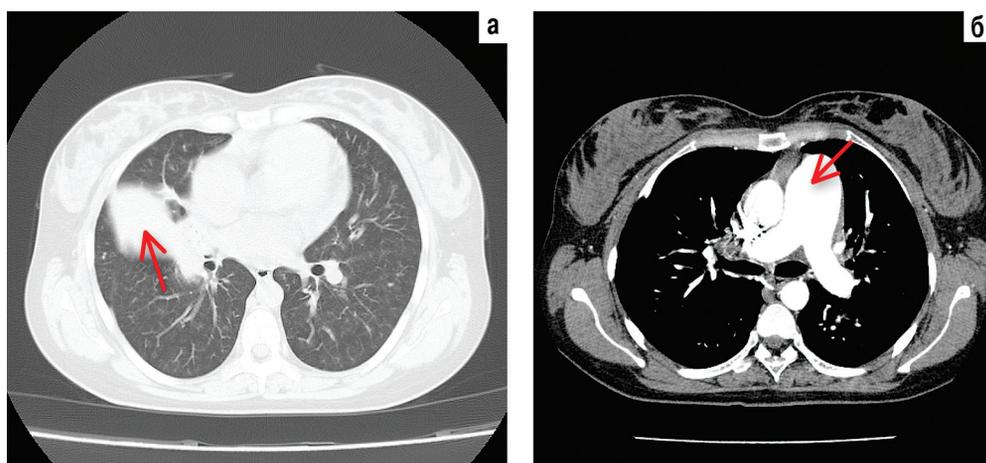


Рис. 1. МСКТ ОГК от 14.10.13: а – ателектаз средней доли правого легкого на фоне обтурации просвета среднедолевого бронха кровяным сгустком; б – расширение ствола легочной артерии (ЛА) ≤ 38 мм

бронхиальной артерии (БА) микросферами. В связи с высокой ЛГ с октября 2013 г. пациентка получает ЛАГ-специфическую терапию силденафилом в дозе 60 мг в сутки. Проведено 2 курса антибактериальной терапии: сумамед 500 мг в сутки в течение 2 нед., в дальнейшем – меропенем 3 г в сутки в течение 1 нед. с незначительной положительной динамикой. Кровохарканье возобновилось через 1 нед. после интервенционного вмешательства. Для определения дальнейшей тактики ведения и уточнения генеза ЛГ, а также в связи с отказом от прерывания беременности 28.10.13 на сроке беременности 25–26 нед. пациентка переведена в перинатальный центр ФГБУ "ФМИЦ им. В.А.Алмазова".

При поступлении в ФГБУ "ФМИЦ им. В.А.Алмазова" у больной отмечались общая слабость, одышка при бытовой нагрузке, эпизоды кровохарканья (≤ 50 мл, до 3 раз в неделю, без связи с физической или эмоциональной нагрузкой, положением тела или временем суток). Состояние относительно удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые бледные. Температура тела $36,7^{\circ}\text{C}$. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно над легкими – легочный, звук, дыхание жесткое, с проведением во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Границы сердца в пределах нормы, сердечные тоны приглушены, акцент II тона над ЛА, шумов нет. Пульс 80 в минуту, ритмичный. Артериальное давление 110 / 75 мм рт. ст. Сатурация кислородом в покое 87 %, десатурация при ходьбе в пределах палаты – до 83 %. Неврологических нарушений нет. По остальным органам и системам – без патологии.

При лабораторном обследовании выявлена гипохромная анемия легкой степени (гемоглобин 97 г / л), нейтрофильный лейкоцитоз – до $21,6 \times 10^9$ / л с умеренным сдвигом влево, СОЭ – 49 мм / ч. Биохимический анализ крови: С-реактивный белок – 38 мг / л, NT-proBNP – 495 пг / л, D-димер – < 500 нг / мл. Скрининг на антифосфолипидный синдром отрицательный. При электрокардиографическом исследовании: ритм синусовый, частота сердечных сокращений до 85 в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, признаки увеличения правого предсердия, гипертрофия ПЖ с его систолической перегрузкой. При

ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей патологии не выявлено.

С учетом рецидивирующего характера исключен туберкулезный и микотический генез ЛК. Серологические и молекулярно-биологические тесты отрицательные. Принято решение о пролонгации беременности. Проводилась эмпирическая антибактериальная и антифунгальная терапия, а также ЛАГ-специфическая терапия силденафилом в прежней дозе. На сроке гестации 33 нед. выполнено плановое оперативное родоразрешение. Дальнейшее наблюдение больной продолжалось в условиях кардиологического отделения.

По данным катетеризации правых камер сердца подтверждена прекапиллярная ЛГ: систолическое давление в ЛА – 99 мм рт. ст.; давление заклинивания легочных капилляров – 12 мм рт. ст.; сердечный индекс ЛЖ – 3,2 л / мин / cm^2 ; легочно-сосудистое сопротивление – 11,4 ед. Вуда. При повторной МСКТ легких с ангиопульмонографией данных за вторичный генез ЛГ не получено. По результатам компьютерной томографии описана картина 2-стороннего диссеминированного процесса в легких, ателектаз S4 правого легкого (рис. 2). При сравнении с МСКТ от октября 2013 г. – нарастание интерстициальных изменений, поэтому при сочетании с рецидивирующим кровохарканьем потребовался дифференциальный диагноз между специфическим поражением и интерстициальными заболеваниями легких, включая системные васкулиты. Исследование функции внешнего дыхания не проводилось в связи с повторными ЛК.

При лабораторном исследовании: галактотанномный антиген в крови, иммуноглобулины М и G к аспергилам – отрицательные. При цитологическом, микробиологическом и проведенном с помощью полимеразной цепной реакции исследованиях жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) данных за атипию, грибковое и туберкулезное поражение не получено. Иммунологические тесты на системные васкулиты отрицательные. По данным ФБС: признаки катарального эндобронхита с геморрагическим компонентом, отсутствие обтурации промежуточного бронха,

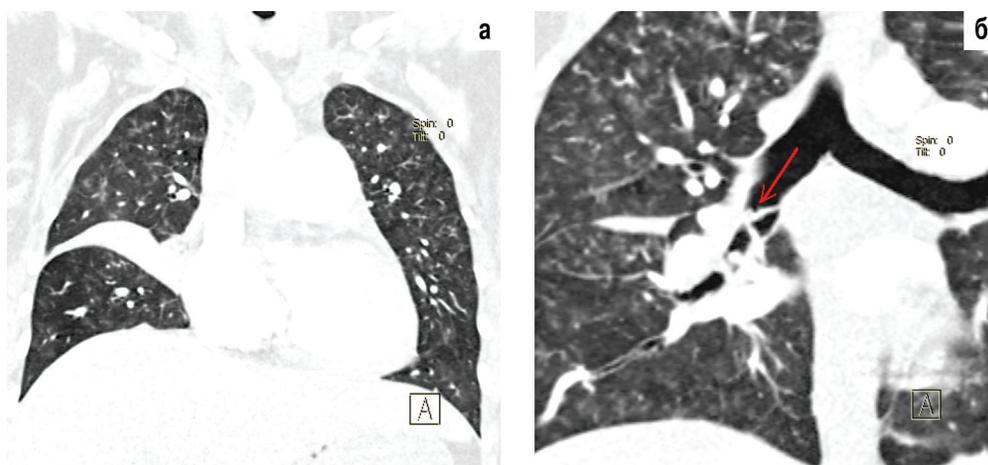


Рис. 2. МСКТ ОГК от 18.12.13 (фронтальная проекция): а – диффузные интерстициально-очаговые изменения паренхимы обоих легких, сохраняется ателектаз S4 правого легкого; б – обтурация просвета промежуточного бронха сгустком крови (красная стрелка)

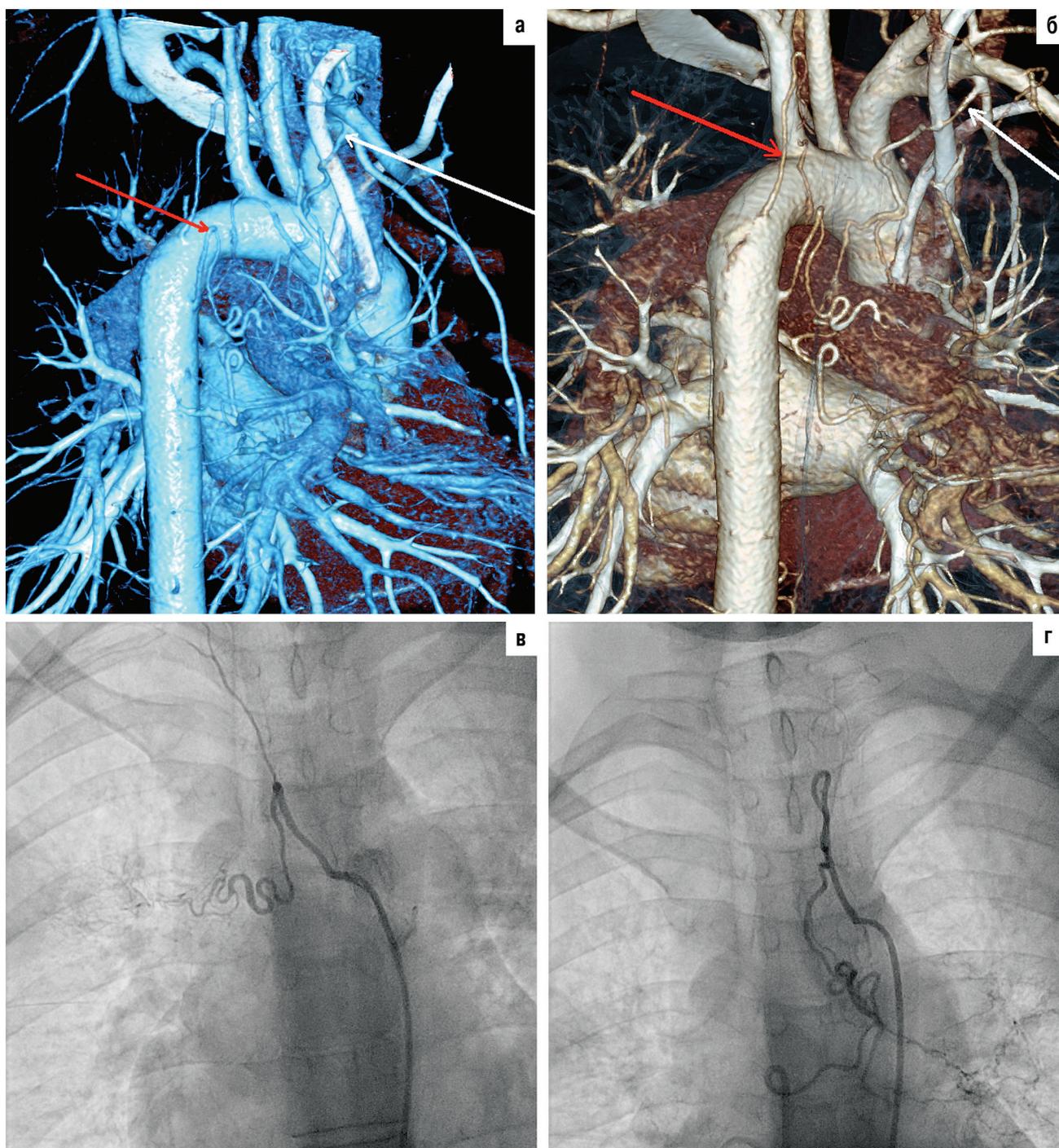


Рис. 3. МСКТ-аортография (VRT-реконструкция БА): а – типично расположенная измененная правая БА (красная стрелка), небронхиальная системная коллатераль к средней доле правого легкого из бассейна правой внутренней грудной артерии (белая стрелка); б – нетипично расположенная измененная правая БА (красная стрелка), отчетливо визуализируется только начальный отрезок сосуда; в – селективная катетеризация типично расположенной правой БА; г – селективная катетеризация атипично расположенной правой БА, визуализируются ветви, кровоснабжающие нижнюю долю правого легкого и язычковые сегменты левого легкого

визуализированное при МСКТ. Исследования выполнялись с интервалом 8 дней, в течение которых 2 раза регистрировалось кровохарканье. Вероятно, произошло спонтанное восстановление пневматизации сегмента S4 правого легкого и разрешение ателектаза, что в дальнейшем подтвердилось при контрольной рентгенографии легких.

В ходе углубленного обследования данных за интерстициальное заболевание легких, активный туберкулез и грибковую инфекцию не получено; исключены ТЭЛА, врожденные пороки сердца и самостоятельная патология левых камер сердца в качестве причины ЛК. Сформулировано представление об идиопатической ЛАГ III функционального класса (по классификации Всемирной организации здравоохранения), осложненной рецидивирующими ЛК I степени (объем < 50 мл), интерстициальными изменениями

в легких вследствие пропитывания кровью [3, 4]. В послеродовом периоде, учитывая осложненное течение основного заболевания, к терапии силденафилом добавлен бозентан в дозе 125 мг в сутки. На фоне комбинированной ЛАГ-специфической терапии отмечалась положительная динамика в виде прироста сатурации кислородом с 83 до 91 % (в покое, без кислородной поддержки) и уменьшения одышки.

С учетом рецидивирующего характера ЛК пациентке проводилась лечебно-диагностическая катетеризация БА в условиях рентгенэндоваскулярной операционной. На этапе подготовки выполнена избирательная трехмерная реконструкция МСКТ-изображений сосудов для уточнения анатомии артерий, кровоснабжающих зону интереса – среднюю долю правого легкого. Визуализированы типично расположенная правая БА, атипично

расположенная 2-я правая БА и системная коллатераль к средней доле правого легкого из бассейна правой внутренней грудной артерии (рис. 3). В ходе селективной катетеризации БА отмечены измененные (расширение, извитость, нетипичная направленность, гиперваскуляризация периферии) сосуды: типично расположенная правая БА, кровоснабжающая среднюю долю правого легкого; атипично расположенная БА, кровоснабжающая нижнюю долю правого легкого и язычковые сегменты левого легкого; зона экстравазации контраста слева (см. рис. 3).

Установлено также полное соответствие профиля обоих сосудов с изображениями трехмерной реконструкции МСКТ.

С помощью микрокатетера максимально дистально выполнена эмболизация измененных БА микросферами 300–500 мкр. В послеоперационном периоде рецидивов ЛК не отмечено. Пациентка выписана в относительно удовлетворительном состоянии на комбинированной ЛАГ-специфической терапии.

Обсуждение

У легких имеется двойная система кровоснабжения, состоящая из систем ЛА и БА, между которыми существует 2 типа анастомозов. Дистальные анастомозы располагаются на уровне легочных и системных капилляров, в последних давление выше, поэтому шунтирование осуществляется слева направо. Более проксимальные анастомозы мышечного типа на уровне артериол в норме закрыты для сброса крови. Шунтирование справа налево в артерио-артериальных анастомозах осуществляется только при высокой персистирующей ЛАГ.

В условиях хронического воспаления, а также снижения вентиляции и / или перфузии участка легкого в нем активизируется бронхиальный кровоток и неоваскуляризация в зоне воспаления за счет системы БА и системных коллатералей. Вследствие этого расширяются существующие в норме и образуются новые патологические анастомозы между БА и ЛА. Стенки расширенных БА, бронхолегочных анастомозов и реканализированных ЛА отличаются хрупкостью. Высокое давление и непрочность стенок сосудов способствуют возникновению ЛК. При пневмонии или активном бронхите отмечается повышенная проницаемость сосудов легких и развивается диapedезное кровотечение [5, 6].

В 90 % случаев источником кровотечения являются измененные БА. Их анатомия крайне вариативна. Чаще всего каждое легкое кровоснабжает

1 или 2 БА, отходящие от нисходящей аорты в области Th5–Th6 самостоятельно или единым стволом [7]. Варианты отхождения типично расположенных БА от нисходящей аорты приведены на рис. 4. Аномально расположенными БА называются артерии, отходящие от аорты вне типичной области Th5–Th6, чаще это дуга аорты и ее ветви. Аномально расположенные БА могут просматриваться при эндоваскулярных вмешательствах, поэтому крайне важна их визуализация на этапе обследования с помощью МСКТ-аортографии. Наблюдается слабая корреляция между диаметром БА и риском кровотечения, однако диаметр > 2 мм рассматривается как патологическое расширение. В большинстве случаев непосредственным источником кровотечения являются анастомозы между легочными и системными капиллярами в подслизистой терминальных бронхиол, недоступных для визуализации с помощью компьютерной томографии. В этом случае косвенными признаками, определяющими зону кровотечения, могут быть контраст в просвете бронха или окрашивание паренхимы. К редким причинам относится аневризма БА, которая может локализоваться как в средостении, так и на внутрилегочном участке сосуда. Разрыв аневризмы приводит к фатальному ЛК.

В 5–10 % случаев источником ЛК являются небронхиальные системные коллатерали. При визуализации их отличает непараллельное бронхам расположение, извилистый ход и непредсказуемость источника отхождения (чаще всего это ветви внутренней грудной артерии, задних межреберных артерий, тиреоцервикального ствола) [8].

Редким источником ЛК может быть система ЛА, например, в случае легочной эмболии с развитием инфаркт-пневмонии, при инвазивном росте опухоли, некротизирующих инфекционных заболеваниях (туберкулез и инвазивные микозы, включая образование аневризмы Расмуса при туберкулезных кавернах), болезни Дьеафау с развитием интрамуральных артериовенозных мальформаций в стенках бронхов, врожденных артериовенозных мальформаций [9].

Единого руководства по диагностике и лечению пациентов с ЛК не существует. Массивное ЛК определяется, по разным литературным источникам, как

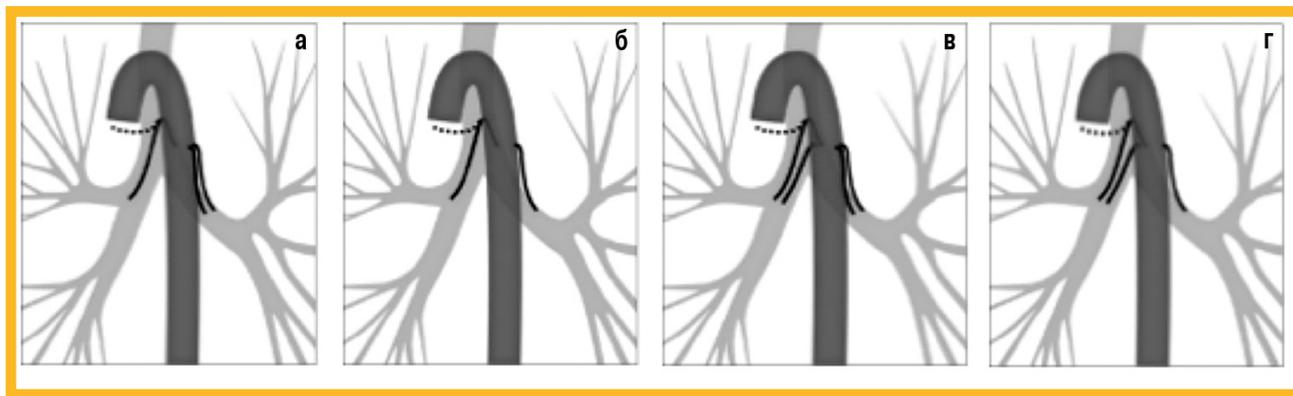


Рис. 4. Варианты отхождения типичных БА от нисходящей грудной аорты: а – 1-й тип: 2 левые БА и 1 правая БА, отходящая от аорты в виде межреберно-бронхиального ствола (МБС) (40,6 %); б – 2-й тип: 1 левая и 1 правая БА, последняя отходит от аорты в виде МБС (21 %); в – 3-й тип: 2 левые БА и 2 правые БА, одна из которых отходит от аорты в виде МБС (20 %); г – 4-й тип: 1 левая БА и 2 правые БА, одна из которых отходит от аорты в виде МБС (9,7 %) [7]

кровопотеря > 300 мл за 24 ч наблюдения или > 100 мл ежедневно на протяжении ≥ 3 дней наблюдения. При неэффективности консервативного лечения и упорном рецидивировании ЛК показано хирургическое лечение. Высокий риск операции у больных ЛАГ делает практически невозможным хирургическое вмешательство на открытой грудной клетке [10]. Методом выбора в этих случаях может быть эндоскопическая эмболизация БА (ЭБА). Эффект ЭБА носит жизнесохраняющий характер, но существенно не влияет на витальный прогноз. Согласно большинству публикаций, повторное хирургическое вмешательство в связи с рецидивом кровотечения требуется в среднем у 30 % больных. В репрезентативной когорте пациентов с идиопатической и наследственной ЛАГ ЛК встречалось с частотой 0,01 %. *D. Tio et al.* показано, что развитие ЛК у больных ЛАГ связано с ухудшением гемодинамики малого круга кровообращения, большей дилатацией как БА, так и самой ЛА, а также с быстрым прогрессированием заболевания, что часто наблюдается на фоне беременности, как в описанном клиническом случае, тогда как наличие мутаций в гене *VMPR2* не оказывает влияния на частоту развития ЛК [11]. Следует обратить внимание на исходно хороший функциональный и гемодинамический статус у пациентов, положительно отвечающих на ЛАГ-специфическую терапию. При каждом последующем ЛК у этих больных резко повышается нагрузка на неподготовленный ПЖ, нарастает ПЖ-недостаточность и снижается сердечный индекс [12], в связи с чем ЭБА у пациентов с ЛАГ, не ассоциированной с синдромом Эйзенменгера, должна рассматриваться как "мост" к выполнению трансплантации легких [1].

На этапе подготовки к эндоваскулярному вмешательству крайне важным является определение "зоны интереса". Для этого показано выполнение МСКТ легких с поиском очагов поражения: ателектаза, зоны инфильтрации, перибронхиальных очаговых изменений в интерстиции, утолщения висцеральной плевры на стороне поражения [8]. Для исключения острой ТЭЛА и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии как причины кровотечения показана ангиопульмонография. Для определения или подтверждения источника кровотечения, получения ЖБАЛ для анализа в случае недифференцированного инфекционного процесса, санации бронхов в случае обтурации кровяными сгустками выполняется лечебно-диагностическая ФБС. Следующим этапом выполняется трехмерная реконструкция МСКТ-изображений для уточнения анатомии сосудов в обозначенной "зоне интереса", в ходе которой зона сканирования изначально должна быть расширена и включать ветви брюшной аорты до уровня отхождения почечных артерий [13, 14]. При таком подходе повышается эффективность и безопасность последующей ЭБА.

В процессе ЭБА 1-м этапом выполняется серия первичных грудных ангиографий для детализации анатомии БА. Экстравазация контраста наблюдается только в 10,7 % случаев. Косвенными признаками

патологических БА служат ее дилатация > 2–3 мм, извитость, гиперваскуляризация периферии, образование микроаневризм, патологическое дренирование в систему ЛА или легочных вен в позднюю фазу контрастирования [8]. Для эмболизации предпочтительно использование микросфер диаметром 500–700 мкм с применением микрокатетеров. Спиралью рекомендуется использовать только в случае обнаружения сообщения с передней позвоночной артерией и шунтирования в систему легочных вен для предотвращения эмболизации нецелевых сосудов [13]. Наиболее частыми осложнениями являются постэмболизационный синдром (торакалгия, выпот в плевральной полости, лейкоцитоз), синдром передней позвоночной артерии с развитием клиники поперечного миелита. Рецидивирование ЛК у пациентов с ЛАГ, по литературным данным, составляет 10–55 %, при этом требуется повторное эндоваскулярное вмешательство и определяется крайне серьезный прогноз [1, 15].

Особенностью данного клинического случая является очевидная связь дебюта идиопатической ЛАГ с наступлением беременности, которая рассматривается как триггер в патофизиологической цепочке [16]. При нетипичной для идиопатической ЛАГ МСКТ-картине потребовалась дифференциальная диагностика с интерстициальными заболеваниями легких, прежде всего инфекционной этиологии. Чрезвычайно полезной в данном случае оказалась ФБС с последующим молекулярно-биологическим анализом ЖБАЛ. В рамках подготовки к ЭБА эффективна 3D-реконструкция данных МСКТ, при которой предварительно визуализируется атипично расположенная БА.

Заключение

При высокой отрицательной прогностической ценности рецидивирующих ЛК у больных с идиопатической ЛАГ и потенциальной ургентности каждого последующего эпизода требуется изначально активная лечебная тактика, включающая хирургическое лечение и обсуждение вопроса о постановке пациента в лист ожидания на трансплантацию легких. В качестве 1-й линии терапии у таких пациентов должна проводиться эндососудистая ЭБА, требующая предварительной подготовки для определения "зоны интереса", объема вмешательства и интраоперационных рисков.

Литература

1. Torbicki A., Zylkowska J., Kurzyńska M. et al. An emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011; 139 (3): 690–693.
2. Galie N., Hoeper M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; 30 (20): 2493–2537.

3. Jais X., Savale L., Sitbon O. et al. Hemoptysis in pulmonary arterial hypertension (PAH): a life-threatening complication. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (53): E1481.
4. Hoepfer M., Bogaard J., Condliffe R. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25): 42–50.
5. Чернеховская Н.Е., Коржева И.Ю., Поваляев А.В. и др. Этиопатогенез легочных кровотечений. *Пульмонология.* 2010; 4: 106–110.
6. Чучалин А.Г. Синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния. *Пульмонология.* 2010; 2: 5–8.
7. Yildiz A., Macit O., Akpinar E. et al. Multidetector CT of bronchial and non-bronchial systemic arteries. *Diagn. Interv. Radiol.* 2011; 17: 10–17.
8. Sopko D., Smith T. Bronchial artery embolization for hemoptysis. *Semin. Interv. Radiol.* 2011; 28 (1): 48–62.
9. Bozkurt A. Massive hemoptysis from pulmonary artery aneurysms. *Can. Respir. J.* 2002; 9 (1): 33–34.
10. Марченков Ю.В., Яковлев В.Н., Коржева И.Ю. Алгоритмы диагностики и лечения легочных кровотечений. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (2): 45–54.
11. Tio D., Leter E., Boerrigter B. et al. Risk factors for hemoptysis in idiopathic and hereditary pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2013; 8 (10): e78132.
12. Cantu J., Wang D., Safdar Z. Clinical implications of hemoptysis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Clin. Pract.* 2012; 177: 5–12.
13. Lorenz J., Deepa Sheth D., Patel J. Bronchial artery embolization. *Semin. Interv. Radiol.* 2012; 29 (3): 155–160.
14. Bruzzi J., Remy-Jardin M., Delhaye D. et al. Multi-detector row CT of hemoptysis. *RadioGraphic.* 2006; 26 (1): 3–22.
15. Petraco R., Dimopoulos K., Rubens M. et al. Bronchial artery embolization for pulmonary arterial hypertension and recurrent hemoptysis? *Am. J. Cardiol.* 2008; 101(7): 1064–1065.
16. Bull T., Jaeschke R., Lockwood C. American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Leung Society / Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline – Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Radiology.* 2012; 262 (2): 635–646.

Поступила 26.05.14

УДК [618.3-06: 616.131-008.331.1]-06:616.24-005.1

Received May 26, 2014

UDC [618.3-06: 616.131-008.331.1]-06:616.24-005.1

References

1. Torbicki A., Zylkowska J., Kurzyna M. et al. An emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011; 139 (3): 690–693.
2. Galie N., Hoepfer M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; 30 (20): 2493–2537.

Информация об авторах

Симакова Мария Александровна – к. м. н., научный сотрудник НИЛ кардиомиопатий ФГБУ "ФМИЦ им. В.А.Алмазова"; тел.: (921) 589-87-63; e-mail: maria.simakova@gmail.com

Шлойдо Евгений Антонович – к. м. н., ст. научный сотрудник НИЛ рентген-эндоваскулярной хирургии ФГБУ "ФМИЦ им. В.А.Алмазова"; тел.: (812) 702-37-78; e-mail: rho-gmpb2@rambler.ru

Зверев Дмитрий Анатольевич – к. м. н., зав. НИЛ рентген-эндоваскулярной хирургии ФГБУ "ФМИЦ им. В.А.Алмазова"; тел.: (812) 702-37-78; e-mail: dmitry_zverev@rambler.ru

Никитина Анна Владиславовна – врач отделения рентгеновской компьютерной томографии ФГБУ "ФМИЦ им. В.А.Алмазова"; тел.: (812) 702-68-01; e-mail: nikitishna@list.ru

Моисеева Ольга Михайловна – д. м. н., зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ "ФМИЦ им. В.А.Алмазова"; тел.: (812) 702-68-16; e-mail: moiseeva@almazovcentre.ru

Случай успешной интенсивной терапии раннего послеоперационного осложнения у больной после симультантной операции – тимэктомии и субтотальной резекции щитовидной железы по О.В.Николаеву

Д.В.Садчиков, Е.Е.Зеулина, В.В.Рубан

ГБОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского" Минздрава России: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Миастения – аутоиммунное заболевание с прогрессирующим течением, основанное на нарушении передачи импульса с нейрона на мышечное волокно, клинически проявляющееся развитием патологической утомляемости мышц, приводящей к парезам и параличам. Согласно современным представлениям о неоднородности патофизиологических механизмов миастении указывается на неоднозначность эффекта основных видов лечения для разных больных: от полного выздоровления у одних, небольшого улучшения или отсутствия эффекта у других до развития обострений заболевания с миастеническими кризами – у третьих. С учетом данного обстоятельства требуется дополнительный поиск патогенетически обоснованной терапии миастении. Однако в 60–80 % случаев улучшение состояния больных наступает после тимэктомии. Одной из главных проблем интенсивной терапии раннего послеоперационного периода у пациентов с миастенией после тимэктомии является отсутствие единой методики применения антихолинэстеразных препаратов, что и послужило поводом к описанию положительного клинического наблюдения.

Ключевые слова: миастения, тимэктомия, интенсивная терапия.

A case of sufficient intensive therapy of an early post-operative complication after simultaneous thymectomy and O.V.Nikolayev's subtotal thyroidectomy

D.V.Sadchikov, E.E.Zeulina, V.V.Ruban

State Institution "V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Saratov, Russia

Summary

Myasthenia gravis is a progressive autoimmune disease with underlying disorder of neurotransmission from neurons to muscular fibers. Clinical presentations are pathological muscle fatigue leading to paralysis and paresis. Current knowledge of pathophysiological heterogeneity of myasthenia could explain different treatment effects in different patients: complete recovery, insignificant improvement, ineffectiveness or exacerbation with myasthenic crisis. In 60–80% of patients, improvement could be achieved with thymectomy. One of post-operative problems is an absence of a single strategy for therapy with anticholinesterase drugs.

The aim of this article was to demonstrate a clinical case of sufficient administration of anticholinesterase drugs in a woman with early complications after simultaneous thymectomy and O.V.Nikolayev's subtotal thyroidectomy.

Key words: myasthenia, thymectomy, intensive therapy.

Генерализованная миастения – заболевание, при котором улучшение состояния больных после тимэктомии наступает в 60–80 % случаев [1–4]. Необходимость удаления тимуса у пациентов с прогрессирующим течением миастении подчеркивается в большинстве литературных источников [5–8]. Однако в послеоперационный период пациенты наибольшей степени подвержены риску развития миастенических кризов. Их развитие зависит в первую очередь от тяжести и длительности заболевания и сопутствующей патологии. Критическими сроками развития миастенических кризов являются 2–4-е сутки после тимэктомии [9].

Одной из главных задач ведения пациентов в послеоперационном периоде – назначение антихолинэстеразных (АХЭ) препаратов, однако единого

мнения по индивидуальному подбору доз АХЭ-препаратов нет, что послужило поводом к описанию положительного клинического наблюдения.

Целью наблюдения явилась демонстрация опыта успешного применения АХЭ-препаратов в случае осложненного течения раннего послеоперационного периода у больной после тимомэктомии и субтотальной резекции щитовидной железы по О.В.Николаеву.

Клиническое наблюдение

Больная К. 26 лет находилась на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии № 2 ГУЗ "Саратовская областная клиническая больница" 11.11.13–02.02.14 со следующим диагнозом:

Основное заболевание: гиперплазия вилочковой железы. Миастения, генерализованная форма, тяжелое течение.

Диффузный токсический зоб IV степени увеличения щитовидной железы, тяжелая форма токсикоза, рецидивирующее течение.

Состояние стойкого медикаментозного эутиреоза. 11.11.13 выполнено симультантное оперативное лечение: верхняя продольная стернотомия, тимэктомия и субтотальная резекция щитовидной железы по О.В.Николаеву.

Осложнение основного заболевания: Н I стадия, (функциональный класс 2). Дисгормональная миокардиодистрофия, компенсация. Относительная митральная недостаточность I степени, относительная трикуспидальная недостаточность I степени. Частичный птоз век OU.

Сопутствующее заболевание: хронический гастрит, ремиссия. Искривление носовой перегородки слева. Функциональная дисфагия.

Анамнез: в сентябре 2010 г. (через 7 мес. после первых срочных родов) отмечены появление тремора кистей рук, диплопии, учащенного сердцебиения, потливости, снижение массы тела на 12 кг за 2 мес. на фоне нормального питания. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) — увеличение щитовидной железы, узловые включения. Снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и повышение свободного Т4. В центральной районной больнице по месту жительства поставлен диагноз: диффузный токсический зоб. Начата терапия тирозолом (начальная доза 30 мг в сутки) в течение 3 нед. На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде купирования вегетативной симптоматики гипертиреоза. С учетом отсутствия клинической картины гипертиреоза в течение 1 года тиреостатическая терапия не проводилась.

В феврале 2012 г. отмечено рецидивирование тиреотоксических симптомов, одновременно появились поперхивание и слабость жевательной мускулатуры, также отмечалась слабость в мышцах конечностей, больше — в нижних. За медицинской помощью не обращалась и через 2 нед. указанные симптомы купировались самостоятельно. 15.08.13 состояние больной резко ухудшилось в виде нарастания мышечной слабости в верхних и нижних конечностях, в связи с чем пациентка перестала самостоятельно передвигаться, появилась слабость жевательной мускулатуры, диплопия, двусторонний птоз.

21–30.08.13 находилась на лечении в отделении эндокринологии с диагнозом: диффузный токсический зоб III степени увеличения щитовидной железы, тяжелая форма токсикоза, рецидивирующее течение. Состояние нестойкого медикаментозного эутиреоза.

По данным проведенного обследования: ТТГ — 0,03 мкМЕ / л, свободный Т4 — 30,2 нмоль / л, антитела к тиреоидной пероксидазе > 550 ед. / л. УЗИ щитовидной железы: суммарный объем 50,2 мл, структура диффузно неоднородная. По данным эхокардиографии: фракция выброса — 67,9 %, митральная и трикуспидальная недостаточность I–II степени. Общий анализ крови: лейкопения и анемия отсутствуют.

Проводилась терапия: мерказолил 30 мг в сутки, анаприлин 60 мг в сутки, преднизолон 20 мг в сутки.

С учетом наличия у пациентки рецидивирующего миастенического синдрома была выполнена компьютерная томография органов грудной полости, при которой выявлена гиперплазия вилочковой железы.

По данным электронейромиографии: нарушение нервно-мышечной передачи умеренной степени (декремент 10–15 %). К терапии был добавлен метипред 12 мг в сутки через день и калимин 180 мг в сутки.

Пациентка консультирована торакальным хирургом, рекомендовано оперативное лечение по поводу гиперплазии вилочковой железы и диффузного токсического зоба при достижении стойкого медикаментозного эутиреоза.

11.11.13 выполнено симультантное оперативное лечение: верхняя продольная стернотомия, тимэктомия и субтотальная резекция щитовидной железы по О.В.Николаеву. Обезболивание: комбинированно-потенцированная анестезия с интубацией трахеи; искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Продолжительность оперативного вмешательства: 3 ч. 20 мин. Из миорелаксантов применялся эсмерон в общей дозе 30 мг (0,5 мг / кг). После операции больная находилась в сознании. Кожные покровы теплые, губы и ногтевые ложа розовые. Дыхание самостоятельное через эндотрахеальную трубку, частота дыхательных движений (ЧДД) — 19 в минуту⁻¹. Насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂) при дыхании воздухом составляло 97 %. Аускультативно в легких отмечалось жесткое дыхание, хрипов не было. Артериальное давление (АД) 110 и 70 мм рт. ст.; частота сердечных

сокращений (ЧСС) ≤ 82 в минуту⁻¹, тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Через 3 ч наблюдения активного сознания, самостоятельного дыхания и восстановления адекватного мышечного тонуса дыхательной мускулатуры и стабильной гемодинамики больная была экстубирована.

Лабораторные данные: кислотно-основное состояние и электролитный состав артериальной крови: pH — 7,38; pO₂ — 89,3 мм рт. ст.; pCO₂ — 44,3 мм рт. ст.; FiO₂ — 21 %; K⁺ — 3,71 ммоль / л, Na⁺ — 135 ммоль / л. Кислородная емкость крови (КЕК) — 174,2 мл / дл.

Интенсивная терапия включала калимин 180 мг в сутки, преднизолон ≤ 120 мг в сутки, цефотаксим 2 г в сутки. Однако выявлено прогрессирование миастенического синдрома в виде нарастания мышечной слабости, появления диплопии, в связи с чем была увеличена доза калимина до 240 мг в сутки, в результате отмечен регресс миастенического синдрома.

13.11.13 больная в удовлетворительном состоянии была переведена в отделение торакальной хирургии. Дальнейшее лечение проводилось совместно с неврологами. Однако вновь отмечалось прогрессирование миастенического синдрома, в связи с чем доза калимина была увеличена до 360 мг в сутки. Не исключался аутоиммунный генез рецидива миастении и по решению консилиума пациентке было выполнено 3 сеанса плазмафереза (15.11.13, 16.11.13, 17.11.13) — без положительного эффекта. В связи с отсутствием эффекта от калимина в дозе 360 мг в сутки последний был заменен на прозерин — до 4 мг в сутки, а также увеличена доза пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) до 60 мг в сутки.

Несмотря на проводимую терапию, 20.11.13 в состоянии больной отмечалась отрицательная динамика в виде прогрессирования миастении. Развился грубый тетрапарез, имели место гипергидроз ладоней и повышенная саливация, слабость дыхательной мускулатуры и неэффективность функции внешнего дыхания, в связи с чем была выполнена интубация трахеи. ИВЛ проводилась в режиме принудительно перемежающейся вентиляции. Ухудшение состояния, возможно, было связано с увеличением дозы АХЭ-препаратов, в результате повысилась концентрация доступного ацетилхолина в нервномышечном синапсе и развился пролонгированный конкурентный однофазный блок.

Проводилась интенсивная инфузионная терапия (глюкозоинсулино-калиевая смесь до 1 200 мл в сутки), нутритивная поддержка (2 000 ккал в сутки), увеличена доза метипреда до 150 мг в сутки, продолжена антибактериальная терапия цефотаксимом 2 г в сутки и зитролимом 500 мг в сутки, гастропротекция — квамател 40 мг в сутки внутривенно. К терапии были добавлены витамины группы В и заместительная гормональная терапия (L-тироксин 100 мкг в сутки).

До 03.12.13 продолжалась ИВЛ в прежнем режиме, после прозеринового пробы была отмечена положительная динамика в виде повышения мышечной силы в конечностях, дыхательной мускулатуре, в связи с чем больная была переведена на подкожное введение прозерина 0,05 % — 2,0 через 6 ч (12 мг в сутки), продолжена нейрогуморальная заместительная терапия. На фоне эффективного самостоятельного дыхания больная была экстубирована. Однако с 10.12.13 отмечалось постепенное снижение эффекта от прозерина с нарастанием мышечной слабости, в первую очередь — дыхательной мускулатуры с прогрессированием клинической картины дыхательной недостаточности. 10.12.13 пациентка была вновь переведена на ИВЛ.

Лабораторные данные: лейкоциты — 14,4 × 10⁹ / л, эритроциты — 4,32 × 10¹² / л, гемоглобин — 120 г / л, гематокрит — 36,8 %, КЕК — 163,8 мл / л.

Биохимические показатели крови: общий белок — 65 г / л, альбумины — 38,7 г / л, мочевины — 4,5 ммоль / л, креатинин — 92,0 мкмоль / л, глюкоза — 4,8 ммоль / л., K⁺ — 3,85 ммоль / л, Na⁺ — 136,7 ммоль / л.

С учетом необходимости продления ИВЛ 14.12.13 больной была выполнена трахеостомия с последующим проведением ряда бронхоскопий.

24.12.13 отмечена положительная динамика в виде нарастания мышечной силы в конечностях, удлинения эпизодов спонтанного дыхания до 10–15 мин / ч. Было начато снижение дозы ГКС на 30 % каждые 3 дня. На протяжении 7 дней отмечалось увеличение длительности самостоятельного дыхания через трахеостому.

31.12.13 в асептических условиях после предварительной санации трахеобронхиального дерева и ротоглотки без технических

трудностей была удалена трахеостомическая трубка. Дыхание самостоятельное, клинически эффективное, ЧДД – 16–18 в минуту⁻¹; SpO₂ при дыхании воздухом – 98–99 %. Гемодинамика оставалась стабильной, АД – 110 и 70 мм рт. ст., ЧСС – до 74 в минуту⁻¹. Пульс на периферических артериях удовлетворительного наполнения и напряжения, ритмичный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Мочевыделение самостоятельное. 07.01.14 пациентка была переведена в отделение неврологии с рекомендациями продолжить прием АХЭ-препаратов: калимин 60 мг – 4 таблетки в сутки, преднизолон – 30 мг в сутки, L-тироксин – 125 мкг в сутки, омепразол – 20 мг в сутки, бифидум- и лактобактерин – по 5 доз в сутки.

Заключение

Чрезмерные дозы АХЭ-препаратов в послеоперационном периоде у больных с миастенией вызывает повышение доступного ацетилхолина в постсинаптическом мионевральном синапсе, что ведет к стойкой деполаризации по типу конкурентного блока.

Вопрос целевой терапевтической концентрации АХЭ-препаратов (доза, кратность введения), в частности калимина или при его сочетании с прозеринном, у больных в послеоперационном периоде после тимэктомии остается нерешенным.

Литература

1. Шевченко Ю.А., Ветшев П.С., Синодзе А.Г. Отдаленные результаты хирургического лечения тимом у больных генерализованной миастенией. *Хирургия*. 2007; 10: 36–43.
2. Пономарева Е.Н. Миастения. Минск: ООО "МЕТ"; 2002: 146–164.
3. Эйткинхед А.Р., Смит Г., ред. Руководство по анестезиологии. Пер. с англ. под ред. Е.А.Дамира. М.: Медицина; 1999: 308–325.
4. Shahrizaila N., Pacheco O.A., Vidal D.G. et al. Thymectomy in myasthenia gravis: comparison of outcome in Santiago, Cuba and Nottingham, UK. *J. Neurol.* 2005; 252: 1262–1266.
5. Скрипниченко Д.Ф. Диагностика и лечение миастении. Киев: Здоров'я; 1991.
6. Кузин М.И. Миастения. М.: Медицина; 1996: 182–199.
7. Лайсек Р.П. Миастения. М.: Медицина; 1984: 233–246.
8. Олман К., Уилсон А. Оксфордский справочник по анестезии. Пер. с англ. под ред. Е.А.Евдокимова. М.: Бином; 2009: 142–147.

9. Ветшев П.С. Хирургическое лечение тимом у больных генерализованной миастенией. *Хирургия*. 2003; 10: 15–20.

Поступила 26.06.14

UDC [616.438-089.87-06:616.441-089.87]-06:616.24-08

References

1. Shevchenko Yu.A., Vetshev P.S., Sinodze A.G. Long-term results of surgical treatment of thymomas in patients with generalized myasthenia. *Khirurgiya*. 2007; 10: 36–43 (in Russian).
2. Ponomareva E.N. Myasthenia. *Minsk: OOO "MET"; 2002: 146–164* (in Russian).
3. Eytkenhed A.R., Smit G., eds. A handbook on Anaesthesiology: Translated from English, ed. by E.A.Damir. *Moscow: Meditsina; 1999: 308–325* (in Russian).
4. Shahrizaila N., Pacheco O.A., Vidal D.G. et al. Thymectomy in myasthenia gravis: comparison of outcome in Santiago, Cuba and Nottingham, UK. *J. Neurol.* 2005; 252: 1262–1266.
5. Skripnichenko D.F. Diagnosis and Treatment of Myasthenia. *Kiev: Zdorov'ya; 1991* (in Russian).
6. Kuzin M.I. Myasthenia. *Moscow: Meditsina; 1996: 182–199* (in Russian).
7. Laysek R.P. Myasthenia. *Moscow: Meditsina; 1984: 233–246* (in Russian).
8. Olman K., Uilson A. Oxford reference book on anaesthesiology. Translated from English, ed. by E.A.Evdokimov. *Moscow: Binom; 2009: 142–147* (in Russian).
9. Vetshev P.S. Surgical treatment of thymomas in patients with generalized myasthenia. *Khirurgiya*. 2003; 10: 15–20 (in Russian).

Received June 26, 2014

UDC [616.438-089.87-06:616.441-089.87]-06:616.24-08

Информация об авторах

Садчиков Дмитрий Владимирович – д. м. н., профессор, заслуженный врач России, заслуженный деятель науки России, зав. кафедрой скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи ГБОУ ВПО "Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского" Минздрава России; тел.: (452) 56-93-62; e-mail: sadchikov1@yandex.ru

Зеулина Екатерина Евгеньевна – ассистент кафедры скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи ГБОУ ВПО "Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского" Минздрава России; тел.: (452) 52-77-36; e-mail: zeulina@list.ru

Рубан Виталий Владимирович – ординатор кафедры скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи ГБОУ ВПО "Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского" Минздрава России; тел.: (917) 029-69-59; e-mail: vitalik_ruban@mail.ru

Обзор материалов по саркоидозу, представленных на Конгрессе Европейского респираторного общества 2014 года

И.Ю.Визель, А.А.Визель

ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

Резюме

Представлен обзор тезисов докладов по саркоидозу, опубликованных в материалах Конгресса Европейского респираторного общества (Мюнхен, 2014). Большинство работ было посвящено оценке механизмов развития воспаления при саркоидозе, генетической предрасположенности. Серия работ была посвящена имидж-диагностике с акцентом на выявление кардиосаркоидоза посредством магнитно-резонансной томографии. В работах, посвященных лечению, обсуждалось снижение гормональной нагрузки на больных. Россия была представлена публикациями специалистов из Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска.

Ключевые слова: саркоидоз, Конгресс Европейского респираторного общества.

A review of data on sarcoidosis presented in the European Respiratory Society Congress 2014

I. Yu. Vigel', A. A. Vigel'

State Institution Kazan State Medical University; Tatarstan, Kazan, Russia

Summary

All abstracts on sarcoidosis presented in the European Respiratory Congress 2014 at Munich have been reviewed in this article. Most abstracts dealt with mechanisms of inflammation and genetic susceptibility in sarcoidosis. Several abstracts focused on image diagnosis particularly on MRI in cardiac sarcoidosis. Abstracts on treatment of sarcoidosis discussed reduction in steroid exposure on the patients. Russian scientists presented publications from Moscow, St.-Petersburg, and Novosibirsk.

Key words: sarcoidosis, European Respiratory Congress.

На Конгрессе Европейского респираторного общества (2014) со всего мира собрались около 22 тыс. врачей, занимающихся респираторной медициной. Оценивались текущие достижения различных разделов фундаментальной и клинической науки в области патологии органов дыхания. В данной работе представлен анализ публикаций последнего Конгресса Европейского респираторного общества (Мюнхен, 2014). Были отобраны тезисы, в которых содержалось слово "саркоидоз".

Эпидемиологии саркоидоза была посвящена работа польских ученых. Отмечено, что в 2007–2011 гг. в Варшаве были выявлены больные ($n = 557$) с гистологически подтвержденным саркоидозом, 16 из которых умерли. Среди умерших на момент выявления II стадия саркоидоза установлена у 12, III – у 4 пациентов. В 9 (56 %) случаях отмечались внелегочные проявления саркоидоза, только 2 пациента не получали преднизолон или метотрексат. У 12 (75 %) больных установлена артериальная гипертензия, у 4 (25 %) – гиперлипидемия, у 3 – патология щитовидной железы; по 1 пациенту – диабет, хроническая почечная недостаточность, рак матки и аортальный стеноз. В 7 случаях смерть не была связана с саркоидозом (причиной был рак), тогда как у других 7 точной причиной был саркоидоз. У 5 из них была нара-

стающая легочная недостаточность, у 1 – кардиосаркоидоз и у 1 пациента – нейросаркоидоз. В 2 случаях причиной смерти были инсульт и осложнение при проведении операции по поводу стеноза [1].

Этиология саркоидоза остается неустановленной. Однако в ряде работ усматривались некоторые причинно-следственные связи. Так, исследователями из Варшавы описаны 4 случая развития саркоидоза у больных гепатитом С, получавших интерферон- α и рибавирин. В 2 случаях по окончании лечения произошла ремиссия [2]. В работе французских исследователей изучалась жидкость бронхоальвеолярного лаважа на наличие в ней частиц минеральной пыли как возможной причины саркоидоза. Однако достоверных различий с группой здоровых не получено [3].

Генетическая предрасположенность к саркоидозу изучалась в Греции. На основании 9-летнего наблюдения пациентов ($n = 65$) и определения с помощью полимеразной цепной реакции полиморфизма нуклеотидов трансформирующего фактора роста (TGF)- β_2 (rs 1891467) и TGF- β_3 (rs 3917200). В 35 случаях наступила ремиссия, причем в 15 – спонтанная. При сопоставлении со здоровыми лицами была установлена достоверная разница в снижении частоты С-аллеля TGF- β_3 и острым течением саркоидоза у мужчин. Связи между генотипами TGF- β_2 или - β_3

и лучевыми стадиями саркоидоза не установлено, однако полиморфизм гена TGF- β_3 может играть роль в развитии саркоидоза [4]. Другой группой греческих ученых выявлены достоверные различия в мутациях митохондриальной ДНК у больных саркоидозом и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) посредством тотального скрининга мутаций т-РНК митохондрий [5].

Французскими исследователями отмечено, что семейный саркоидоз отличается от спорадического более ранним возникновением и большим числом пораженных органов. В то же время различий в частоте полиморфизма rs 2076530 в BTNL2 гене не обнаружено [6]. Учеными из Дании, изучавшими влияние аллеля А гена BTNL2 на течение саркоидоза, сделано заключение о том, что генотип BTNL2 AA преобладает среди больных саркоидозом и может быть использован при подтверждении диагноза. Однако между генотипом BTNL2 и исходом болезни не отмечено [7].

Исследователями из Чехии выявлены достоверные различия в экспрессии в бронхоальвеолярной жидкости 5 генов-кандидатов микро-РНК (mir-452, mir-129-3p, mir-146a, mir-21, mir-31), регулирующих профиль воспалительных молекул больных саркоидозом, хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Только при саркоидозе была снижена экспрессия mir-31 [8]. В работе специалистов из Чехии показаны возможности оценки 11 других генов-кандидатов экспрессии микро-РНК при саркоидозе и целесообразность их дальнейшего изучения [9].

Биомаркеры при саркоидозе остаются одними из самых изучаемых аспектов этого гранулематоза. В результате исследования словенских ученых у больных ($n = 100$) подтверждена значимость ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и хитотриозидазы (ХТЗ) как маркеров активности саркоидоза, поскольку оба связаны с хронически активированными макрофагами. Активность АПФ была повышена у 35,6 % пациентов, а ХТЗ – у 98,9 %, и лишь в единичных случаях – у здоровых. Только у ХТЗ установлена корреляция с изменениями функции дыхания при саркоидозе [10]. Сходная работа была проведена в Сербии, где активность АПФ и ХТЗ оценивалась у больных саркоидозом ($n = 430$) и здоровых ($n = 264$). Уровень ХТЗ сыворотки крови у лиц с саркоидозом был в 6 раз выше, чем у здоровых и у пациентов с неактивным саркоидозом. Установлено, что уровень сестрина-2 снижен у больных с распространенным саркоидозом (≥ 3 органов) и при поражении любой группы лимфатических узлов. Уровень ХТЗ в 100 нмоль / мл / ч имел чувствительность 82,5 % (для подтверждения активного саркоидоза) и специфичность 70 % (для исключения активного саркоидоза). Пограничное значение уровня АПФ в 32 ед. / л имело чувствительность 66 % и специфичность 54 %. Уровень ХТЗ сыворотки крови достоверно коррелировал с продолжительностью болезни [11].

Чешскими специалистами изучались белки сурфактанта А (SP-A) и D (SP-D), белок клеток Клара 16 (CC16), белок S100, трейфил-фактор 3 (TFF3) и сек-

реторный белок предстательной железы 94 (PSP94) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и сыворотке крови у больных саркоидозом, ИЛФ, ХОБЛ и у здоровых людей. Была установлена достоверная корреляция между уровнем PSP94 жидкости БАЛ и прогнозом саркоидоза, уровень SP-D жидкости БАЛ был разным при саркоидозе и ИЛФ. Установлена положительная роль этих биомаркеров в прогнозировании течения этих болезней, однако они недостаточно информативны для дифференциальной диагностики [12]. При протеомном анализе жидкости БАЛ, проведенном в Италии, выявлено различие по 38 белкам у больных саркоидозом и здоровых. Несмотря на то, что саркоидоз чаще встречается у некурящих людей, возможно, что при ингаляции неизвестных антигенов может быть вызвана аномальная стимуляция лейкоцитов, обуславливающая формирование саркоидных гранулем. В сравнении со здоровыми, у больных саркоидозом были повышены α_2 -HS-гликопротеин, ApoA1 и транстретин, тогда как цитоплазматический актин-1 и глутатион-S-трансфераза-P были снижены. Отмечена различная экспрессия лизоцима С у больных саркоидозом и курильщиков, а комплемент С3 был выше при саркоидозе у курильщиков, чем у здоровых [13].

Исследователями из Москвы предполагалась концепция программирования M1 / M2 и парадигма Th1 / Th2 иммунного ответа легких, от которого зависит баланс функциональных фенотипов альвеолярных макрофагов (AM). Сопоставлялись функциональные фенотипы иммунного ответа и AM у пациентов с новыми случаями саркоидоза и рецидивами в сравнении со здоровыми. У всех больных саркоидозом соотношение экспрессии M1 / M2 CD-маркеров на AM было в 3 раза выше, чем у здоровых, т. е. врожденный фенотип AM у больных саркоидозом имел достоверный сдвиг в сторону фенотипа M1 в сравнении со здоровыми. Функциональный фенотип иммунного ответа у вновь выявленных больных саркоидозом дрейфовал в сторону фенотипа M1, тогда как при рецидивах – к M2 [14]. В Польше было проведено исследование влияния курения на M1- и M2-популяции макрофагов в жидкости БАЛ больных ($n = 38$) саркоидозом с антителами против CD40 и CD163 для M1 и M2 соответственно. Медиана популяций CD40 не различалась между курящими и некурящими. Только доля негативных по CD163 клеток была достоверно ниже у курящих. Меньшее количество лимфоцитов соответствовало доле негативной по CD163-популяции клеток [15].

Темой работы польских специалистов являлись микобактериальные белки теплового шока (Mtb-HSPs, особенно HSP16 – главный маркер дремлющих микобактерий), возникающие в саркоидных тканях и преципитирующих иммунных комплексах (CIs), где в зависимости от разного исходного генетического состояния организма (HLA или не-HLA-NRAMP1, FCGRIIA, IIC, IIIA) в разной степени индуцируют иммунный ответ с развитием острого саркоидоза / синдрома Лефгрена, хронического саркоидоза, латентного или активного туберкулеза. В тех

же группах больных саркоидозом и туберкулезом также обнаруживается повышенная фагоцитарная активность моноцитов, но в отличие от туберкулеза, при саркоидозе снижены клиренс соотношения антигены / иммунные комплексы резистентными к апоптозу CD14 + FcγRII + FcγRIII + CR1-CR4-моноцитами, а также продукция оксида азота и глутатиона. Этим может объясняться повышенный захват малодеградирующих микробных и неинфекционных антигенов с последующим постоянным сигналом опасности [16].

Греческими исследователями отмечена значимость оксидативного стресса в патогенезе саркоидоза. Сестрины являются белками с антиоксидантной активностью, которые накапливаются в клетках, подвергшихся оксидативному стрессу. Установлено, что уровень сестрина-2 снижен у больных с распространенным саркоидозом (≥ 3 органов) и при поражении любой группы лимфатических узлов. Показано влияние системных глюкокортикостероидов (сГКС) на уровень сестрина-2 [17].

Индийскими учеными замечено, что в популяции Западной Европы саркоидоз сопровождается гипервитаминозом D, гиперкальциемией и гиперкальциурией, однако в Индии отмечается низкая распространенность гиперкальциемии. Обследованы больные индийцы ($n = 53$) с верифицированным саркоидозом, не получающие сГКС или витамин D, а также здоровые лица ($n = 53$). Средний уровень витамина D был 13,2 нг / мл (норма – 30–100 нг / мл). Дефицит витамина D установлен в 96,2 % случаев, гипервитаминоза не отмечено. Гипокальциемия установлена в 9,4 % случаев, нормокальциемия – в 90,6 %, гиперкальциемия не выявлена. В контрольной группе дефицит кальция определен в 94,3 % случаев. Хотя при саркоидозе рекомендуется опасаться гиперкальциемии, в Индии и больные саркоидозом, и здоровые страдают от дефицита витамина D и нуждаются в добавках с кальцием и витамином D при тщательном врачебном наблюдении [18].

Серия работ, представленных на Конгрессе, была посвящена совершенствованию диагностики саркоидоза. В совместной работе английских и греческих клиницистов отмечено, что требуется переоценка существующих диагностических критериев саркоидоза сердца ввиду достижений в имидж-диагностике сердца, особенно с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). При обследовании больных ($n = 327$) с верифицированным с помощью биопсии саркоидозом клинический диагноз саркоидоза сердца был выставлен в 9,8 % случаев, у 30 % пациентов патология выявлена при проведении электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиоскопические изменения отмечены у 40 %, у 37 % больных патология была подтверждена МРТ с гадолинием [19]. Турецкими исследователями отмечена редкая встречаемость кардиосаркоидоза при высокой вероятности летального исхода. Использовались холтеровское ЭКГ-мониторирование, эхокардиография (ЭхоКГ) и МРТ с гадолинием. По результатам МРТ патология была выявлена в 33 % случаев, а при проведении ЭхоКГ

в этой же подгруппе – диастолическая дисфункция. Всем больным саркоидозом с изменениям на ЭКГ и ЭхоКГ рекомендовано проводить МРТ с гадолинием [20].

Исследователями из Австралии также подчеркивалась наибольшая информативность МРТ с применением гадолиния (позднее усиление гадолинием). Проводилось сопоставление с ЭКГ, ЭхоКГ, позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) и сцинтиграфией [21]. Совместная работа английских и греческих ученых была направлена на оптимизацию выявления изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных саркоидозом ($n = 156$) с помощью рентгенографии, спирометрии, суточной ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ сердца. У 9,6 % был выявлен саркоидоз сердца. При дальнейшем наблюдении больных ($n = 13$) с изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы 2 умерли, у 8 развилась желудочковая аритмия. Сделан вывод, что при диагностике кардиосаркоидоза МРТ наиболее надежна [22].

Специалистами из Греции проведено исследование у больных саркоидозом ($n = 35$) с применением ПЭТ и рентгеновской компьютерной томографии (^{18}F -FDG PET / CT). Выявлены экстраторакальные изменения со всеми лучевыми стадиями саркоидоза. Клинически непредсказуемыми были изменения в сердце, мышцах и скелете, глазах. Отмечено, что проведение данного метода позволяет принимать решения, сохраняющие пациентам жизнь [23].

В исследовании ученых из Италии сопоставлялись результаты стандартной практики (клинических, функциональных методов и имидж-диагностики) и ПЭТ при выявлении больных саркоидозом ($n = 30$) и в процессе лечения [24]. Установлено, что данные ПЭТ наиболее информативны в прогнозировании ответа на терапию при саркоидозе. В регионах с высокой распространенностью туберкулеза важно дифференцировать его от саркоидоза.

Индийскими исследователями изучался паттерн рентгеновской компьютерной томографии у больных с верифицированным саркоидозом ($n = 55$). У 70,9 % пациентов отмечены паренхиматозные тени, у 32,72 % – изменения интерстиция, у 25,45 % – очаговые тени. В 20 % случаев выявлен синдром "матового стекла", в 14,54 % – воздушные кисты и в 5,45 % – бронхоэктазы. Увеличение лимфатических узлов средостения описано в 90,9 % случаев. Установлено, что в легких наиболее часто встречались утолщения в интерстиции и очаговые тени, а в средостении – увеличение паратрахеальных лимфатических узлов и лимфатических узлов корней легких. Изменений плевры не выявлено [25].

В работе немецких авторов на основании обследования больных саркоидозом ($n = 50$) показано, что трансторакальная сонография высокого разрешения информативна при исследовании средостения и области корней легких. Чувствительность составила 89 %, а специфичность – 76 % [26].

Английскими исследователями подтверждена эффективность (50–83 %) проведения трансбронхиальной тонкоигольной аспирационной биопсии под

контролем эндобронхиальной сонографии, позволяющей получить материал из недоступных для эндобронхиальной биопсии узлов. При сочетании этих методов повышается эффективность диагностики [27].

Функция внешнего дыхания была темой работы авторов из Санкт-Петербурга. На основании анализа 129 случаев показано, что перед развитием вентиляционных нарушений снижалась диффузионная способность легких. Нарушения механики дыхания отмечены в качестве признаков поздних стадий саркоидоза, а снижение эластической тяги легких расценивалось как ранний признак прогрессирования процесса. Преобладал смешанный тип нарушений вентиляции [28].

Исследователями из Великобритании установлена более строгая корреляция импульсной осциллометрии с ухудшением течения саркоидоза у пациентов ($n = 63$), чем при обычных функциональных исследованиях [29].

В работе польских исследователей показано, что курение не оказывает протективного влияния на функцию легких у больных саркоидозом ($n = 1\ 260$). Статистически значимые различия между курящими и некурящими пациентами с саркоидозом отмечались по легочным объемам, диффузионной способности легких и максимальной объемной скорости выдоха на уровне 75 % форсированной жизненной емкости легких, тогда как по спирометрическим индексам обструктивности различий не установлено [30].

В публикации турецких специалистов были представлены результаты теста с нарастающей физической нагрузкой и измерения силы дыхательной и периферической мускулатуры у больных с ранними стадиями саркоидоза. Показано, что сила мышц верхних конечностей и усталость являются факторами, снижающими толерантность к физической нагрузке. У больных преобладали хронотропные нарушения. Максимальная работоспособность ухудшалась вместе со снижением силы дыхательной и периферической мускулатуры [31].

Клиническая диагностика саркоидоза была отражена в серии работ из разных стран. Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза остается актуальной ввиду клинического и морфологического сходства этих гранулематозов. В Новосибирске были проанализированы данные больных гистологически верифицированным саркоидозом ($n = 35$), которые были направлены в противотуберкулезный диспансер с диагнозом "туберкулез легких" на основании данных рентгенографии. При люминесцентной бактериоскопии мокроты в 6 % случаев были выявлены кислотоупорные палочки. Противотуберкулезную терапию получили 54 % пациентов. Причинами поздней диагностики саркоидоза, основной из которых оказалась неправильная интерпретация лучевой картины, явились острое начало болезни, низкая масса тела, лихорадка, слабость, продуктивный кашель, инфильтративный паттерн рентгенограммы, наличие полости, выявление кислотоупорных палочек и отказ от биопсии [32].

В Польше у больных ($n = 557$) с подтвержденным биопсией саркоидозом в 2007–2011 гг. был проведен анализ сопутствующей патологии: в 21,7 % случаев выявлена гиперлипидемия, в 14,2 % – ожирение, в 13,1 % – патология щитовидной железы, в 7,4 % – сахарный диабет, в 6,3 % – бронхоэктазы, в 5,9 % – новообразования, в 5,7 % – остеопороз, в 4,7 % – анемия, в 4,5 % – ИБС, в 3,8 % – бронхиальная астма, в 2,9 % – язва желудка или двенадцатиперстной кишки, в 2,5 % – аллергия, в 2,2 % – ночное апноэ, в 1,6 % – артериальная гипертензия и 1,1 % – хроническая патология почек. Отмечена целесообразность скрининга патологии щитовидной железы и новообразований среди больных саркоидозом [33].

Во Франции было проанализировано выявленных в 2002–2012 гг. случаи саркоидоза у детей ($n = 39$; медиана возраста – 11,8 года), 41 % из которых происходили из региона Сахары. При выявлении только в 56 % случаев отмечались респираторные симптомы. Наиболее часто им назначались сГКС (в более высокой, чем у взрослых, дозировке) либо иммуносупрессивная терапия. Часто выявлялись системные и внелегочные проявления саркоидоза. Средняя продолжительность терапии составляла 4,3 года. Частота рецидивов была пропорциональна числу пораженных органов [34].

Согласно данным исследователей из Стамбула, у больных саркоидозом ($n = 190$) в 35 (18 %) случаях установлены внелегочные проявления: боль в груди и / или спине – у 23 %, слабость – у 17 %, покраснение кожи – у 23 %, уплотнения кожи – у 17 %, потеря массы тела – у 6 %, полтивость – у 9 % больных, а также саркоидоз: кожи ($n = 20$), периферических лимфатических узлов ($n = 8$), глаз ($n = 5$), нервной системы ($n = 1$) и сочетание поражения глаз и периферических лимфатических узлов ($n = 1$). Отмечено, что выявление внелегочных поражений влияло на тактику лечения [35]. В работе специалистов из Центрального НИИ туберкулеза (Москва) были описаны 66 (3,3 %) наблюдений из 3 000 пациентов с атипичными вариантами саркоидоза, отобранных с 1974 г. В 12 случаях саркоидоз проявлялся лимфоидной пролиферацией (субфебрилитет, сплено- и гепатомегалия, увеличение периферических лимфатических узлов). В 26 случаях установлено прогрессирование пневмосклероза и нарастание одышки, подобно ИЛФ. У 28 пациентов установлены инфильтративная и пневмоническая формы с конгломератами и ателектазами в легких, подобными инфильтративному туберкулезу (эти больные наблюдались до 17 лет и во всех случаях отмечено рецидивирующее течение), летальный исход – 9 (13,6 %) случаев. Прогноз неблагоприятный при атипично протекающем саркоидозе [36].

Данные больных саркоидозом, у которых развилась тромбоэмболия легочной артерии ($n = 27$), представлены группой исследователей из Санкт-Петербурга (Россия). В 17 случаях причиной был тромбоз глубоких вен. У всех пациентов выявлены предрасполагающие к тромбоэмболии факторы, включая тромбофилию. В 2 случаях имел место морфологически

подтвержденный саркоидоз сердца с недостаточностью правого желудочка. Показано, что с помощью современных методов, таких как эходоплерокардиография, КТ-ангиография и т. п. возможна точная диагностика тромбоэмболии у больных саркоидозом, включая тромбоз *in situ* [37].

Исследователями из Сербии установлена связь между снижением когнитивных способностей, длительностью течения саркоидоза и развитием депрессии, тогда как по влиянию на когнитивные способности изолированное поражение легких и мультисистемный процесс не различались [38].

Наиболее интригующей является проблема лечения саркоидоза – заболевания, природа которого не установлена. В публикации польских клиницистов поставлен акцент на способности саркоидоза к самоизлечению, факторах риска лечения и учащении рецидивов после стероидной терапии. В то же время отмечено, что лечение показано при поражении жизненно важных органов и прогрессировании болезни. В связи с этим в 2010–2013 гг. была проведена оценка применения сГКС у больных саркоидозом ($n = 1\ 815$) и сделано заключение о том, что в гормональной системной терапии нуждались только 16 % больных – чаще это были мужчины с полиорганным процессом [39].

В Германии при сравнении стандартной терапии (с применением сГКС) и лечения по протоколу Havelhöehe (без сГКС) установлено, что в группе без применения сГКС прогноз был лучше, а частота рецидивов меньше. В протокол были включены: *Havelhöehe Phosporus oil p.o.* – 30 дней, *Iscucin® s.c.*, *Wala* в возрастающей дозе – 6 нед. и *Potassium D4 Ferrum ses. D2 + graphites D14 p.o.* – 12 нед. (*Iscucin®* – препарат на основе *Viscum album L.* – растения омели белой) [40].

В 2005–2013 гг. в Польше было проведено исследование эффективности и безопасности монотерапии метотрексатом больных ($n = 53$) с прогрессирующим саркоидозом в дозе 7,5–20 мг в неделю в течение 3–25 мес. В 9 случаях метотрексат был препаратом 1-й линии. У 44 (83 %) пациентов отмечена рефрактерность к предшествующей стероидной терапии, у 4 – непереносимость на основании субъективных симптомов. Серьезных нежелательных эффектов не выявлено. Улучшение состояния отмечено у 51 % больных, повысились также параметры спирографии и теста с 6-минутной ходьбой (у 43 % пациентов), улучшились также лучевая картина (у 51 %) и внелегочные изменения (у 11 %). В 23 % случаев саркоидоз прогрессировал и были назначены сГКС. В 7 случаях после отмены метотрексата развилось обострение; в 4 – причиной отмены было развитие инфекции. У 5 пациентов после отмены препарата развились тяжелые осложнения: у 2 – инвазивный аспергиллез (1 фатальный), у 2 – осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы с летальным исходом и у 1 – вирусный гепатит С. Сделано заключение о том, что метотрексат является безопасной и эффективной альтернативой сГКС при саркоидозе, но требуется определение критери-

ев отбора больных, которым метотрексат, наиболее вероятно, поможет [41].

Клиницистами из Санкт-Петербурга обобщен 30-летний опыт применения плазмафереза при саркоидозе и показана возможность его применения в комплексной терапии, позволяющей добиться успеха при снижении дозы сГКС. Отмечено снижение уровня провоспалительных цитокинов [42].

Группой ученых из Швейцарии изучалось влияние 12-месячного применения антагониста эндотелиновых рецепторов бозентана при саркоидозе, однако данных, подтверждающих эффективность бозентана как препарата, уменьшающего процессы фиброобразования у больных саркоидозом, рефрактерных к терапии сГКС [43], не получено.

Таким образом, на Конгрессе Европейского респираторного общества (Мюнхен, 2014) констатировано не только улучшение понимания патогенеза саркоидоза, но и совершенствование его диагностики, подчеркнута значимость разработки альтернативных стероидам методов терапии, но не отмечено нового понимания этиологии данного вида гранулематоза.

Литература / References

1. Puscinska E., Nowinski A., Goljan-Geremek A. et al. Mortality in sarcoidosis, results from one centre, long term observational study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 468.
2. Sobiecka M., Bartosiewicz M., Lewandowska K. et al. Sarcoidosis related to interferon and ribavirin treatment of hepatitis C. Analysis of four cases. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 467.
3. Catinon M., Chemarin C., Villard E. et al. Sarcoidosis and pulmonary dust: Mineralogical analysis (MA) and optical microscopy (OM). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 472.
4. Papakosta D., Spyropoulos G., Domvri K. et al. Long term follow-up of Greek patients with pulmonary sarcoidosis. Relation to transforming growth factor-beta genetic profile. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 784.
5. Peletidou S., Zifa E., Grammatikopoulos A., Malli F. et al. Mitochondrial tRNA gene mutations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 824.
6. Calender A., Pacheco Y., Lebecque S. et al. Comparative phenotype and BTNL2 polymorphism in familial and sporadic sarcoidosis in the French SARCFAM cohort. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1734.
7. Milman N., Van Overeem Hansen T., Skov Jensen M. Does the BTNL2 genotype influence the course of disease in Danish sarcoidosis patients? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3224.
8. Navratilova Z., Novosadova E., Krsjakova T. et al. Differential bronchoalveolar expression of candidate microRNAs in chronic obstructive pulmonary disease, asthma bronchiale and pulmonary. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 198.
9. Kishore A., Navratilova Z., Kolek V., Petrek M. Detection of exosomal miRNA in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 199.
10. Harlander M., Zupancic M., Salobir B., Tercelj M. Biomarkers in sarcoidosis follow-up: Angiotensin-converting enzyme or chitotriosidase? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 462.

11. Vucinic-Mihailovic V., Sumarac Z., Jovanovic D. et al. Assessing sarcoidosis activity: Is serum chitotriosidase a reliable marker? Study of 430 patients and 264 healthy controls. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1735.
12. Doubkova M., Karpisek M., Mazoch J. et al. Prognostic significance of selected biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, and chronic pulmonary obstructive disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 471.
13. Bargagli E., Landi C., Carleo A. et al. Proteomic investigation of pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3878.
14. Lyamina S., Demyanenko N., Shelukhina S. et al. Functional phenotype of immune response and alveolar macrophages phenotype in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1476.
15. Osinska I., Wolosz D., Urbankowski T., Domagala-Kulawik J. LSC 2014 abstract – M1/M2 subpopulations of macrophages in patients with sarcoidosis- influence of smoking status. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1733.
16. Dubaniewicz A. Heat shock proteins as 'danger signals' in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3790.
17. Roussou A., Papaioannou A., Manali E. et al. Serum levels of sestrin 2 in patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3797.
18. Chandrashekariah S., Rosha D. Sarcoidosis in India: Investigation into vitamin D and calcium metabolism. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3777.
19. Kouranos V., Tzelepis G., Rapti A. et al. Diagnosis of cardiac sarcoidosis: A cross-sectional study in 327 consecutive patients. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 463.
20. Tosun M., Keskin S., Akilli H. et al. Determination of cardiac involvement of sarcoidosis with cardiac MR, ECHO and Holter ECG. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 470.
21. Stanton K., Ganigara M., Corte T. et al. The utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1728.
22. Kouranos V., Rapti A., Peros E. et al. Predictors of cardiovascular events in newly diagnosed patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 474.
23. Papis S., Georgakopoulos A., Pianou N. et al 18F-FDG-PET/CT for the evaluation of sarcoidosis patients. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 657.
24. Dal Farra S., Picchio M., Incerti E. et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) may be useful in the management of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3222.
25. Menon B., Dogra V., Nima G. et al. Evaluation of thoracic HRCT findings in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 664.
26. Hirche T.O., Hirche H., Cui X.W. et al. Ultrasound evaluation of mediastinal lymphadenopathy in patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 671.
27. Marshall A., Ahmed L., Chalmers G. Experience of endobronchial ultrasound – transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in granulomatous disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 469.
28. Kameneva M., Syrtsova D., Baranova O. et al. A. Changes in lung mechanics and gas exchange in patients with pulmonary sarcoidosis (PS). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4271.
29. Karagiannis K., Bikov A., Bonifazi M. et al. Impulse oscillometry measurements are correlated to quality of life in patients with pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 740.
30. Boros P., Martusewicz-Boros M., Wesolowski S. Impact of smoking habit on lung function in a large cohort sarcoidosis patients. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 475.
31. Karadalli M.N., Bosnak Guclu M., Camcioglu B. et al. Clinical determinants and chronotropic responses of maximal exercise capacity in patients with early stage of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2158.
32. Laushkina Z. The analysis of factors associated with misdiagnosis sarcoidosis in TB hospital. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2676.
33. Nowinski A., Puscinska E., Goljan-Geremek A. et al. Comorbidities associated with sarcoidosis – Results from long-term observational study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 461.
34. Nathan N., Marcelo P., Houdouin V. et al. Is pulmonary sarcoidosis more severe in children? A multicentric retrospective study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 465.
35. Güngör S., Yalçınsoy M., Usta Bülbül E. et al. Extrapulmonary involvement in sarcoidosis patients. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3751.
36. Romanov V. Atypical variants of clinical course of sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3782.
37. Baranova O., Perlei V., Gichkin A. et al. Pulmonary embolism (PE) in patients with pulmonary sarcoidosis (PS). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4508.
38. Omcikus M., Vucinic V., Filipovic S., Videnovic J. Cognitive failure in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 460.
39. Martusewicz-Boros M., Boros P., Wiatr E., Roszkowski-Sliz K. How many patients require corticosteroid treatment in sarcoidosis? – Preliminary study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 464.
40. Grah C., Thieme C., Seiberth R. et al. Benefit of steroid-free treatment compared to standard therapy (ST) in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3765.
41. Goljan Geremek A., Bednarek M., Puscinska E. et al. Methotrexate (MTX) as a single agent for treating chronic, progressive sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 473.
42. Baranova O., Voinov V., Baklanova O. 30 years experience of plasmapheresis using in complex treatment of pulmonary sarcoidosis (PS). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4510.
43. Hostettler K., Baty F., Kleiner R. et al. Bosentan does not improve outcome in patients with steroid-resistant pulmonary sarcoidosis – Results from a double-blind placebo-controlled phase 2 trial. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 466.

Поступила 15.09.14
УДК 616.24-002.28(063)

Received September 15, 2014
UDC 616.24-002.28(063)

Информация об авторах

Визель Ирина Юрьевна – к. м. н., профессор РАЕ, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Казанский ГМУ" Минздрава России; тел.: (843) 279-80-03; e-mail: tatpulmo@mail.ru
Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Казанский ГМУ" Минздрава России; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru