



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

Уважаемые читатели!

5 января 2015 г. исполнилось 75 лет выдающемуся ученому-энциклопедисту, лидеру отечественной пульмонологии *Александру Григорьевичу Чучалину*. *А.Г.Чучалин* стоял у истоков создания Российского респираторного общества; по его инициативе и при непосредственном участии создан журнал "Пульмонология". С благодарностью вспоминается совместная с *Александром Григорьевичем* и *Инной Григорьевной Даниляк* работа по выделению пульмонологии в самостоятельную клиническую и научную дисциплину – создание в 1970-е годы пульмонологической секции Московского городского научного общества терапевтов. В разделе "Юбилей" приведено описание жизненного и творческого пути юбиляра и поздравление редакционной коллегии журнала "Пульмонология" и сотрудников ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России.

Передовая статья *Е.Г.Лобановой и соавт.* "Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы" посвящена изучению иммунологических параметров иммунитета и роли воспалительных белков (цитокины, эйкозаноиды) у больных с сочетанной патологией.

В данном номере публикуются "Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии" (*А.Г.Чучалин, З.Р.Айсанов, С.Ю.Чикина, А.В.Черняк, Е.Н.Калманова*), разработанные на основе международных документов по стандартизации спирометрии и интерпретации ее результатов как рабочего инструмента для повседневной практики. Рассматриваются основные спирометрические показатели и их изменения при вентиляционных нарушениях, а также методика выполнения и расчет результатов бронходилатационного теста.

Статья *Н.М.Ненашевой* "Режим единого ингалятора в ступенчатой терапии бронхиальной астмы: изменения GINA 2014" посвящена обзору основных изменений в Глобальной инициативе по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA, 2014*). Изменения касаются определения бронхиальной астмы, фенотипов болезни и ступенчатой терапии.

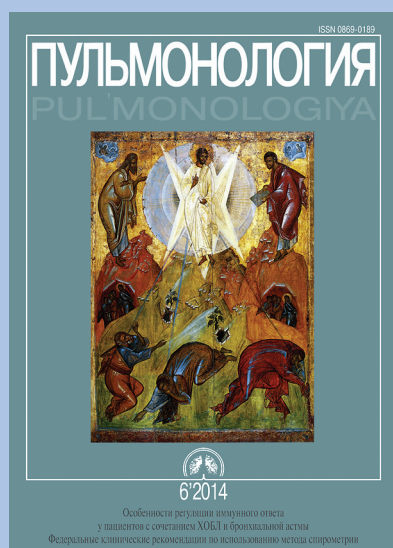
В обзоре *Д.С.Фоминой и соавт.* "Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей" рассматриваются особенности течения фенотипа бронхиальной астмы в сочетании с избыточной массой тела и обсуждаются возможные подходы к терапии данного заболевания согласно результатам рандомизированных исследований с высоким уровнем доказательности.

Представляет несомненный практический интерес обзор *С.Н.Авдеева* "Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии". Риск летального исхода при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) возрастает с увеличением числа обострений. В статье обсуждается целесообразность антибактериальной терапии при различных формах ХОБЛ, а также клинические и лабораторные (биомаркеры) критерии для ее назначения. Подчеркивается, что при рациональной терапии антибактериальными препаратами ускоряется разрешение обострения, существенно удлиняется ремиссия и улучшается прогноз заболевания.

В разделе "Заметки из практики" приводятся клиническое наблюдение пациента с первичной эмфиземой легких, обусловленной гомозиготным дефицитом альфа-1-антитрипсина (генотип ZZ), а также описание взрослого пациента с "тяжелым" генотипом муковисцидоза.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



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

Преображение. Около 1403 г. Государственная Третьяковская галерея

Икона "Преображение" написана для восстановленного московскими князьями Спасо-Преображенского собора в Переславле-Залесском. Существует мнение, что ее автор – художник из мастерской Феофана Грека. Икона написана под влиянием византийской живописи.

Действие происходит на горе Фавор, куда, согласно Евангелию, Христос поднялся с тремя ближайшими учениками – апостолами Петром, Иаковом и Иоанном Богословом – и где предстал перед ними излучающим свет. Момент Преображения художник передает, окружая фигуру Христа в белых одеждах двойной сферой и тройным острокопченным сиянием. Ослепительные лучи надмирного света, исходящего от преобразенного Христа, повергают на землю его учеников, холодными голубоватыми отблесками сверкают на их одеждах, на почтительно склоненных фигурах ветхозаветных пророков Ильи и Моисея, предсказавших явление Мессии, и на уступах горы. Восхождение на гору, а затем нисхождение с нее изображены в уменьшенном виде по сторонам средней части композиции. К числу редких иконографических особенностей относятся изображения ангелов, несущих на облаках пророков Илью и Моисея (иконография основана на апокрифах).

Главная идея иконы – грандиозность и непостижимость чуда. Потрясение – вот что испытывает человек, глядя на нее. В соответствии с мистическими толкованиями Преображение Христа на горе Фавор указало людям путь общения к Божественной славе.

Министерство здравоохранения Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

- Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Кнышова В.В., Антонюк М.В., Гельцер Б.И., Денисенко Ю.К., Гвозденко Т.А.*
Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы5

Клинические рекомендации

- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н.*
Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии11

Оригинальные исследования

- Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П., Мамаев А.Н., Карбышев И.А., Костюченко Г.И.*
Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением25

- Гайнитдинова В.В., Шарафутдинова Л.А., Камалтдинов И.М., Авдеев С.Н.*
Сила адгезии, жесткость мембраны нейтрофилов и биомаркеры системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией33

- Икрянникова Л.Н., Сенина М.Е., Лисицина Е.С., Огородова Л.М., Федосенко С.В., Карнаушкина М.А., Ильина Е.Н.*
Видовая идентификация и анализ генетических маркеров лекарственной устойчивости стрептококков с помощью количественной мультиплексной полимеразной цепной реакции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких40

- Протасов А.Д., Чебыкина А.В., Костинов М.П., Жестков А.В., Чучалин А.Г.*
Является ли комбинированная вакцинация против респираторных инфекций положительным фактором в изменении функционального статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких?49

- Спиридонов В.Л., Рослая Н.А., Акоюн К.А., Бушуева Т.В.*
Эффективность проведения иммунизации против пневмококковой инфекции у работников алюминиевого производства56

- Шугаева С.Н., Петрова А.Г., Смирнова С.В., Москалева Е.В.*
Клинические синдромы иммунной недостаточности у детей, больных перинатальной ВИЧ-инфекцией и туберкулезом60

Обзоры

- Авдеев С.Н.*
Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии65

- Синопальников А.И.*
Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких: фокус на тиотропий73

- Ненашева Н.М.*
Режим единого ингалятора в ступенчатой терапии бронхиальной астмы: изменения GINA 201483

- Фомина Д.С., Горячкина Л.А., Алексеева Ю.Г., Бобрикова Е.Н.*
Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей94

Иванов В.А., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Шестакова Н.Э., Быстрова А.А., Трофимов В.И. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм?	103
Анаев Э.Х. Лактат и легкие: от теории к практике	108
Заметки из практики	
Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Илькович М.М., Цампруби С. Первичная эмфизема легких у молодого мужчины, обусловленная гомозиготным дефицитом α_1 -антитрипсина (генотип ZZ): перспективы организации помощи больным	115
Усачева М.В., Красовский С.А., Баймаканова Г.Е. Течение муковисцидоза у взрослого пациента с "тяжелым" генотипом	122
Юбилей	
Александр Григорьевич Чучалин. К 75-летию со дня рождения	126

Contents

Editorial

Lobanova E.G., Kalinina E.P., Knyshova V.V., Antonyuk M.V., Gel'tser B.I., Denisenko Yu.K., Gvozdenko T.A. Regulation of immune response in patients with COPD + asthma phenotype	5
---	---

Clinical guidelines

Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry	11
--	----

Original studies

Chuchalin A.G., Tseymakh I.Ya., Momot A.P., Mamaev A.N., Karbyshev I.A., Kostyuchenko G.I. Changes in systemic inflammatory and hemostatic response in patients with co-morbidity of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure and obesity	25
Gaynitdinova V.V., Sharafutdinova L.A., Kamaltdinov I.M., Avdeev S.N. Adhesion force, neutrophil membrane stiffness and systemic inflammation biomarkers in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension	33

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., Гущин 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"

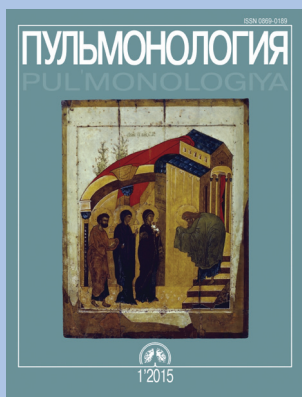
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

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 26.02.2015. Формат 60 × 90 1/8.
 Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 125
 ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
 Отпечатано с готовых диапозитивов
 ООО "КОДА"
 © Пульмонология, 2014

Ikryannikova L.N., Senina M.E., Lisitsina E.S., Ogorodova L.M., Fedosenko S.V., Karanushkina M.A., Il'ina E.N. Multiplex quantitative PCR for Streptococci species identification and detection of genetic drug resistance markers in COPD patients	40
Protasov A.D., Chebykina A.V., Kostinov M.P., Zhestkov A.V., Chuchalin A.G. Does a combined vaccine against respiratory infection contribute to functional improvement in patients with chronic obstructive pulmonary disease?	49
Spiridonov V.L., Roslaya N.A., Akopyan K.A., Bushueva T.V. Efficacy of immunization against pneumococcal infection in aluminum industry workers	56
Shugaeva S.N., Petrova A.G., Smirnova S.V., Moskaleva E.V. Immune deficiency syndrome in children with perinatal HIV-infection and tuberculosis	60
Reviews	
Avdeev S.N. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a choice of antibacterial treatment	65
Sinopal'nikov A.I. Anticholinergics for therapy of chronic obstructive pulmonary disease: focus on tiotropium	73
Nenasheva N.M. Single inhaler strategy in stepwise therapy of bronchial asthma: GINA 2014 update	83
Fomina D.S., Goryachkina L.A., Alekseeva Yu.G., Bobrikova E.N. Bronchial asthma and obesity: search for therapeutic models	94
Ivanov V.A., Sorokina L.N., Mineev V.N., Shestakova N.E., Bystrova A.A., Trofimov V.I. Comorbidity of asthma and diabetes: synergism or antagonism?	103
Anaev E.Kh. Blood lactate and the lungs: from theory to practice	108
Practical notes	
Gembitskaya T.E., Chermenskiy A.G., Il'kovich M.M., Camprubi S. Primary pulmonary emphysema due to a homozygous deficiency of alpha-1-antitrypsin (genotype ZZ) in a young man; perspectives of healthcare management	115
Usacheva M.V., Krasovskiy S.A., Baymakanova G.E. A case report of an adult cystic fibrosis with "severe" genotype	122
Anniversaries	
Aleksandr G. Chuchalin. To the 75 th birthday	126



Читайте в следующем номере:

Ингаляционные провокационные тесты для диагностики профессиональной бронхиальной астмы
Клинические рекомендации Европейского респираторного общества
 Современные возможности эндоваскулярных методов в диагностике и лечении легочных кровотечений
Яковлев В.Н., Хайрутдинов Е.Р., Араблинский А.В., Алексеев В.Г.
 Распространенность аллергических заболеваний и их факторов риска среди студентов медицинского вуза
Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Тубекова М.А. и др.

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

Е.Г.Лобанова¹, Е.П.Калинина¹, В.В.Кнышова¹, М.В.Антонюк¹, Б.И.Гельцер², Ю.К.Денисенко¹, Т.А.Гвозденко¹

1 – Владивостокский филиал ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения: 690105, Владивосток, ул. Русская, 73г;

2 – ФГБОУ "Владивостокский государственный университет экономики и сервиса": 690014, Владивосток, ул. Гоголя, 41

Резюме

Изучено состояние клеточного гуморального иммунитета, уровень эйкозаноидов (ТХВ2 ЛТВ4), про- и противовоспалительных цитокинов (интерферон (IFN)- γ , фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкин (IL)-4) у больных с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Выявлены высокий уровень эйкозаноидов, увеличение секреции провоспалительных (TNF- α и IL-4) и снижение продукции противовоспалительного (IFN- γ) цитокинов на фоне дисбаланса клеточного иммунитета с преобладанием В-клеточного звена. Увеличение секреции эйкозаноидов, синтеза оппозиционного IL-4 и снижение продукции цитокинов Th1-типа, сопряженные с увеличением иммуноглобулина Е, указывают на механизмы переключения на Th2-тип иммунного ответа. Выявленные особенности способствуют хронизации воспалительного процесса и развитию бронхиальной обструкции по 1-му и 2-му типам иммунного ответа с привлечением реактивов, цитокинов, эйкозаноидов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, иммунный ответ.

Regulation of immune response in patients with COPD + asthma phenotype

Е.Г.Лобанова¹, Е.П.Калинина¹, В.В.Кнышова¹, М.В.Антонюк¹, Б.И.Гельцер¹, Ю.К.Денисенко¹, Т.А.Гвозденко¹

1 – Vladivostok branch of Federal Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation: 73G, Russkaya ul.; Vladivostok, 690105, Russia;

2 – Federal Institution "Vladivostok State University of Economics and Service": 41, Gogolya ul., Vladivostok, 690014, Russia

Summary

The aim of this study was investigation of cellular and humoral immunity and of systemic inflammation in patients with COPD + asthma phenotype. *Methods.* The study involved 115 patients (60 males) including 44 patients with stable COPD stage I–II, 39 patients with mild controlled or partially controlled asthma and 12 patients with COPD + asthma phenotype. Twenty healthy nonsmokers were included as controls. *Results.* Immune disorders in patients with COPD + asthma phenotype included increased numbers of T-helpers, cytotoxic T-lymphocytes and B-lymphocytes and increased IgE level. Increased serum concentrations of TNF- α and IL-4 and decreased IFN- γ concentration were also found in these patients. *Conclusion.* Th2-type of the immune response was observed in patients with COPD + asthma phenotype; these findings could underlie persistent inflammation.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, immune response.

Коморбидное течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) является одной из важных проблем в пульмонологической практике, однако многие патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты проблемы остаются нерешенными. В основе ХОБЛ и БА лежит хронический воспалительный процесс в бронхиальном дереве, нарушающий целостность эпителиального пласта и обуславливающий запуск бронхоконстрикторных реакций. Однако природа воспаления и механизмы обструкции ХОБЛ и БА заметно различаются. Развитие воспаления при разнообразии клинической симптоматики данных заболеваний во многом определяется состоянием иммунной системы [1, 2]. Известно, что при БА воспаление эозинофильного характера и контролируется CD4⁺-лимфоцитами [3, 4]. Нарушения функции внешнего дыхания – эпизодические и реверсируемые. При

ХОБЛ в воспаление вовлекаются нейтрофилы, макрофаги и CD8⁺-лимфоциты. Важная особенность ХОБЛ – это прогрессирующая легочная обструкция на фоне ремоделирования дыхательных путей [4, 5]. Несмотря на различия в механизмах развития БА и ХОБЛ, эти заболевания имеют некоторые общие черты в клинических проявлениях, подходах к профилактике и лечению [6].

Осмысливая механизмы присоединения ХОБЛ и БА, нельзя игнорировать факт, что при сочетании 2 заболеваний возможна суммация патогенетических процессов с явлениями взаимного отягощения. В настоящее время делаются только первые попытки изучения этой проблемы. Нерешенным остается и вопрос о клинко-лабораторных особенностях сравниваемых заболеваний в патогенетическом и прикладном – дифференциально-диагностическом аспектах. Все это создает известные трудности

в практической работе даже для хорошо информированного специалиста.

Целью исследования явилось изучение состояния клеточного, гуморального иммунитета, медиаторов воспаления при ХОБЛ, БА и их сочетании, установление особенностей регуляции иммунного ответа у больных с коморбидным течением ХОБЛ и БА.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие пациенты ($n = 115$: 60 мужчин и 55 женщин): с ХОБЛ I и II спирометрического класса стабильного течения ($n = 44$); с БА легкой степени контролируемого и частично контролируемого течения ($n = 39$); с коморбидным течением ХОБЛ I и II спирометрического класса и БА легкой степени контролируемого и частично контролируемого течения ($n = 12$). Контрольную группу составили некурящие и никогда не курившие здоровые добровольцы ($n = 20$: 6 мужчин и 14 женщин) без отягощенного аллергического анамнеза. Обследование пациентов проводилось после подписания информированного согласия и в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации (2008).

Заболевания диагностировались на основании данных анамнеза, объективного осмотра, пикфлоуметрии, спирометрии с выполнением бронхолитического теста с помощью спирографа (*Fukuda*, Япония) и лабораторного исследования. ХОБЛ диагностировалась согласно Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2011): диагностика, лечение и профилактика ХОБЛ, диагноз БА выставлялся на основании Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, 2011) [7, 8]. Для оценки вариабельности бронхообструкции проводился стандартный бронходилатационный тест: увеличение значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 15 % свидетельствовало об обратимости бронхообструкции. Для оценки симптомов основного заболевания проводилось анкетирование с помощью валидизированных опросников: для оценки выраженности одышки — модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета *Modified British Medical Research Council* (mMRC); для оценки уровня контроля над БА — тест *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5); для оценки влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациента и статус его здоровья — тест *COPD Assessment Test* (CAT). Критерии включения в исследование — отсутствие симптомов обострения ХОБЛ и БА в течение последних 2 мес. Критериями исключения являлись наличие профессиональных заболеваний бронхолегочной системы, сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) и их осложнений, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, острых патологических состояний и обострений хронических болезней.

Активность воспалительного процесса оценивалась по состоянию клеточного (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺,

CD4⁺ / CD8⁺, CD19⁺, CD25⁺, HLA-DR) и гуморального (общего иммуноглобулина (Ig) E) звена иммунитета. Параметры клеточного иммунитета определялись методом проточной цитофлуориметрии с использованием набора BD *Multitest 6-color* TBNK (*Becton Dickinson*, США). Уровень общего IgE в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом с использованием набора фирмы "ХемаМедика" (Россия). Цитокиновый профиль оценивался по уровню про- и противовоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкина (IL)-4, интерферона (IFN)- γ , определяемых методом проточной цитометрии с помощью тест-системы фирмы *Genzyme diagnostics*, Cambridge, MA, *Duoset system* (США) на цитометре *Facsanto II* (BD *Biosciences*, США). Секретция оксипинов определялась по уровню их стабильных метаболитов — тромбоксана В2 (ТХВ2) и лейкотриена В4 (ЛТВ4). Для выделения эйкозаноидов в сыворотки крови использовались мини-колонок (*Minicolumns for Sample Preparation*, USA), количественный уровень определялся иммуноферментным методом (тест-системы *Amersham Biosciences UK*, *Biotrak EIA system*, Великобритания). Измерение проводилось в плоскодонных 96-луночных планшетах на спектрофотометре *Biotek Power Wave* (США). Полученные данные обрабатывались с использованием прикладной программы *Statistica*, версия 6,1 (серия 1203С для *Windows*). Результаты статистической обработки представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Статистическая значимость различий между группами оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с ХОБЛ ($n = 44$) 32 (72,7 %) — мужчины. Клиническая характеристика участников исследования представлена в табл. 1. Согласно критериям GOLD (2011) [1], у 27 (61,4 %) больных установлена ХОБЛ I спирометрического класса, у 17 (38,6 %) — II. Дыхательная недостаточность I и II степени установлена у 25 (56,8 %) и 8 (18,2 %) больных соответственно. Среди пациентов с ХОБЛ 28 (63,6 %) курящих. Индекс курения (ИК) у больных ХОБЛ I спирометрического класса составил 24,4 пачко-лет, II спирометрического класса — 28,6 пачко-лет.

Среди пациентов с БА ($n = 39$) 23 (59 %) — женщины. При верификации диагноза у 15 (38,5 %) пациентов установлена интермиттирующая БА, у 24 (61,5 %) — персистирующая БА легкой степени с контролируемым и частично контролируемым течением. Курение отмечено у 13 (33,3 %) участников исследования (ИК — 0,35 пачко-лет). Наличие сенсibilизации к бытовым, пищевым, пыльцевым аллергенам установлено у 32 (82 %) пациентов, наследственная отягощенность — у 9 (23,1 %). Коморбидное течение ХОБЛ и БА отмечено у 6 (50 %) мужчин и 6 (50 %) женщин. У всех пациентов этой группы установлены ХОБЛ II спирометрического класса и персистирующая БА легкой степени с частично контроли-

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Clinical and functional characteristics of participants

Показатель	Спирометрический класс ХОБЛ		БА	ХОБЛ в сочетании с БА	Контрольная группа
	I	II			
Возраст, годы	58,40 ± 2,34	62,7 ± 1,5	42,60 ± 2,38	64,30 ± 1,53	32,80 ± 8,32
Пол, муж. / жен.	19 / 8	13 / 4	16 / 23	6 / 6	6 / 14
Статус курения, курильщики / бывшие курильщики	9 / 3	14 / 2	13 / 24	2 / 10	0 / 0
ИК, пачко-лет	24,40 ± 6,78	28,60 ± 7,87	0,35 ± 0,2	16,30 ± 5,73	0
Индекс массы тела, кг / м ²	20,80 ± 1,88	21,70 ± 1,48	28,9 ± 3,24	26,90 ± 2,06	26,10 ± 2,21
Пиковая скорость выдоха, %	97,02 ± 3,43	103,45 ± 2,79	96,76 ± 8,72	82,50 ± 6,75	110,77 ± 6,11
ОФВ ₁ , % долж.	96,68 ± 3,98	87,60 ± 2,88	95,56 ± 7,62	81,72 ± 6,98	105,10 ± 3,05
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	60,22 ± 2,18	56,70 ± 2,47	74,53 ± 5,33	63,50 ± 4,48	81,56 ± 3,05
Прирост ОФВ ₁ после ингаляции бронхолитическим препаратом, %	9,80 ± 2,34	6,70 ± 2,67	16,20 ± 3,46	12,80 ± 2,76	0
Одышка по шкале mMRC, баллы	1,00 ± 0,68	6,80 ± 0,88	–	0,50 ± 0,06	0
Влияние ХОБЛ на здоровье пациента по САТ, баллы	4,40 ± 0,98	8,40 ± 1,06	–	10,30 ± 2,14	0
Уровень контроля над БА по тесту ACQ-5, баллы	–	–	0,63 ± 0,02	0,83 ± 0,06	0

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

руемым течением. Курильщиками были 2 (16,7 %) пациента (ИК – 16,3 пачко-лет). Наличие сенсibilизации к аллергенам прослеживалось у 8 (66,7 %), наследственная отягощенность – у 7 (58,3 %) больных.

Установлено, что в стадии ремиссии заболевания органов дыхания по сравнению с группой контроля сохраняются выраженные изменения в состоянии клеточного иммунитета. По результатам сравнительного анализа субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3⁺) показано, что относительное количество клеток у больных ХОБЛ достоверно выше по сравнению с контрольной группой и группой больных БА и сочетанной ХОБЛ с БА ($p_{1-2} = 0,000001$; $p_{2-3} = 0,000010$; $p_{2-4} = 0,001279$ соответственно), а также значимое увеличение абсолютного количества CD3⁺-клеток ($p_{1-2} = 0,000002$; $p_{2-3} = 0,00001$; $p_{2-4} = 0,000127$ соответственно) (табл. 2). Повышение общей популяции Т-лимфоцитов при ХОБЛ происходит за счет увеличения пула CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов. Выявлено достоверное повышение абсолютного количества CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, больными БА и сочетанной ХОБЛ с БА ($p_{2-3} = 0,000001$; $p_{2-3} = 0,00001$; $p_{2-4} = 0,0000132$ соответственно). Содержание лимфоцитов с цитотоксической функцией (CD3⁺CD8⁺) по абсолютным показателям преобладало у больных ХОБЛ по сравнению с группой контроля и больными БА ($p_{1-2} = 0,00044$; $p_{2-3} = 0,00001$ соответственно), что отразилось на повышении иммунорегуляторного индекса (CD4⁺ / CD8⁺) до значения 2,4 у. е. ($p_{2-3} = 0,008355$; $p_{2-3} = 0,00003$; $p_{2-4} = 0,0000132$ соответственно). У пациентов с ХОБЛ содержание В-лимфоцитов (CD19⁺) имело тенденцию к снижению по сравнению с группой контроля, а также наряду с изменениями в Т-клеточном звене иммунитета были установлены нарушения иммунорегуляторных субстанций – повышение в сыворотке крови уровня про-

воспалительного цитокина TNF- α до 48,51 пг / мл и IFN- γ до 78,69 пг / мл ($p_{1-2} = 0,000004$). Отмечено снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-4 до 43,95 пг / мл у пациентов с ХОБЛ по сравнению с другими группами ($p_{1-2} = 0,000034$; $p_{2-3} = 0,000001$; $p_{2-4} = 0,0000132$ соответственно). Наблюдалось повышение уровня ЛТВ4 в сыворотке крови до 18,00 пг / мл ($p_{1-2} = 0,000282$), а ТХВ2 – до 31,36 пг / мл ($p_{1-2} = 0,000004$) по сравнению с контрольной группой. Таким образом, для больных ХОБЛ характерна активация Т-клеточного звена иммунной системы, угнетение В-клеток, активный эндогенный интерферонез и высокие уровни эйкозаноидов. Полученные данные свидетельствуют о нарушениях в иммунной системе по Th1-типу иммунного ответа, формирующих персистирующее воспаление.

При анализе иммунологических показателей во всех звеньях иммунной системы больных БА выявлены нарушения различного характера (см. табл. 2).

У всех обследуемых с БА отмечено снижение CD3⁺-клеток как в относительных ($p_{1-3} = 0,00015$; $p_{2-3} = 0,00001$), так и в абсолютных показателях ($p_{2-3} = 0,00001$; $p_{3-4} = 0,00016$) по сравнению с группой пациентов с ХОБЛ и сочетанной патологией ХОБЛ + БА. Полученные результаты свидетельствуют о персистирующем воспалении в организме больных БА даже при отсутствии контакта с причинно-значимым аллергеном. Абсолютные значения пула CD3⁺CD4⁺-клеток у пациентов с БА не имели достоверных различий с контрольной группой, но таковые установлены с группами больных ХОБЛ и сочетанной патологией ($p_{2-3} = 0,00001$; $p_{3-4} = 0,000165$ соответственно). Абсолютные значения цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺) у больных БА были снижены и достоверно значимы по сравнению с группами ХОБЛ и сочетанной патологии ХОБЛ + БА ($p_{2-3} = 0,00001$; $p_{3-4} = 0,000162$ соответственно).

Таблица 2

Показатели иммунного статуса у пациентов с ХОБЛ, БА и сочетанной патологией ХОБЛ + БА

Table 2

Immune parameters in patients with COPD, asthma and COPD + asthma

Показатель	Контроль, n = 20 (1-я группа)	ХОБЛ, n = 44 (2-я группа)	БА, n = 39 (3-я группа)	БА + ХОБЛ, n = 12 (4-я группа)
Лейкоциты, г / л	5,66 (4,75–7,25)	7,90 (7,40–8,30) $p_{1-2} = 0,000005$	5,57 (5,40–5,80) $p_{2-3} = 0,00001$	6,24 (5,90–6,40) $p_{2-4} = 0,000123$
Лимфоциты, n (%)	31,09 (27,15–32,55)	29,30 (29,00–30,00)	31,92 (30,60–33,10)	36,33 (34,40–38,80) $p_{1-4} = 0,000638$ $p_{2-4} = 0,000118$ $p_{3-4} = 0,012776$
	1727,73 (1331,90–2034,50)	2313,89 (2227,40–2407,00) $p_{1-2} = 0,000133$	1776,05 (1722,60–1820,00) $p_{2-3} = 0,00001$	2269,18 (2029,60–2483,20) $p_{1-4} = 0,005927$ $p_{3-4} = 0,00016$
CD3 ⁺ , n (%)	70,62 (66,71–72,40)	84,62 (80,73–88,83) $p_{1-2} = 0,000001$	63,25 (59,18–67,06) $p_{1-3} = 0,00015$ $p_{2-3} = 0,00001$	70,46 (62,00–79,39) $p_{2-4} = 0,001279$
	1217,72 (960,13–1495,18)	1956,25 (1836,80–2010,58)	1122,72 (1088,11–1189,37)	1584,06 (1539,58–1611,29) $p_{1-4} = 0,000913$ $p_{2-4} = 0,00127$ $p_{3-4} = 0,000160$
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , n (%)	44,47 (41,42–47,31)	60,14 (58,00–61,04) $p_{1-2} = 0,000001$	40,78 (39,80–42,00) $p_{2-3} = 0,00001$	40,81 (39,32–41,41) $p_{2-4} = 0,000129$
	763,13 (634,98–960,84)	1385,75 (1334,81–1432,19)	723,47 (709,80–736,09)	926,16 (840,46–993,28) $p_{1-4} = 0,000913$ $p_{2-4} = 0,000132$ $p_{3-4} = 0,000165$
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , n (%)	24,65 (21,86–26,01)	25,22 (24,65–26,60) $p_{1-2} = 0,000001$	18,99 (18,58–19,40) $p_{1-3} = 0,000034$ $p_{2-3} = 0,00001$	27,24 (26,20–27,92) $p_{1-4} = 0,00524$ $p_{2-4} = 0,008429$ $p_{3-4} = 0,00015$
	426,83 (304,92–502,63)	582,83 (539,84–621,88) $p_{1-2} = 0,00044$	336,99 (327,71–343,53) $p_{2-3} = 0,00001$	617,56 (565,04–673,18) $p_{1-4} = 0,001686$ $p_{3-4} = 0,000162$
CD4 ⁺ / CD8 ⁺ , y. e.	2,01 (1,44–2,40)	2,40 (2,32–2,46) $p_{1-2} = 0,008355$	2,15 (2,11–2,17) $p_{2-3} = 0,00003$	1,50 (1,44–1,51) $p_{1-4} = 0,000132$ $p_{3-4} = 0,000164$
CD19 ⁺ , n (%)	12,00 (9,22–14,78)	10,31 (9,22–11,10)	20,26 (19,36–20,83) $p_{1-3} = 0,00001$ $p_{2-3} = 0,000001$	19,04 (17,69–20,650) $p_{1-4} = 0,000049$ $p_{2-4} = 0,000128$
	203,33 (159,45–258,77)	237,87 (212,94–242,70)	359,91 (340,66–385,92) $p_{1-3} = 0,000001$ $p_{2-3} = 0,000016$	433,25 (376,49–496,64) $p_{1-4} = 0,000028$ $p_{2-4} = 0,000131$
CD19 ⁺ CD56 ⁺ , n (%)	15,09 (10,95–18,27)	14,08 (13,03–15,03)	12,07 (11,00–12,68) $p_{2-3} = 0,003241$	19,05 (18,22–20,04) $p_{1-4} = 0,00168$ $p_{2-4} = 0,000173$ $p_{3-4} = 0,000163$
	257,86 (209,69–328,41)	328,75 (301,981–349,13) $p_{1-2} = 0,002692$	215,12 (189,73–220,99) $p_{2-3} = 0,000037$	432,41 (394,35–472,85) $p_{1-4} = 0,000049$ $p_{2-4} = 0,000641$ $p_{3-4} = 0,000166$
TNF- α , пг / мл	18,32 (13,49–22,11)	48,51 (46,80–50,45) $p_{1-2} = 0,000004$	40,29 (36,80–45,61) $p_{1-3} = 0,000001$ $p_{2-3} = 0,000154$	48,24 (43,78–52,84) $p_{1-4} = 0,000029$ $p_{3-4} = 0,009131$
IFN- γ , пг / мл	59,17 (54,61–63,45)	78,69 (71,33–86,07) $p_{1-2} = 0,000004$	26,99 (24,70–29,38) $p_{1-3} = 0,00001$ $p_{2-3} = 0,000001$	47,93 (46,13–49,45) $p_{1-4} = 0,000154$ $p_{2-4} = 0,000132$ $p_{3-4} = 0,000166$

IL-4, пг / мл	56,41 (53,34–59,47)	43,95 (41,58–47,09)	90,42 (84,25–94,25)	81,70 (74,55–87,35)
		$p_{1-2} = 0,000034$	$p_{1-3} = 0,00001$ $p_{2-3} = 0,000001$	$p_{1-4} = 0,000029$ $p_{2-4} = 0,000132$
IgE, пг / мл	184,75 (160,00–215,00)	200,04 (159,50–233,20)	515,92 (437,00–581,00)	569,25 (499,40–619,30)
			$p_{1-3} = 0,000001$ $p_{2-3} = 0,00001$	$p_{1-4} = 0,000029$ $p_{2-4} = 0,000132$
ЛТВ4, пг / мл	10,35 (8,00–12,50)	18,00 (14,00–18,00)	50,53 (37,00–56,00)	86,75 (84,00–89,00)
		$p_{1-2} = 0,000282$	$p_{1-3} = 0,000017$ $p_{2-3} = 0,001055$	$p_{1-4} = 0,000029$ $p_{2-4} = 0,000132$ $p_{3-4} = 0,002085$
ТХВ2, пг / мл	15,87 (15,00–17,50)	31,36 (31,00–32,00)	34,77 (34,00–36,00)	22,00 (19,00–24,50)
		$p_{1-2} = 0,000004$	$p_{1-3} = 0,000001$ $p_{2-3} = 0,000682$	$p_{1-4} = 0,000090$ $p_{2-4} = 0,000132$ $p_{3-4} = 0,000509$

Иммунорегуляторный индекс ($CD4^+ / CD8^+$) у пациентов с БА не превышал 2,15 у. е. Содержание В-лимфоцитов ($CD19^+$) у больных БА было повышено по сравнению с группами контроля ($p_{1-3} = 0,000010$) и ХОБЛ ($p_{2-3} = 0,000001$), что свидетельствует об активации гуморального звена иммунной системы, которое поддерживается высокой экспрессией IgE ($p_{1-3} = 0,000001$; $p_{2-3} = 0,00001$ соответственно) и характеризует наличие аллергического воспаления.

При исследовании цитокинового профиля у больных БА выявлены высокие значения $TNF-\alpha$ до 40,29 пг / мл ($p_{1-3} = 0,000001$; $p_{2-3} = 0,000154$; $p_{3-4} = 0,009131$ соответственно) и IL-4 до 90,42 пг / мл ($p_{1-3} = 0,000010$; $p_{2-3} = 0,000001$ соответственно) и низкий уровень $IFN-\gamma$ до 26,99 пг / мл ($p_{1-3} = 0,000010$; $p_{2-3} = 0,000001$; $p_{3-4} = 0,000166$ соответственно). Отмечалось повышение значений ЛТВ4 в сыворотке крови до 50,53 пг / мл ($p_{1-3} = 0,000017$; $p_{2-3} = 0,001055$ соответственно) и ТХВ2 – до 34,77 пг / мл ($p_{1-3} = 0,000001$; $p_{2-3} = 0,000682$; $p_{3-4} = 0,000509$ соответственно).

У пациентов с БА в стадии клинической ремиссии наблюдалось угнетение Т-клеточного звена иммунитета и продукции $IFN-\gamma$, повышение вазоактивных медиаторов – эйкозаноидов (ЛТВ4, ТХВ2) и цитокинов ($TNF-\alpha$, IL-4), свидетельствующих о сохранении воспалительного процесса за счет активации Th2-типа иммунного ответа.

При обследовании иммунологических показателей у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ + БА выявлен незначительный лимфоцитоз ($p_{1-4} = 0,000638$; $p_{2-4} = 0,000118$; $p_{3-4} = 0,012776$ соответственно); повышение абсолютных значений Т-хелперов ($p_{1-4} = 0,000913$; $p_{3-4} = 0,000165$ соответственно) и содержание цитотоксических Т-лимфоцитов как относительное ($p_{1-4} = 0,005240$; $p_{2-4} = 0,008429$; $p_{3-4} = 0,000150$ соответственно), так и абсолютное ($p_{1-4} = 0,001686$; $p_{3-4} = 0,000162$ соответственно), а также повышенное содержание относительных ($p_{1-4} = 0,000049$; $p_{2-4} = 0,000128$ соответственно) и абсолютных ($p_{1-4} = 0,000028$; $p_{2-4} = 0,000131$ соответственно) значений В-лимфоцитов на фоне высоких значений общего IgE ($p_{1-4} = 0,000029$; $p_{2-4} = 0,00012$ соответственно). Наряду с изменениями клеточного звена иммунитета у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ + БА были установлены нарушения

цитокинового профиля, о чем свидетельствовало повышенное содержание в сыворотке крови $TNF-\alpha$ ($p_{1-4} = 0,000029$; $p_{3-4} = 0,009131$ соответственно), IL-4 ($p_{1-4} = 0,000029$; $p_{3-4} = 0,009132$ соответственно) и умеренное угнетение продукции $IFN-\gamma$ ($p_{1-4} = 0,000154$; $p_{2-4} = 0,000132$ соответственно). Содержание ЛТВ4 в сыворотке крови у больных с сочетанной патологией ХОБЛ + БА имело максимальные значения до 86,75 пг / мл ($p_{1-4} = 0,000029$; $p_{2-4} = 0,000132$; $p_{3-4} = 0,002085$ соответственно), а ТХВ2 было выше, чем в контрольной группе ($p_{1-4} = 0,000090$), но значительно ниже, чем у больных ХОБЛ ($p_{2-4} = 0,000132$) и БА ($p_{3-4} = 0,000509$).

Таким образом, для сочетанной патологии характерна повышенная активность Т- и В-клеточного звена иммунной системы, высокое содержание про- и противовоспалительных цитокинов, а также повышенный уровень ЛТВ4.

Заключение

По результатам клинко-иммунологического исследования показано, что в основе коморбидного течения ХОБЛ и БА лежит дальнейшее усиление процесса воспаления, присутствующего и в стабильном состоянии. У больных с сочетанной патологией при практически неизменном уровне общей популяции $CD3^+$ отмечается снижение уровня клеток с Т-хелперной активностью и компенсаторное увеличение содержания цитотоксических Т-лимфоцитов, что приводит к резкому дисбалансу клеточного звена иммунной системы и снижению иммунорегуляторного индекса до 1,5 у. е. Увеличение уровня В-лимфоцитов свидетельствует об активации гуморального звена иммунной системы при аллергическом воспалении. При сравнении показателей $CD19^+CD56^+$ -клеток выявлены их низкие значения у пациентов с БА и высокие – у больных с сочетанной патологией, что указывает на весомую роль НК-клеток в патогенезе ХОБЛ и при формировании механизмов поддержания хронического воспаления при БА. Высокий уровень содержания эйкозаноидов в сыворотке крови, низкая продукция цитокинов Th1-типа ($IFN-\gamma$) и высокий синтез оппозиционного IL-4, сопоставимые с повышенной продукцией IgE, свидетельствуют

об активном включении механизмов переключения на Th2-хелперы.

Таким образом, воспалительные процессы развиваются по 1-му и 2-му типам иммунного ответа с привлечением реактинов, цитокинов, эйкозаноидов и превращаются в основную движущую силу патологического процесса при сочетании ХОБЛ и БА. Возможно, данный факт обусловлен запуском феномена системного повреждения, генерализацией базисных механизмов воспаления и потерей этими механизмами своей протективной роли (локализация факторов повреждения) [5]. Требуется более тщательная диагностическая тактика, а также расширение иммунологических методов обследования в группе пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и БА.

Литература

1. Калинина Е.П., Лобанова Е.Г. Особенности цитокинового профиля у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинская иммунология*. 2012; 14 (6): 501–506.
2. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме. *Пульмонология*. 2010; 4: 96–102.
3. Антонович Ж.В., Царев В.П., Гончарова Н.В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012; 4: 35–44.
4. Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э. и др. Субпопуляции Т-регуляторных клеток при бронхиальной астме и гетерогенных фенотипах хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 1: 48–54.
5. Калинина Е.П., Лобанова Е.Г. Диагностический критерий прогрессирования хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень СО РАМН*. 2010; 1 (141): 5–8.
6. Barnes P.J. Mechanisms in COPD: Differences from asthma. *Chest*. 2000; 117: 10–14.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 года). Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: *Российское респираторное общество*; 2012.
6. Barnes P.J. Mechanisms in COPD: Differences from asthma. *Chest*. 2000; 117: 10–14.
7. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2011. Translated from English. Belevskiy A.S., ed. Moscow: *Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo*; 2012 (in Russian).

Received September 03, 2014

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

Информация об авторах

Лобанова Елена Григорьевна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 2-788-201; e-mail: isachenko1@yandex.ru
Калинина Елена Петровна – д. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 2-788-201; e-mail: kalinina72@yandex.ru
Кнышова Вера Васильевна – к. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокского филиала ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 2-788-201; e-mail: veramix@mail.ru
Антонюк Марина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 2-788-201; e-mail: antonyukm@mail.ru
Гельцер Борис Израйлевич – д. м. н., профессор, советник ректора и руководитель научно-образовательного клинического центра ФГБОУ "Владивостокский государственный университет экономики и сервиса"; тел.: (423) 240-42-28; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru
Денисенко Юлия Константиновна – д. б. н., зав. лабораторией биомедицинских исследований Владивостокского филиала ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 2-788-201; e-mail: karaman@inbox.ru
Гвозденко Татьяна Александровна – д. м. н., директор Владивостокского филиала ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 2-788-201; e-mail: vfdnz@mail.ru

Author information

Lobanova Elena Grigor'evna, PhD, Researcher of Laboratory of Biomedical Investigations, Vladivostok branch of Federal State Budget institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 2-788-201; e-mail: isachenko1@yandex.ru
Kalinina Elena Petrovna, MD, Senior Researcher of Rehabilitation Laboratory, Vladivostok branch of Federal State Budget institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 2-788-201; e-mail: kalinina72@yandex.ru
Knyshova Vera Vasil'evna, PhD, Senior Researcher of Rehabilitation Laboratory, Vladivostok branch of Federal State Budget institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 2-788-201; e-mail: veramix@mail.ru
Antonyuk Marina Vladimirovna, MD, Professor, Head of Rehabilitation Laboratory, Vladivostok branch of Federal State Budget institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 2-788-201; e-mail: antonyukm@mail.ru
Geltser Boris Izraylevich, MD, Professor, Rector Adviser, Chief of Scientific and Educational Clinical Center, Federal State Budget Educational Institution "Vladivostok State University of Economics and Service"; tel.: (423) 240-42-28; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru
Denisenko Yuliya Konstantinovna, MD in Biology, Head of Laboratory of Biomedical Investigations, Vladivostok branch of Federal State Budget institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 2-788-201; e-mail: karaman@inbox.ru
Gvozdenko Tat'yana Aleksandrovna, MD, Director of Vladivostok branch of Federal State Budget institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 2-788-201; e-mail: vfdnz@mail.ru

Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии

А.Г.Чучалин¹, З.Р.Айсанов¹, С.Ю.Чикина¹, А.В.Черняк¹, Е.Н.Калманова²

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

2 – ГБУЗ "Городская клиническая больница № 57" Департамента здравоохранения г. Москвы; 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Резюме

Данные Рекомендации посвящены основному методу исследования легочной функции — спирометрии. Спирометрия представляет собой неинвазивный метод измерения воздушных потоков и объемов как функции времени с использованием форсированных маневров. Данные Рекомендации разработаны на основе международных документов по стандартизации спирометрии и интерпретации ее результатов с учетом комментариев врачей первичного звена и участковых терапевтов относительно доступности изложения и оценки их важности как рабочего инструмента для повседневной практики. Спирометрия используется для диагностики, мониторинга состояния больных, экспертной оценки нетрудоспособности, в эпидемиологических и клинических исследованиях. Спирометрическое исследование проводится как при спокойном, так и при форсированном дыхании. Все спирометры должны удовлетворять минимальным техническим требованиям и ежедневно калиброваться. Рассматриваются основные спирометрические показатели и их изменения при обструктивных, рестриктивных и смешанных вентиляционных нарушениях, а также методика выполнения и расчет результатов бронхо-дилатационного теста.

Ключевые слова: спирометрия, клинические рекомендации, стандартизация, интерпретация.

Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry

A.G.Chuchalin¹, Z.R.Aysanov¹, S.Yu.Chikina¹, A.V.Chernyak¹, E.N.Kalmanova²

1 – Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia;

2 – State Institution "City Clinical Hospital N57", Moscow Healthcare Department: 32, 11th Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia

Summary

This guidelines are focused on the principal method of lung function examination which is spirometry. Spirometry is a non-invasive method for measuring airflow and air volumes as a function of time using forced maneuvers. This guidelines are based on international documents on spirometry standardization and interpretation and considered opinions of primary care physicians and general practitioners about comprehension and importance of these guidelines as an everyday practical tool. Spirometry is widely used for diagnosis, monitoring, expertise of invalidity, in epidemiological surveys and clinical trials. Spirometry could be performed under tidal breathing or forced maneuvers. All spirometers should fit minimal technical requirements and should be calibrated daily. Main spirometric parameters and their changes in patients with obstructive, restrictive or mixed ventilation disorders have been reviewed in the guidelines. Bronchodilator test has also been described.

Key words: spirometry, guidelines, standardization, interpretation.

Методология

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Оценка качества и силы доказательств

Международные критерии, которые используются для оценки качества и силы доказательств, положенных в основу данных Рекомендаций и неприменимых к отдельным методам исследования, не применялись.

Описание разработки и валидации Рекомендаций

Настоящие Рекомендации были разработаны на основе международных документов по стандартизации спирометрии и интерпретации ее результатов.

В предварительной версии Рекомендации были рецензированы независимыми экспертами, проком-

ментированными прежде всего доступность данных Рекомендаций для понимания практическими врачами.

Получены комментарии врачей первичного звена и участковых терапевтов относительно доступности изложения и оценки важности Рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Обсуждался каждый пункт, регистрировались все изменения, внесенные в Рекомендации. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте Российского респираторного общества, для того чтобы специалисты,

не принимавшие участие в Конгрессе, получили возможность участвовать в обсуждении и совершенствовании Рекомендаций.

Проект Рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, прокомментировавшими прежде всего доступность изложения и точность фактического материала, лежащего в основе Рекомендаций.

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.

Определение

Спирометрия представляет собой неинвазивный метод измерения воздушных потоков и объемов как функции времени с использованием форсированных маневров [1].

Показания к проведению спирометрии [2]

Диагностика:

- установление причины респираторных жалоб больного, клинических симптомов либо отклонений в лабораторных показателях;
- оценка влияния болезни на легочную функцию;
- скрининг популяций людей с высоким риском легочных заболеваний;
- предоперационная оценка риска;
- оценка прогноза заболевания;
- оценка функционального состояния перед участием пациента в программах с физическими нагрузками высокого уровня.

Наблюдение:

- оценка эффективности лечебных мероприятий;
- мониторинг течения заболевания с нарушением легочной функции;
- наблюдение популяций лиц, подвергающихся воздействию неблагоприятных факторов;
- мониторинг побочных эффектов лекарств с известной способностью вызывать повреждение легких.

Экспертная оценка нетрудоспособности:

- обследование больного перед началом реабилитации;
- оценка рисков как части экспертной оценки нетрудоспособности;
- экспертная оценка состояния здоровья по другим юридическим поводам.

Общественное здоровье:

- эпидемиологические исследования;
- расчет должных значений спирометрических показателей;
- клинические исследования.

Противопоказания

Абсолютные противопоказания для проведения спирометрии отсутствуют, однако маневр форсированного выдоха следует выполнять с осторожностью:

- у больных с развившимся пневмотораксом и в течение 2 нед. после его разрешения [3];
- в первые 2 нед. после развития инфаркта миокарда, после офтальмологических и полостных операций [3];
- при выраженном продолжающемся кровохарканье [3];
- при тяжелой бронхиальной астме (БА) [3].

Технические условия

Все спирометры должны удовлетворять минимальным достаточным для повседневной клинической практики техническим требованиям, соблюдение которых необходимо для точности измерений и минимизации вариабельности результатов. В отдельных ситуациях, например, в некоторых клинических исследованиях, объем технических требований может быть увеличен.

С помощью спирометра оценивается объем воздуха в течение ≥ 15 с и измеряются объемы ≥ 8 л с точностью как минимум $\pm 3\%$ или $\pm 0,05$ л, а воздушные потоки — от 0 до 14 л / с [2]. Для оптимального контроля качества измерений спирометр должен быть оснащен дисплеем, на котором отражаются кривые "поток—объем" или "объем—время" (для визуальной оценки каждого выполненного маневра перед началом следующего). Для оценки воспроизводимости повторных маневров в течение 1 исследования желательно, чтобы в данном исследовании все кривые на дисплее накладывались друг на друга.

Калибровка спирометра

Все спирометрические параметры измеряются при условиях окружающей среды ATPS (*Ambient Temperature Pressure Saturated* — лабораторные условия); условия измерения: температура ($T_{\text{атм.}}$) и давление ($P_{\text{атм.}}$) окружающей среды при полном насыщении водяным паром ($P_{\text{H}_2\text{O}}$ = давление насыщенного пара при $T_{\text{атм.}}$). Полученные данные преобразуются в условия измерения BTPS (*Body Temperature Pressure Saturated* — условия организма): температура тела ($37^\circ\text{C} = 310^\circ\text{K}$), окружающее давление ($P_{\text{атм.}}$) и полное насыщение водяным паром ($P_{\text{H}_2\text{O}} = 6,3$ кПа) [2]. При калибровке спирометра вносятся соответствующие поправки.

Как правило, все спирометры рассчитаны на работу при температуре окружающего воздуха $\geq 17^\circ\text{C}$ и при снижении температуры результаты измерений могут искажаться. Если спирометр рассчитан на работу при более низких температурах, это должно быть указано в инструкции производителя [2].

Перед началом работы необходимо калибровать спирометр (табл. 1) — это неотъемлемая часть международных требований качественной лабораторной практики.

Таблица 1
Варианты и периодичность калибровки спирометра [2]
Table 1
Modes and timing of spirometer calibration [2]

Параметр	Минимальная периодичность	Действие
Объем	Ежедневно	Калибровка 3-литровым калибровочным шприцем
Утечка воздуха	Ежедневно	Постоянное давление 3 см вод. ст. (0,3 кПа) в течение 1 мин
Линейность	Еженедельно	Тестирование как минимум при 3 разных диапазонах потока
Время	1 раз в 3 мес.	Проверка механического счетчика времени с помощью секундомера
Программное обеспечение	Обновление версии	Регистрация данных инсталляции и выполнение теста у "известного пациента"

Калибровка – это процедура, во время которой устанавливается взаимосвязь между параметрами потоков и объемов, рассчитанными сенсором, и реальными величинами. Помимо этого существует процедура проверки калибровки, во время которой исследователь удостоверяется, что спирометр по-прежнему находится в пределах калибровки ($\pm 3\%$ параметров калибровки) [2]. Если спирометр не соответствует параметрам калибровки, калибровка выполняется заново. Проверка калибровки проводится ежедневно или чаще, если это оговорено в инструкции от производителя.

Объем шприца, используемого для калибровки объема, должен составлять 3 л и иметь точность ± 15 мл, или $\pm 0,5\%$ всего диапазона измерений [2]. Калибровка самого шприца проводится с периодичностью, указанной в инструкции производителя. Время от времени (ежемесячно) шприцы проверяются на утечку воздуха; для этого производится попытка опорожнения шприца при закрытом выходном отверстии. Внеплановые калибровки шприца проводятся при его повреждении.

Калибровочный шприц должен храниться в помещении при тех же температуре и влажности воздуха, что и в помещении, где проводится спирометрия. Хранится калибровочный шприц рядом со спирометром, но вне доступа прямых солнечных лучей и вдали от источников тепла.

Калибровка объема выполняется не реже 1 раза в день однократным введением в спирометр 3 л воздуха из калибровочного шприца [2]. Благодаря ежедневной калибровке выявляются нарушения точности измерений в пределах 1 дня. В особых ситуациях (при скрининге больших популяций, быстром изменении температуры воздуха и т. д.) требуется более частая калибровка.

Спирометры для измерения потока и объема должны ежедневно проверяться на предмет утечки воздуха. Для обнаружения утечки создается постоянное положительное давление ≥ 3 см вод. ст. (0,3 кПа) на выходе спирометра (желательно с учетом загубника). При наличии утечки объем через 1 мин снизится на > 30 мл [2].

Спирометры для измерения объема не реже 1 раза в 3 мес. следует калибровать пошагово на протяжении всего измеряемого диапазона с помощью калибровочного шприца или другого эквивалентно-

го стандартного объема. Измеренный объем должен отличаться от должного на $\pm 3,5\%$ (≤ 65 мл) [2].

Спирометры для измерения потока должны калиброваться ежедневно с помощью 3-литрового шприца, который опорожняется как минимум трижды с целью получения нескольких потоков между 0,5 и 12 л / с. Объем воздуха при каждом потоке должен соответствовать требованиям точности на $\pm 3,5\%$ [2].

Методика исследования

Объем легких измеряется 2 способами:

- непосредственно измеряются объем вдыхаемого или выдыхаемого воздуха и время. Строится график зависимости объема легких от времени – кривая "объем–время" (спирограмма) (рис. 1А);
- измеряются показатели потока и времени, а объем рассчитывается путем умножения полученных значений. Строится график зависимости объемной скорости потока от объема легких – кривая "поток–объем" (см. рис. 1В).

Таким образом, обе кривые отражают одинаковые параметры: интегральное выражение скорости воздушного потока (СВП) дает объем, который, в свою очередь, можно представить как функцию времени. И наоборот, объем выдыхаемого воздуха дифференцируется относительно времени с целью определения скорости потока. Представление результатов спирометрии в виде кривой "поток–объем" является простым для интерпретации и наиболее информативным.

Спирометрическое исследование проводится при спокойном и форсированном дыхании.

При *спокойном дыхании* оценивается паттерн дыхания, определяется жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и ее составляющие – резервный объем выдоха ($RO_{\text{вд.}}$) и емкость вдоха ($E_{\text{вд.}}$). ЖЕЛ (максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть или выдохнуть) – основной показатель, получаемый при спирометрии на фоне спокойного дыхания. Измерение ЖЕЛ может быть проведено одним из способов [4]:

- ЖЕЛ вдоха ($ЖЕЛ_{\text{вд.}}$): измерение производится у пациента в расслабленном состоянии без излишней спешки, но в то же время и без умышленного его сдерживания. После полного выдоха делается максимально глубокий вдох;

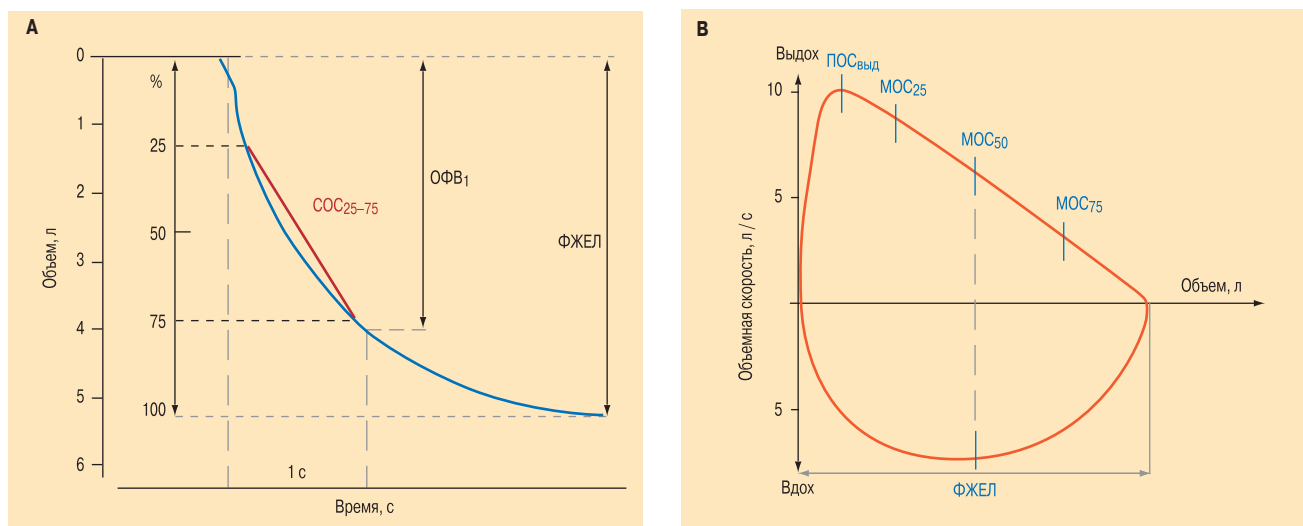


Рис. 1. А — спирограмма форсированного выдоха; В — нормальная петля "поток—объем", полученная при максимальных вдохе и выдохе. Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС₂₅₋₇₅ — средняя скорость форсированного экспираторного потока на уровне 25–75 % ФЖЕЛ; ПОС_{выд} — пиковая объемная скорость выдоха, равная 10,3 л / с; МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ — максимальные объемные скорости, когда пациент выдохнул 25, 50 и 75 % объема ФЖЕЛ, равные 8,8, 6,3 и 3,1 л / с соответственно; МОС_{50вд} — максимальная объемная скорость, когда пациент вдохнул 50 % ФЖЕЛ, равная 7,5 л / с (обычно МОС_{50вд} > МОС_{50выд} в 1,5 раза).

Fig. 1. Forced spirometry: А — normal volume-time curve; В — maximal inspiratory and expiratory flow rate

Notes: FVC, forced vital capacity of the lungs; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; MMEF₂₅₋₇₅, the mean forced expiratory flow between 25% and 75% of the FVC; PEF, peak expiratory flow rate equal to 10.3 L/s; MEF₂₅, MEF₅₀ and MEF₇₅, peak expiratory flows at 25%, 50% and 75% of FVC, respectively, equal to 8.8; 6.3 and 3.1 L/s, respectively; MIF₅₀, maximal inspiratory flow at 50% FVC equal to 7.5 L/s. Typically, MIF₅₀ is 1.5-fold higher.

- ЖЕЛ выдоха (ЖЕЛ_{выд}): измерение производится аналогично описанному, из состояния максимально глубокого вдоха до полного выдоха;
- двустадийная ЖЕЛ: ЖЕЛ определяется в 2 этапа как сумма Е_{вд} и РО_{выд}.

Для определения ЖЕЛ рекомендуется измерять ЖЕЛ_{вд}; если это невозможно, то в качестве альтернативы может быть использован показатель ЖЕЛ_{выд}. Двустадийная ЖЕЛ не рекомендуется для рутинного использования, однако ее определение иногда может быть полезно при обследовании пациентов с тяжелой одышкой.

С помощью маневра *форсированного выдоха* измеряются форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) и показатели объемной СВП.

Измерение ФЖЕЛ проводится различными способами (максимальный вдох делается после спокойного или полного выдоха, пауза перед форсированным выдохом делается или не делается). Предшествующий маневру ФЖЕЛ вдох оказывает существенное влияние на экспираторные скоростные показатели, поэтому для получения максимальных результатов исследования рекомендуется после спокойного выдоха делать максимально глубокий вдох и сразу же после этого без паузы выдохнуть весь воздух с максимальным усилием. Пауза на высоте вдоха может вызвать "стрессовое расслабление" со снижением эластической тяги и увеличением растяжимости дыхательных путей, что ведет к уменьшению скорости выдоха [4].

Маневр ФЖЕЛ можно разделить на 3 этапа: максимальный вдох, форсированный выдох и продолжение выдоха до конца исследования [2]. Исследователю рекомендуется сначала продемонстрировать пациенту правильное выполнение маневра.

Все исследования легочной функции выполняются при использовании носового зажима либо при зажатии ноздрей пальцами, загубник спирометра следует плотно обхватить губами и зубами. После максимально глубокого вдоха (от уровня функциональной остаточной емкости) пациент должен сделать мощный выдох с максимальным усилием, продолжая его до полного опорожнения легких. Во время выполнения маневра рекомендуется словами и жестами поощрять пациента делать максимально мощный выдох и продолжать его максимально долго. В то же время следует внимательно наблюдать за пациентом во избежание нежелательных явлений, связанных с резким и глубоким выдохом (например, синкопального состояния). Одновременно необходимо следить за графическим отражением результатов теста на дисплее спирометра и визуально оценивать качество маневра. Если пациент жалуется на головокружение или другое ухудшение самочувствия, следует сделать паузу до исчезновения нежелательных явлений или прекратить исследование. При уменьшении усилия при форсированном выдохе завышаются спирометрические показатели и неправильно интерпретируются результаты исследования [2].

Подготовка к спирометрии

Перед началом исследования рекомендуется:

- проверить калибровку спирометра;
- задать пациенту вопросы о недавнем курении перед исследованием, имеющихся заболеваниях, использовании лекарственных препаратов, которые могут повлиять на результаты;
- измерить рост и массу тела больного;
- внести данные о пациенте в спирометр;

- правильно усадить обследуемого перед спирометром: с прямой спиной и слегка приподнятой головой. Спирометрию рекомендуется выполнять в положении больного сидя в неподвижном кресле с подлокотниками. Если при особых обстоятельствах требуется проведение исследования в положении пациента стоя или каком-либо другом, это должно быть отражено в протоколе исследования;
- объяснить и показать больному, как правильно выполнить дыхательный маневр;
- при наличии у пациента съемных зубных протезов не рекомендуется снимать их перед исследованием, чтобы не нарушать геометрию ротовой полости. Однако иногда плохо установленные протезы не позволяют герметично обхватывать загубник и становятся причиной утечки воздуха; в этой ситуации рекомендуется повторить дыхательный маневр после снятия протезов [2].

Курение должно быть исключено как минимум за 1 ч, употребление алкоголя — за 4 ч, значительные физические нагрузки — за 30 мин до исследования. Одежда не должна стягивать грудную клетку и живот обследуемого. В течение 2 ч перед исследованием не рекомендуется обильный прием пищи [3].

Критерии качества спирометрии

Начало исследования. Начало теста (нулевая точка, от которой начинается измерение всех временных параметров спирометрии) определяется методом обратной экстраполяции, согласно которому, нулевая точка — это точка пересечения касательной линии с кривой "объем—время" до горизонтальной оси (рис. 2). Объем экстраполяции не должен превышать 5 % ФЖЕЛ, или 0,15 л [2]. Увеличение объема экстраполяции происходит при медленном начале маневра форсированного выдоха.

Завершение исследования. Для оценки достаточно го экспираторного усилия пациента и определения

момента завершения теста рекомендуется использовать 2 критерия:

- обследуемый не может продолжать выдох. Несмотря на активную словесную стимуляцию продолжать выдох как можно дольше пациент может прекратить дыхательный маневр в любой момент, особенно при появлении дискомфортных ощущений;
- объем на кривой "объем—время" перестает меняться ($< 0,025$ л за ≥ 1 с) (кривая достигает плато), при этом длительность выдоха у детей 5–10 лет составляет ≥ 3 с, а у детей старше 10 лет и взрослых — ≥ 6 с. У пожилых пациентов с выраженной бронхиальной обструкцией для достижения плато нередко требуется > 6 с, однако даже в этой ситуации не рекомендуется продолжать выдох больше 15 с. С другой стороны, плато может быть достигнуто слишком рано даже при продолжительности форсированного выдоха > 6 с, если пациент перекрывает дыхательные пути надгортанником [2].

При несоблюдении критериев завершения теста полученные результаты не могут расцениваться как приемлемые. В то же время раннее завершение теста не является поводом для полного исключения результатов данного маневра из анализа; показатель ОФВ₁, полученный в маневре с ранним завершением выдоха, вполне приемлем.

Кашель не должен прерывать дыхательный маневр. Кашель в 1-ю секунду форсированного выдоха влияет на величину ОФВ₁.

Утечка воздуха из ротовой полости. При неполном прилегании губ к загубнику возникает утечка воздуха из ротовой полости, в результате спирометрические показатели занижаются. Некоторым больным со слабостью мышц, перенесшим мозговой инсульт, или пациентам пожилого возраста трудно поддерживать герметичный обхват загубника губами в течение всего исследования; в таких ситуациях рекомендуется дополнительная фиксация губ вокруг загубника пальцами рук. Иногда причиной утечки могут быть съемные зубные протезы; в этом случае рекомендуется проводить исследование со снятыми протезами.

Обструкция загубника языком возникает, если язык попадает перед загубником.

Для получения воспроизводимых результатов необходимо получить ≥ 3 технически удовлетворительных маневра, соответствующих перечисленным критериям приемлемости (рис. 3).

Воспроизводимость дыхательных маневров. Помимо технической приемлемости каждого маневра, оценивается степень вариабельности между ними (воспроизводимость). В критерии воспроизводимости включается разница между 2 наибольшими [2]:

- ФЖЕЛ ≤ 150 мл;
- ОФВ₁ ≤ 150 мл;

Если абсолютные значения ФЖЕЛ не превышают 1 л, допустимая разница между маневрами должна составлять ≤ 100 мл.

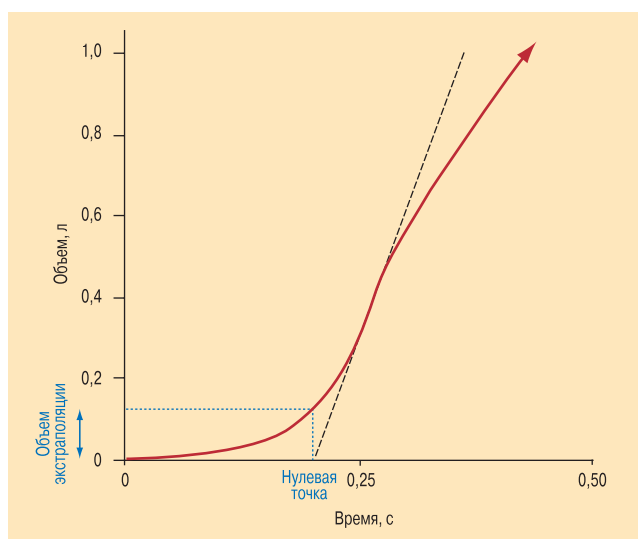


Рис. 2. Расчет объема обратной экстраполяции (V_{00}) = 146 мл при ФЖЕЛ 3 л (V_{00} = 4,9 %)

Fig. 2. Calculation of back extrapolation volume which is equal to 146 mL; if FVC is 3 L back extrapolation volume is 4.9 %

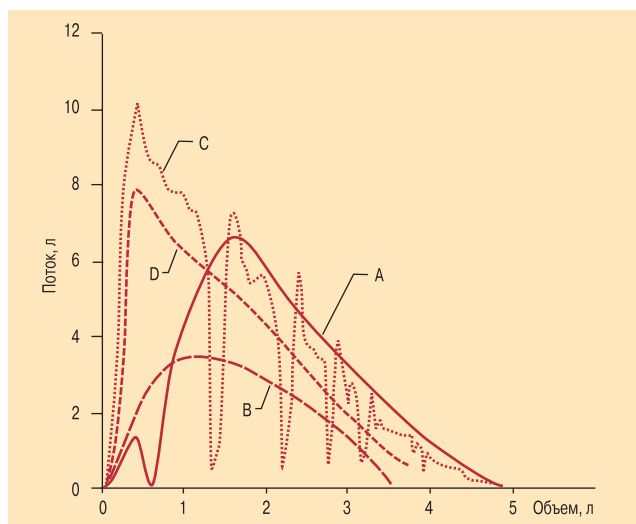


Рис. 3. Наиболее частые ошибки при выполнении маневра форсированного выдоха: А — медленное начало; В — недостаточное усилие; С — кашель; D — раннее завершение выдоха [5]

Fig. 3. Most frequent inaccuracies during forces expiratory maneuver: A — slow start of the expiration; B — inappropriate effort; C — cough; D — early quitting the expiration [5]

Если разница между выполненными технически приемлемыми маневрами не соответствует этим критериям, рекомендуется провести дополнительные маневры, однако нежелательно выполнять за 1 исследование > 8 маневров. Иногда между маневрами пациенту следует дать отдохнуть в течение нескольких минут.

Показатели спирометрии

С помощью маневра форсированного выдоха измеряются показатели ФЖЕЛ и объемной СВП (ОФВ₁; отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ; максимальная усредненная объемная скорость — СОС_{25–75}; МОС_{25–75}; ПОС_{выд.}) [4].

ФЖЕЛ

ФЖЕЛ — максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимально глубокого вдоха. ФЖЕЛ снижается при многих видах патологии, а повышается только в одном случае — при акромегалии. При этом заболевании все остальные легочные параметры остаются нормальными.

Причины снижения ФЖЕЛ:

- патология легочной ткани (резекция легких, ателектаз); состояния, при которых уменьшается растяжимость легочной ткани (фиброз, застойная сердечная недостаточность). При обструктивных легочных заболеваниях ФЖЕЛ также снижается за счет замедления опорожнения легких;
- патология плевры и плевральных полостей (утолщение плевры, плевральный выпот, опухоли плевры с распространением на легочную ткань);
- уменьшение размеров грудной клетки. Легкие не могут расправляться и спадаться в полной мере, если движения грудной стенки (в т. ч. брюшного компонента) ограничены;
- нарушение нормальной работы дыхательных мышц, в первую очередь диафрагмы, межребер-

ных мышц и мышц брюшной стенки, которые обеспечивают расправление и опустошение легких.

Таким образом, установление причины снижения ФЖЕЛ в каждом конкретном случае трудности не представляет.

Следует помнить, что ФЖЕЛ — это максимальная форсированная экспираторная ЖЕЛ. У пациентов с обструктивными заболеваниями легких ФЖЕЛ может быть существенно меньше, чем ЖЕЛ, измеренная при спокойном дыхании.

При тяжелых обструктивных заболеваниях легких время выдоха может превышать 15–20 с, а экспираторный поток в конце маневра может быть настолько мал, что с трудом воспринимается с помощью спирометра. Выполнение длительного форсированного выдоха может быть затруднительным и вызывать неприятные ощущения у пациента. Во избежание этих явлений вместо ФЖЕЛ в последнее время используется показатель объема воздуха, выдыхаемого за 6 с (ОФВ₆). У здоровых лиц ОФВ₆ не намного меньше ФЖЕЛ. Кроме того, ОФВ₆ лучше воспроизводится, чем ФЖЕЛ. Показатель отношения ОФВ₁ / ОФВ₆ отражает степень ограничения воздушного экспираторного потока и позволяет прогнозировать снижение ОФВ₁ у курильщиков. В отличие от маневра ФЖЕЛ, при более коротком маневре ОФВ₆, не требующем достижения плато на кривой "объем–время", снижается риск развития синкопальных состояний у тяжелых больных во время исследования. Кроме того, уменьшается утомляемость как пациента, так и медицинского персонала. Вместе с тем должные величины ОФВ₆ разработаны не в полной мере, поэтому рекомендуется оперировать традиционным показателем ФЖЕЛ.

ОФВ₁

Из всех показателей наиболее важным является максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть за 1-ю секунду маневра ФЖЕЛ — ОФВ₁. Он относительно независим от усилия, приложенного во время маневра выдоха, и отражает свойства легких и дыхательных путей. ОФВ₁ — наиболее воспроизводимый, часто используемый и самый информативный показатель спирометрии.

При снижении СВП, например, при эмфиземе, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), БА, муковисцидозе ОФВ₁ снижается соответственно тяжести обструкции. ФЖЕЛ при этом также уменьшается, но, как правило, в меньшей степени. При рестриктивных нарушениях (ограничении расправления легких), например при легочном фиброзе, ОФВ₁ также снижается. Как различить, что явилось причиной снижения ОФВ₁ — рестрикция или обструкция? Для ответа на этот вопрос вычисляется показатель соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ.

Соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ

Важным спирометрическим показателем является отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ (%) — модификация индекса Тиффно (ОФВ₁ / ЖЕЛ_{вд.}, где ЖЕЛ_{вд.} — макси-

мальный объем воздуха, который можно вдохнуть после полного спокойного выдоха). $ОФВ_1$ представляет собой достаточно постоянную долю ФЖЕЛ, независимо от размера легких. У здорового человека это соотношение составляет 75–85 %, но с возрастом скорость выдоха снижается в большей степени, чем объем легких, и показатель отношения несколько уменьшается. У детей, наоборот, скорость воздушного потока высокая, поэтому показатель отношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ у них, как правило, выше, и составляет ≥ 90 %. При обструктивных нарушениях показатель отношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ снижается, поскольку $ОФВ_1$ снижается соответственно тяжести обструкции. ФЖЕЛ при этом также уменьшается, но, как правило, в меньшей степени. При легочной рестрикции без обструктивных изменений $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ снижаются пропорционально, следовательно, их соотношение будет в пределах нормальных величин или немного выше. Таким образом, при необходимости дифференцирования обструктивных и рестриктивных нарушений оценивается соотношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$.

Другие показатели максимального экспираторного потока

$СОС_{25-75}$ — средняя объемная скорость в средней части форсированного экспираторного маневра между 25 и 75 % ФЖЕЛ. Этот показатель измеряется непосредственно по спирограмме либо рассчитываются по кривой "поток—объем". Считается, что при диагностике ранних стадий бронхиальной обструкции показатель $СОС_{25-75}$ более чувствителен, чем $ОФВ_1$ [7], однако у него более широкий диапазон нормальных значений.

МОС экспираторного потока на разных уровнях ФЖЕЛ (25, 50 и 75 % соответственно) (см. рис. 1В) не обладают высокой воспроизводимостью, подвержены инструментальной ошибке и зависят от приложенного экспираторного усилия, поэтому не играют существенной роли при определении типа и тяжести нарушений легочной вентиляции.

$ПОС_{выд.}$ (максимальная экспираторная скорость) — показатель, который измеряется в течение короткого отрезка времени сразу после начала выдоха (л / мин или л / с). $ПОС_{выд.}$ в большей степени, чем другие показатели, зависит от усилия пациента: для получения воспроизводимых данных пациент должен в начале выдоха приложить максимум усилия. Существуют недорогие портативные приборы (пикфлоуметры) для измерения $ПОС_{выд.}$ в домашних условиях и самоконтроля пациентами своего состояния, что получило широкое распространение у больных БА.

Все эти показатели, как и $ОФВ_1$, могут снижаться и у больных с рестриктивными нарушениями.

Максимальные инспираторные потоки

При помощи современных спирометров измеряются не только экспираторные, но и инспираторные потоки, в первую очередь, максимальный инспираторный поток (или $ПОС_{вл.}$). При этом обследуемый выполняет маневр ФЖЕЛ, а затем делает максимально

быстрый и полный вдох, который отражается спирометром в виде инспираторной кривой. При сочетании кривых вдоха и выдоха отражается полная петля "поток—объем".

При повышенном сопротивлении дыхательных путей снижаются как экспираторные, так и инспираторные максимальные потоки. Однако в отличие от выдоха, при котором максимальные потоки ограничены, не существует механизмов, ограничивающих максимальные инспираторные потоки. Поэтому $ПОС_{вл.}$ в большой степени зависит от приложенного усилия, а ее измерение не получило широкого распространения, за исключением выявления патологии верхних дыхательных путей (ВДП).

Особенности спирометрии у детей

Спирометрия может выполняться у детей не моложе 5 лет [2]. Большинство детей старше 9 лет способны выполнить маневр форсированного выдоха, удовлетворяющий тем же критериям, которые применимы у взрослых пациентов [6], однако для детей ≤ 9 лет необходимо соблюдать некоторые правила. Желательно, чтобы у специалиста, обследующего ребенка, имелся опыт выполнения функциональных исследований у детей. В лаборатории, в которой обследуются маленькие дети, должна быть очень доброжелательная атмосфера, можно использовать игрушки, соответствующие возрасту маленьких пациентов. Перед началом исследования ребенку следует доступно объяснить, что он должен делать. Хорошие результаты дает применение визуальной "обратной связи" (изображение свечей или других картинок на дисплее спирометра, меняющихся при выполнении ребенком форсированного выдоха). Даже если первые попытки были неудачными, продолжение исследования в большинстве случаев позволяет ребенку привыкнуть к обстановке и лучше выполнить дыхательный маневр. Не рекомендуется обследование детей в лабораториях для взрослых пациентов, где обстановка не адаптирована к особенностям детей [2].

Во время тестирования следует внимательно наблюдать за ребенком для своевременного устранения утечки воздуха и контроля над правильным выполнением дыхательного маневра [6]. Как и у взрослых, для оценки качества выполненного маневра используется метод обратной экстраполяции. Если объем обратной экстраполяции > 80 мл (12,5 % ФЖЕЛ), этот маневр может быть сохранен для дальнейшего анализа при отсутствии других дефектов [6]. Для детей младшего возраста преждевременным завершением маневра форсированного выдоха считается прекращение маневра на уровне > 10 % $ПОС_{выд.}$ ФЖЕЛ и форсированные экспираторные потоки, полученные таким способом, не должны использоваться для анализа [6].

При проведении спирометрии у ребенка достаточно получить 2 приемлемых кривых "поток—объем", в которых ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ отличаются на $\leq 0,1$ л (10 % максимальных значений). Но даже при получении единственной кривой, удовлетворяющей

техническим требованиям, она может использоваться для анализа, однако в протоколе исследования должны быть отражены число технически удовлетворительных маневров и степень воспроизводимости результатов. Как и у взрослых, для анализа у детей выбирается кривая с максимальными значениями ФЖЕЛ и ОФВ₁ [6].

У детей моложе 6 лет не должны использоваться должные величины, применяемые у взрослых пациентов. В литературе предлагается несколько различных уравнений для расчета должных величин у детей данного возраста [6].

Интерпретация результатов

Выбор результата для анализа

Результаты исследования анализируются по маневру с максимальными ФЖЕЛ и ОФВ₁ [2]. ФЖЕЛ и ОФВ₁ выбираются из ≥ 3 воспроизводимых технически приемлемых маневров.

Должные величины

Для расчета должных величин показателей спирометрии существуют формулы и таблицы. В большинстве случаев исследований по разработке должных величин ограничиваются уравнениями расчета средних значений, которые получаются при обследовании здоровых некурящих лиц. В качестве фиксированного значения для нижней границы нормальных значений (НГН) ФЖЕЛ и ОФВ₁ практика использования 80 %_{долж.} приемлема у детей, однако в таком случае возможны существенные ошибки при интерпретации функции легких у взрослых. Значительное число ложноположительных результатов (гиподиагностика ХОБЛ) у мужчин в возрасте старше 40 лет и у женщин старше 50 лет и гипердиагностика ХОБЛ у пожилых лиц, никогда не куривших и не имеющих характерных клинических симптомов, обуславливается использованием значения 70 % в качестве НГН для отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ. С возрастом соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ снижается, поэтому в некоторых исследованиях для диагностики ХОБЛ у людей старше 70 лет рекомендуется использование 65%-ного порога нормы для ОФВ₁ / ФЖЕЛ. Для скоростных показателей НГН составляет 60 %_{долж.}

При выборе должных значений сравниваются данные, получаемые с помощью выбранных уравнений должных значений, с собственными измерениями, проведенными у репрезентативной выборки здоровых лиц. Выбираются те уравнения должных значений, при использовании которых разница между измеренными и рассчитанными значениями у взрослых является минимальной. У детей ориентируются на минимальную разницу логарифмов, измеренных и рассчитанных значений. Для уверенности, что выбранные должные значения приемлемы, обследуются ≥ 100 добровольцев, однако для большинства лабораторий это трудновыполнимо.

При использовании должных величин следует избегать экстраполяции за указанный диапазон роста и возраста. Если показатели возраста или роста па-

циента все же выходят за границы популяции, для которой были разработаны должные значения, то в интерпретации необходимо указать, что была проведена экстраполяция.

Должные величины зависят от антропометрических параметров (в основном роста), пола, возраста, расы. Чем выше рост человека, тем больше его легкие и протяженность дыхательных путей и, следовательно, максимальная экспираторная скорость. При вычислении нормальных значений для людей с кифосколиозом вместо значения роста в формулу следует поставить значение размаха рук. У женщин объем легких меньше, чем у мужчин такого же роста. С возрастом эластичность легочной ткани снижается, в результате происходит снижение объема и скорости выдоха. Вместе с тем следует принимать во внимание и индивидуальные вариации нормы. Например, легочные заболевания могут возникать у лиц с исходным показателем легочного объема и потоков выше среднего уровня и, несмотря на их снижение на фоне заболевания относительно исходных значений, они по-прежнему могут оставаться в пределах, нормальных для популяции в целом.

Анализ результатов спирометрии

Интерпретация результатов спирометрии строится на анализе основных спирометрических параметров (ОФВ₁, ЖЕЛ, ОФВ₁ / ЖЕЛ).

Интерпретация результатов функционального исследования должна быть четкой, краткой и информативной. Не рекомендуется простая констатация фактов (что какие-то показатели в норме, а какие-то снижены). К интерпретации результатов функционального исследования должны применяться принципы клинического принятия решения, где вероятность болезни после проведения исследования оценивается с учетом вероятности болезни до исследования, его качества, вероятности ложноположительной и ложноотрицательной интерпретации, и, наконец, непосредственно результатов исследования и должных значений. Часто это невозможно, потому что интерпретация многих исследований проводится при отсутствии какой-либо клинической информации. Для улучшения ситуации следует спрашивать у врачей, направляющих пациента на обследование, на какой клинический вопрос необходимо ответить, а у пациента до обследования — о цели его направления в лабораторию. Также рекомендуется сделать запись о респираторных симптомах (кашель, мокрота, хрипы, одышка), недавнем использовании бронхорасширяющих препаратов, анамнезе курения.

При учете клинического диагноза, данных рентгенограммы грудной клетки, концентрации гемоглобина и любых подозрений на нейромышечные заболевания или обструкцию ВДП интерпретация будет более точной.

Обструктивные вентиляционные нарушения

Наиболее частое показание к проведению спирометрического исследования — выявление обструкции

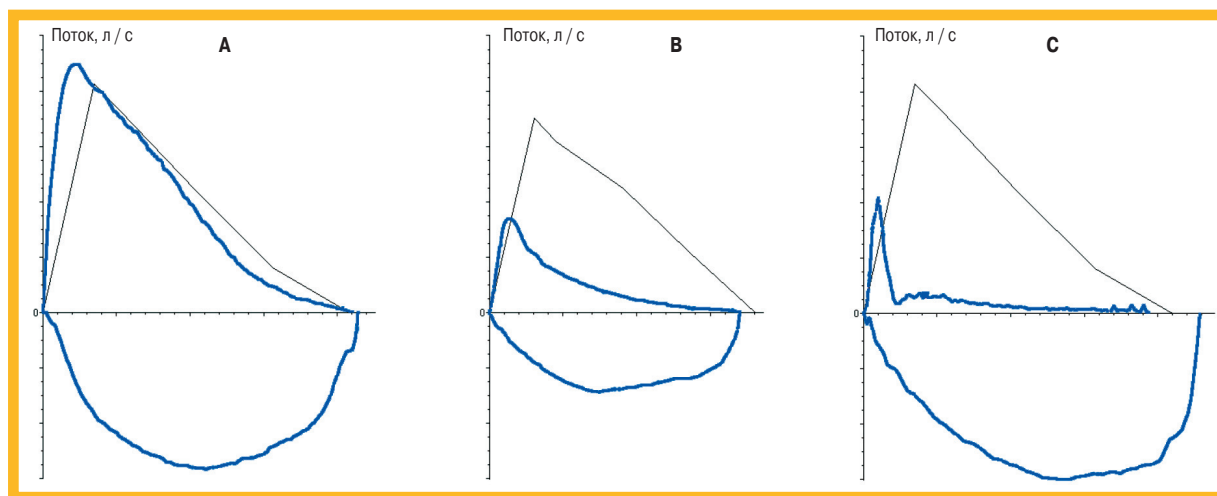


Рис. 4. Кривые "поток—объем" у пациентов с обструктивными заболеваниями органов дыхания: А, В — БА; С — эмфизема легких
Fig. 4. Flow-volume curves in patients with obstructive lung diseases: A, B — bronchial asthma; C — emphysema

дыхательных путей и оценка ее выраженности. Обструктивный тип вентиляционных нарушений характеризуется снижением соотношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ при нормальной $ФЖЕЛ$. Патофизиологической основой снижения максимального экспираторного потока при бронхиальной обструкции является повышение сопротивления дыхательных путей, однако при недостаточном усилии, приложенном пациентом во время выполнения маневра $ФЖЕЛ$, показатель максимального экспираторного потока также будет снижен. Дифференцировать эти ситуации можно при количественной оценке усилия пациента, измерив с помощью внутрипищеводного баллона плевральное давление или компрессионный объем при проведении бодиплетизмографии.

Ранними признаками обструктивных нарушений вентиляции у пациентов без клинических проявлений могут служить изменение формы экспираторной кривой "поток—объем" и снижение скоростных показателей, измеренных при низких легочных объемах во время теста $ФЖЕЛ$ ($СОС_{25-75}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$) (рис. 4), однако в настоящее время не существует убедительных доказательств существования таких корреляционных связей. Более того, при значительной вариабельности показателей затруднена интерпретация индивидуальных отклонений от должных значений.

При обструктивных нарушениях снижаются экспираторные потоки, а кривая пациента располагается под должной кривой (см. рис. 4). Кроме того, обычное линейное снижение скорости потока на кривой "поток—объем" нарушается, ее нисходящее колено приобретает вогнутую форму. Нарушение линейности нижней половины кривой "поток—объем" является характерной чертой обструктивных нарушений вентиляции и предполагает наличие бронхиальной обструкции, даже когда показатели $ФЖЕЛ$ и $ОФВ_1$ не выходят за пределы нормальных значений. Выраженность изменений формы кривой зависит как от тяжести обструктивных нарушений, так и от нозологической формы. Причиной этого чаще всего является сужение просвета дыхательных путей

при БА, ХОБЛ, эмфиземе, муковисцидозе, сдавление крупных бронхов и трахеи опухолью извне, стенозирование эндофитно растущей опухолью, рубцовой тканью, инородным телом. При подозрении на БА проводится бронходилатационный тест (БДТ), а при необходимости — бронхоконстрикторный тест. Для оценки выраженности эмфиземы исследуются общая емкость и диффузионная способность легких.

Особое внимание уделяется синхронному снижению $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$, при котором отношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ остается нормальным или почти нормальным. Такие изменения спирограммы чаще всего наблюдаются в случаях, когда пациент делает вдох или выдох не полностью или поток настолько медленный, что для выдыхания всего воздуха из легких требуется слишком большая продолжительность выдоха. При этом дистальный отдел кривой "поток—объем" будет вогнутым ($МОС_{75}$ снижена). С помощью показателя $ЖЕЛ$ (инспираторного или экспираторного) более точно оценивается отношение $ОФВ_1$ к максимальному объему легких. Другая возможная причина одновременного снижения $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ — коллапс мелких дыхательных путей в начале выдоха. Если такие изменения наблюдаются при выполнении маневра с максимальным усилением, при помощи достоверного прироста $ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитического препарата подтверждается наличие экспираторного коллапса. Достоверное увеличение $ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$ или обоих параметров после ингаляции бронхолитического препарата свидетельствует об обратимости обструктивных нарушений.

Обструкция ВДП. Форма максимальной кривой "поток—объем" существенно отличается от должной при обструкции ВДП. Своеобразная форма кривой "поток—объем" при поражениях ВДП обусловлена различным воздействием динамических факторов на экстра- и интраторакальные дыхательные пути. На экстра- и интраторакальные дыхательные пути влияет атмосферное давление, на интраторакальные — внутриплевральное. Разница между внешним давлением (атмосферным или плевральным) и давлением внутри

дыхательных путей называется трансмуральным давлением. При положительном трансмуральном давлении создается компрессия и уменьшается просвет дыхательных путей. Наоборот, при отрицательном трансмуральном давлении дыхательные пути поддерживаются открытыми при увеличенном их просвете. Если обструкция возникает только во время вдоха либо выдоха, она считается переменной. Если воздушные потоки снижены во время обеих фаз дыхания, обструкция называется фиксированной.

Переменная экстраторакальная обструкция (например, при параличе голосовых связок, увеличении щитовидной железы) вызывает избирательное ограничение СВП при вдохе. Во время выдоха давление внутри дыхательных путей увеличивается, превышая атмосферное, воздействующее на зону поражения снаружи, поэтому экспираторный поток меняется мало. Во время вдоха наблюдается обратная картина: атмосферное давление значительно превышает давление в дыхательных путях, что приводит к снижению инспираторных потоков. Изменения инспираторных потоков хорошо видны на кривой "поток—объем" (рис. 5А).

При переменной интраторакальной обструкции (например, при опухоли нижнего отдела трахеи ниже яремной ямки грудины, трахеомалиции, гранулематозе Вегенера или рецидивирующем полихондрите) высокое внутриплевральное давление во время форсированного выдоха превышает давление в дыхательных путях, что приводит к выраженному сужению их просвета с критическим снижением экспираторных потоков. Изменения инспираторных потоков могут быть незначительными, если плевральное давление составляет большее отрицательное значение по сравнению с таковым в дыхательных путях. Характерная кривая "поток—объем" представлена на рис. 5В.

При **фиксированной обструкции** (например, при опухолях на любом уровне ВДП, параличе голосовых связок с фиксированным стенозом, рубцовых стриктурах) инспираторные и экспираторные потоки нарушаются почти в одинаковой степени. Локализация поражения не имеет значения, поскольку размеры трахеи при этом не зависят от давления внутри и снаружи дыхательных путей (см. рис. 5С).

Для характеристики указанных поражений ВДП используются различные показатели, например соотношение инспираторных и экспираторных потоков на уровне 50 % ЖЕЛ ($\text{МОС}_{50\text{вд.}} / \text{МОС}_{50\text{выд.}}$; в норме это соотношение $\approx 1,5$). Это соотношение наиболее значительно меняется при переменной экстраторакальной обструкции и неспецифично для другой патологии (см. рис. 5). При подозрении на изолированную обструкцию ВДП диагноз подтверждается эндоскопически или рентгенологически.

Классификация тяжести обструктивных вентиляционных нарушений

В большинстве случаев функцией легких во многом определяются способность больного к повседневной физической активности, качество жизни и прогноз заболевания, в т. ч. риск летального исхода не только от заболеваний органов дыхания, но и от сердечно-сосудистой патологии. Показано, что у лиц некоторых профессий ОФВ_1 и $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ являются независимыми факторами риска летального исхода, в т. ч. от заболеваний органов дыхания. Кроме того, при метаанализе 6 обзоров, посвященных смертности в различных профессиональных группах (Великобритания), продемонстрировано наличие связи между риском смерти от ХОБЛ и показателем ОФВ_1 . В течение 20-летнего периода наблюдения установлено, что по сравнению с пациентами с $\text{ОФВ}_1 \geq 1 \text{ SD}_{\text{ср.}}$, у больных с ОФВ_1 при начальном обследо-

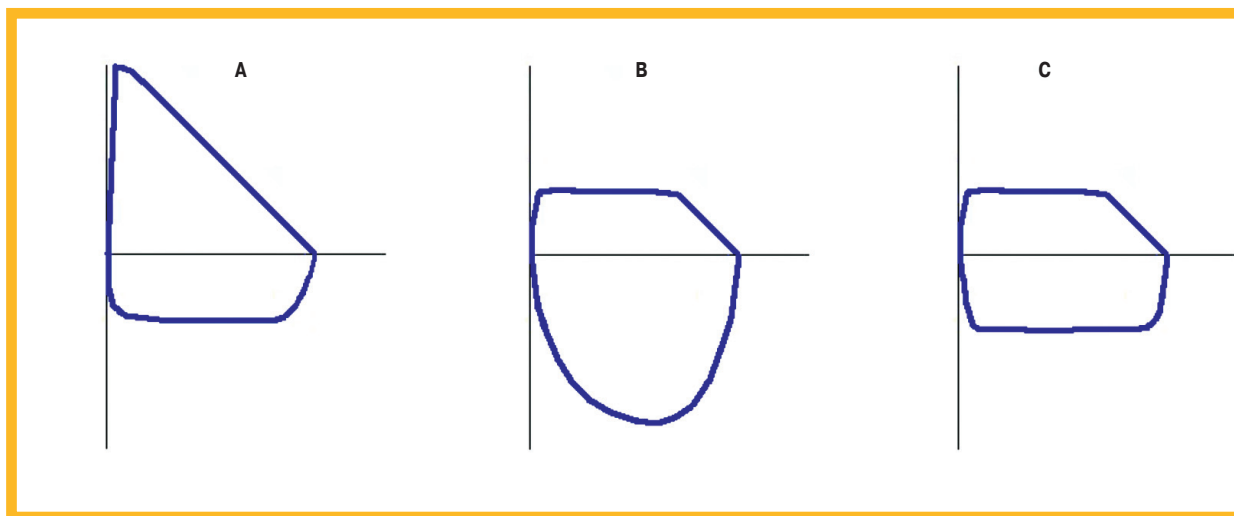


Рис. 5. Кривые "поток—объем" у больных с обструкцией ВДП: А — переменная экстраторакальная обструкция: $\text{МОС}_{50\text{вд.}} / \text{МОС}_{50\text{выд.}} < 1$, $\text{ПОС}_{\text{выд.}}$ — снижена или нет, $\text{МОС}_{50\text{вд.}}$ — снижена; В — переменная интраторакальная обструкция: $\text{МОС}_{50\text{вд.}} / \text{МОС}_{50\text{выд.}} > 1$, $\text{ПОС}_{\text{выд.}}$ — снижена, $\text{МОС}_{50\text{вд.}}$ — снижена или нет; С — фиксированная обструкция: $\text{МОС}_{50\text{вд.}} / \text{МОС}_{50\text{выд.}} \approx 1$, $\text{ПОС}_{\text{выд.}}$ — снижена, $\text{МОС}_{50\text{вд.}}$ — снижена

Fig. 5. Flow-volume curves in patients with upper airway obstruction: А — variable extrathoracic obstruction ($\text{MIF}_{50} / \text{MEF}_{50} < 1$; PEF reduced or normal; MIF_{50} reduced); В — variable intrathoracic obstruction ($\text{MIF}_{50} / \text{MEF}_{50} > 1$; PEF reduced; MIF_{50} reduced or normal); С — fixed upper airway obstruction ($\text{MIF}_{50} / \text{MEF}_{50} \approx 1$; PEF reduced, MIF_{50} reduced)

Таблица 2
Классификация тяжести обструктивных нарушений
легочной вентиляции
Table 2
Classification of severity of ventilation
obstructive disorders

Степень тяжести	ОФВ ₁ , %долж.
Легкая	> 70
Умеренная	60–69
Среднетяжелая	50–59
Тяжелая	35–49
Крайне тяжелая	< 35

вании ниже среднего значения на > 2 SD риск смерти от ХОБЛ повышался в 12 раз, от неопухолевых легочных заболеваний — в 10 раз; от сосудистых заболеваний — в 2 раза. Доказано, что в большинстве случаев ОФВ₁ коррелирует с тяжестью симптомов и прогнозом заболевания, тем не менее корреляции не позволяют точно предсказывать тяжесть и течение болезни у конкретного пациента.

Для оценки тяжести обструктивных нарушений в большинстве случаев используется показатель степени отклонения ОФВ₁ (табл. 2). Данная классификация не применяется у пациентов с обструкцией ВДП, когда даже слабовыраженная обструкция может быть опасна для жизни.

Для определения тяжести обструктивных нарушений не рекомендуется использовать отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ, т. к. при прогрессировании заболевания ОФВ₁ и ФЖЕЛ могут снижаться синхронно, а их соотношение останется при этом нормальным. Тем не менее при помощи показателя отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ оценивается тяжесть вентиляционных нарушений у людей с исходно большим объемом легких. В этих случаях ОФВ₁ / ФЖЕЛ может быть очень низким ($\leq 50\%$), а ОФВ₁ будет соответствовать обструкции легкой степени.

Рестриктивные вентиляционные нарушения

Рестриктивные нарушения вентиляции обусловлены процессами, при которых снижается растяжимость легких и, следовательно, ограничивается наполнение легких воздухом. В начале развития патологических нарушений, когда объем легких еще не снижен, скоростные показатели и отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ могут увеличиваться вследствие того, что паренхима легких оказывает большее растягивающее действие на дыхательные пути: просвет бронхов увеличивается относительно объема легких. При прогрессировании заболевания воздушность легочной ткани уменьшается. Это проявляется снижением ЖЕЛ, кривая "поток—объем" становится высокой и узкой (рис. 6А). ПОС обычно остается нормальной, после пика наблюдается быстрое линейное снижение потока. Форма кривой может и не меняться, а представлять собой пропорционально уменьшенную копию должной кривой, как, например, при пневмонэктомии (см. рис. 6В).

Рестриктивные нарушения могут встречаться при интерстициальных заболеваниях легких, обширной воспалительной инфильтрации легочной ткани, гипоплазии и ателектазах легкого, после резекции легочной ткани. При подозрении на интерстициальные заболевания измеряются диффузионная способность и общая емкость легких. К рестрикции также может приводить и внелегочная патология, например, поражение грудного отдела позвоночника, ребер, дыхательной мускулатуры; высокое стояние диафрагмы, что делает невозможным выполнение глубокого полноценного вдоха; нарушение регуляции дыхания при угнетении дыхательного центра наркотическими препаратами или его повреждении опухолью, кровоизлиянием. При подозрении на мышечную слабость как причину рестрикции следует измерить силу дыхательных мышц. Кроме того, у больных с выраженной мышечной слабостью ФЖЕЛ, измеренная в вертикальном положении и в положении лежа, будет существенно различаться из-за воздействия гравитации на органы брюшной полости. В норме ФЖЕЛ в положении лежа на 5–10 % меньше, чем в положении сидя. При выраженной диафрагмальной дисфункции эта разница превышает 30 %.

Для диагностики рестриктивных нарушений спирометрического исследования недостаточно, дополнительно выполняется бодиплетизмография и измеряются легочные объемы.

Смешанные вентиляционные нарушения

Смешанные нарушения легочной вентиляции развиваются при сужении просвета дыхательных путей на фоне уменьшения легочных объемов. При проведении спирометрии регистрируется одновременное снижение ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ОФВ₁ / ФЖЕЛ.

Для уточнения характера функциональных нарушений выполняется бодиплетизмография с измерением легочных объемов.

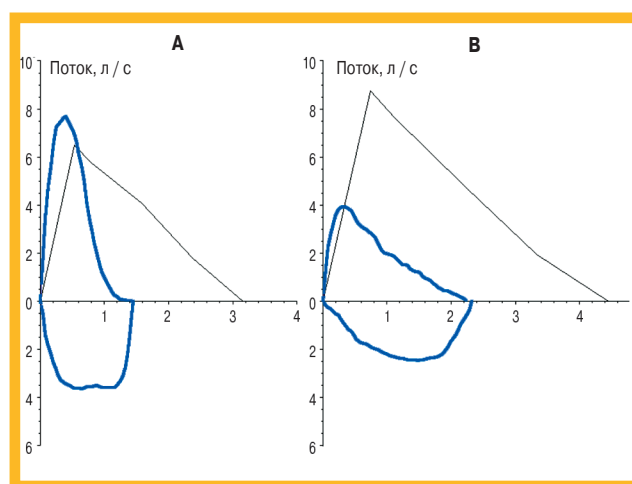


Рис. 6. Кривые "поток—объем" у больных с рестриктивными вентиляционными нарушениями: А — фиброз легких; В — пневмонэктомия

Fig. 6. Flow-volume curves in patients with restrictive disorders of lung ventilation: А — pulmonary fibrosis; В — pneumonectomy

Бронходилатационный тест

При первичном исследовании функции дыхания почти всегда выполняется БДТ (или бронходилатационная проба), т. е. спирометрия повторяется после ингаляции бронходилататора (БД).

Показания для проведения БДТ

БДТ проводится в следующих случаях:

- для установления обратимости бронхиальной обструкции, включая пациентов с нормальными показателями исходной спирометрии;
- при определении потенциального эффекта бронхолитической терапии;
- при мониторинговании динамики легочной функции у больных с хроническими респираторными заболеваниями при длительном (многолетнем) наблюдении.

Противопоказаний к проведению БДТ не существует. Исключение составляют ситуации, когда выполнение спирометрии противопоказано, а также в случае непереносимости бронхорасширяющих препаратов. В случае индивидуальной непереносимости β_2 -агонистов в качестве БД допускается использование М-холинолитика короткого действия.

Методика проведения БДТ

Реакция на БД является интегральной физиологической реакцией, в которую вовлечены эпителий дыхательных путей, нервы, медиаторы и гладкие мышцы.

Если задачей врача является исследование обратимости бронхиальной обструкции, то перед проведением БДТ прекращается использование любых бронхорасширяющих препаратов на срок, соответствующий длительности их действия. Короткодействующие ингаляционные β_2 -агонисты (сальбутамол, фенотерол) и антихолинергические препараты (ипратропия бромид) отменяются за 4–6 ч, пролонгированные β_2 -агонисты (сальметерол, формотерол) и метилксантины — за 12 ч, пролонгированные холинолитики (тиотропия бромид, гликопиррония бромид) — за 24 ч до исследования [2]. Если отмена препаратов невозможна, то в протоколе исследования указывается название препарата, доза и время последней ингаляции.

Если БДТ проводится с целью выявления возможности дополнительного улучшения легочной функции на фоне базисной терапии заболевания, то вся плановая терапия сохраняется перед исследованием в обычном для пациента режиме [2].

Курение не допускается в течение 1 ч до и на протяжении всего тестирования.

Бронходилатационный ответ (БДО) зависит от многих факторов, определяющих достоверность результатов: выбора БД и его дозы (чем выше доза, тем больше ответ), времени, прошедшего после ингаляции (как правило, реакция измеряется на пике действия препарата), способа доставки препарата в дыхательные пути (дозированный аэрозоль или небулайзер), соблюдения критериев воспроизводи-

сти как исходной, так и повторной спирометрии и способа расчета БДО. На сегодняшний день не существует единого стандарта выбора БД, дозы или способа его применения при проведении БДТ. Однако при соблюдении стандартных рекомендаций внутри- и межлабораторные различия при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов минимизируются.

Для достижения максимально возможной БД рекомендуется использование короткодействующих β_2 -агонистов, например сальбутамол в виде дозированного аэрозольного ингалятора в максимальной разовой дозе 400 мкг (4 ингаляции по 100 мкг с интервалом 30 с) или фенотерол в максимальной разовой дозе 400 мкг (4 ингаляции по 100 мкг с интервалом 30 с) с помощью спейсера, с соблюдением всех правил ингаляционной техники для дозированных аэрозольных ингаляторов (после спокойного неполного выдоха — плавный максимально глубокий вдох с активацией ингалятора (нажатием на клавишу) одновременно с началом вдоха, задержка дыхания на высоте вдоха на 10 с). Без использования спейсера вдыхаемая фракция аэрозоля меньше и ее величина в значительной степени зависит от синхронизации вдоха с активацией ингалятора. Повторная спирометрия проводится через 15 мин. При использовании М-холинолитика в качестве БД максимальная разовая доза составляет 160 мкг (4 дозы по 40 мкг или их комбинации). Повторная спирометрия выполняется через 30 мин [2, 7].

Интерпретация результатов БДТ

Обратимость бронхиальной обструкции определяется по изменению ОФВ₁ или ФЖЕЛ. Другие показатели спирометрии, в т. ч. потоки, измеренные на разных уровнях ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС_{25–75}), не используются для оценки обратимости обструкции дыхательных путей в связи с их крайне высокой вариабельностью [7].

Интерпретация результатов БДО состоит из нескольких этапов: на 1-м этапе определяется, превышают ли полученные данные вариабельность измерения, которая составляет < 8 %, или < 150 мл [2, 7]. На сегодняшний день не существует единых критериев оценки обратимости бронхиальной обструкции.

Для вычисления БДО используются различные методы и спирометрические показатели. Самым распространенным способом выражения БДО является абсолютное и относительное (%_{исх.}, %_{долж.}) изменение спирометрических показателей. Как упоминалось ранее, не существует единого стандарта выбора препарата, дозы и способа введения. Однако согласно последним рекомендациям Европейского респираторного и Американского торакального обществ, при помощи абсолютного и относительного изменения ОФВ₁ и / или ФЖЕЛ (коэффициент БД — КБД) достаточно точно определяется обратимость обструкции дыхательных путей [2, 7]. БДТ считается положительным при КБД > 12 % после ингаляции БД, а абсолютный прирост — > 200 мл:

$$\text{КБД} = \frac{\text{показатель после, мл} - \text{показатель исх., мл}}{\text{показатель исх., мл}} \times 100\% ;$$

Абсолютный прирост, мл = показатель **после**, мл – показатель **исх.**, мл,

где: показатель **после** – значение спирометрического показателя после ингаляции БД, показатель **исх.** – значение спирометрического показателя до ингаляции БД [7].

Если изменение ОФВ₁ и ФЖЕЛ незначимо, то о положительной реакции на БД свидетельствует уменьшение гиперинфляции легких (снижение общей емкости легких и остаточного объема легких и как результат – увеличение инспираторной емкости легких) [7]. В отличие от больных БА, при ХОБЛ ответ на антихолинергические препараты выражен не менее, а иногда и более, чем при назначении β₂-агонистов.

Отсутствие положительной реакции на короткодействующий бронхолитический препарат в условиях БДТ не означает нецелесообразности назначения этих препаратов с терапевтической целью.

БДТ не позволяет дифференцировать БА и ХОБЛ, т. к. при данных заболеваниях могут встречаться больные как с положительной реакцией на бронхолитический препарат, так и с ее отсутствием [4].

Литература

1. Ferguson G.T., Enright P.L., Buist A.S., Higgins M.W. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the national lung health education program. *Chest*. 2000; 117 (4): 1146–1161.
2. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319–338.
3. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (1): 153–161.
4. Чучалин А.Г., ред. Функциональная диагностика в пульмонологии. М.: *Атмосфера*; 2009.
5. Enright P.L., Studnicka M., Zielinski J. Spirometry to detect and manage chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the primary care setting. In: Lung function testing. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 1–14.
6. Beydon N., Davis S.D., Lombardi E. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (12): 1304–1345.
7. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968.

Поступила 02.07.14
УДК 616.24-073(072)

References

1. Ferguson G.T., Enright P.L., Buist A.S., Higgins M.W. Office spirometry for lung health assessment in adults:

a consensus statement from the national lung health education program. *Chest*. 2000; 117 (4): 1146–1161.

2. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319–338.
3. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (1): 153–161.
4. Chuchalin A.G., ed. Functional Diagnosis in Pulmonology. Moscow: *Atmosfera*; 2009 (in Russian).
5. Enright P.L., Studnicka M., Zielinski J. Spirometry to detect and manage chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the primary care setting. In: Lung function testing. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 1–14.
6. Beydon N., Davis S.D., Lombardi E. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (12): 1304–1345.
7. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968.

Received July 02, 2014
UDC 616.24-073(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

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

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: svch@list.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

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

Author information

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of the Russian Science Academy, Director of Federal State Budget institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia, the Chairman of the Russian Respiratory Society, Chief Therapeutist and Pneumologist of the Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Aysanov Zaurbek Ramazanovich, MD, Professor, Head of Department of Clinical Physiology and Clinical Trials, Federal State Budget institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia, tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Chikina Svetlana Yur'evna, PhD, Senior Researcher of Laboratory of Functional and Ultrasound Investigations, Federal State Budget institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia, tel.: (495) 465-53-84; e-mail: svch@list.ru

Chernyak Aleksandr Vladimirovich, PhD, Head of Laboratory of Functional and Ultrasound Investigations, Federal State Budget institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia, tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Kalmanova Elena Nikolaevna, PhD, Head of Department of Functional Diagnosis, State Budget Healthcare Institution "City Clinical Hospital N57", Moscow Healthcare Department, tel.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции

Максимальный охват серотипов среди конъюгированных вакцин¹⁻³



Превенар 13

Пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (13-валентная, адсорбированная)

Краткая информация по применению вакцины ПРЕВЕНАР 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсульные 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.

ИМУНОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Введение вакцины Превенар® 13 вызывает выработку антител к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae*, обеспечивая тем самым специфическую защиту от инфекций, 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 введения 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 бактериемию, 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 предыдущее 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 (дети 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, внутримышечно 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, начиная 7-валентной вакциной 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 вакцин) в возрасте от 6 недель до 11-16 мес. Во всех исследованиях Превенар® 13 применялся одновременно с другими вакцинами, рекомендованными для данного возраста.

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, классифицированы по органам и системам, а также в соответствии с частотой их проявления во всех возрастных группах. 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 в зависимости от предыдущих вакцинаций. Однако частота развития реакций 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. Жирная система: Очень частые: головные боли. Иммунная система: Редкие: реакция гиперчувствительности, включая анафилаксию, бронхоспазм, отек лица. Кожа и подкожная клетчатка: Очень частые: сыпь. Скелетно-мышечная и соединительная ткань: Очень частые: генерализованные новые или обостренные имеющиеся боли в суставах и мышечных болях.

Общие и местные реакции: Очень частые: озноб, утомляемость, зрительная, 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 делаются в разные участки тела.

Дети в возрасте от 2 месяцев до 5 лет

Превенар® 13 считается 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 B, 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 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
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 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.

Список литературы:

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Превенар 13 от 12.07.2012. ЛП 000798-120712

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Синфлюрик: ЛП 001412-110112

3. WHO position paper on pneumococcal vaccines / Weekly epidemiological record, No. 14, 6 April 2012, 129-144/

* от 2 месяцев до 5 лет

На правах рекламы

WRUPRVM014009

ООО «Пфайзер», 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.



Изменения системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких с сопутствующими хронической сердечной недостаточностью и ожирением

А.Г.Чучалин¹, И.Я.Цеймах², А.П.Момот^{2,3}, А.Н.Мамаев^{3,4}, И.А.Карбышев⁵, Г.И.Костюченко⁴

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

2 – ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России: 656045, Барнаул, Змеиногорский тракт, 75;

3 – Алтайский филиал ФГБУ "Гематологический научный центр" Минздрава России: 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1;

4 – КГБУЗ "Краевая клиническая больница": 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1;

5 – Краевое ГБУЗ "Диагностический центр Алтайского края": 656038, Барнаул, Комсомольский пр-т, 75а

Резюме

Целью исследования явился анализ влияния хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ожирения на показатели системных воспалительных и гемостатических реакций у больных с инфекционным обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В когортное исследование были включены больные ($n = 65$) с клиническими признаками инфекционного обострения ХОБЛ, имевшие 2–3 положительных критерия по *Anthonisen* (1987). Исследуемые пациенты были разделены на подгруппы: больные с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ($n = 53$) и без ХСН ($n = 12$); с сопутствующим ожирением ($n = 20$) и без такового ($n = 25$). Определялись показатели системного воспаления и активации гемостатических реакций. У больных с обострением ХОБЛ во всех подгруппах наблюдалось повышение показателей С-реактивного белка, интерлейкина-6, плазменного содержания эндотелина-1, фактора Виллебранда, гомоцистеина, тромбин-антитромбинового комплекса, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа на фоне увеличения плазменного содержания ингибитора внешнего пути свертывания. Эти провоспалительные и гиперкоагуляционные сдвиги не зависели от наличия ХСН и ожирения. Увеличение показателя фактора некроза опухоли- α наблюдалось только у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, факторы тромбогенного риска, хроническая сердечная недостаточность, ожирение.

Changes in systemic inflammatory and hemostatic response in patients with co-morbidity of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure and obesity

A.G.Chuchalin¹, I.Ya.Tseymakh², A.P.Momot^{2,3}, A.N.Mamaev^{3,4}, I.A.Karbyshev⁵, G.I.Kostyuchenko⁴

1 – Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia;

2 – State Institution "Altay State Medical University", Healthcare Ministry, Russia: 75, Zmeinogorskiy trakt, Barnaul, 656045, Russia;

3 – Altay branch of Federal State Budget Institution "Hematology Scientific center", Healthcare Ministry, Russia: 1, Lyapidevskogo ul., Barnaul, 656024, Russia;

4 – State Institution "Territorial Clinical Hospital": 1, Lyapidevskogo ul., Barnaul, 656024, Russia;

5 – Territorial State Institution "Diagnostic Center of Altay Territory": 75a, Komsomol'skiy prospekt, Barnaul, 656038, Russia

Summary

The aim. The objective of this study was to analyze effects of chronic heart failure (CHF) and obesity on systemic inflammatory and hemostatic response in patients with acute infective exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** This cohort study involved 65 patients with infective acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) meeting 2 or 3 Anthonisen's criteria. Patients with ($n = 53$) or without ($n = 12$) co-morbid CHF and with ($n = 20$) or without ($n = 25$) co-morbid obesity were analyzed separately. Markers of systemic inflammation and hemostatic activation were measured. **Results.** Increased serum concentrations of C-reactive protein, IL-6, endothelin-1, von Willebrand factor, homocysteine, thrombin-antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor type 1 were found in AECOPD patients of all subgroups; serum level of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) was also increased. These proinflammatory and hypercoagulatory shifts were not related to CHF and obesity. Increased TNF- α level in blood was found only in CHF patients.

Key words: acute exacerbation of COPD, thrombosis risk factors, chronic heart failure, obesity.

В настоящее время отмечается высокая распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у лиц старше 40 лет [1–3]. Летальность больных ХОБЛ достигает 28 % в популяции пациен-

тов в возрасте 65 лет и старше. У больных с частыми обострениями ХОБЛ наблюдается возрастание уровня смертности от заболеваний системы кровообращения, что позволяет предполагать важную роль

острых сердечно-сосудистых событий в патогенезе фатальных обострений ХОБЛ [1, 4–6]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) играет прогностическую роль как фактор риска летальности у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ. В ряде исследований достаточное внимание уделяется высокой частоте тромбоэмболии легочной артерии среди причин летальности больных ХОБЛ, достигающей 29 % [7, 8]. Ожирение является достаточно распространенным сопутствующим заболеванием у больных ХОБЛ, ассоциирующимся с гиперлептинемией и системными провоспалительными эффектами. Известны данные о повышении риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с метаболическим синдромом [1, 2, 9].

В основе патогенеза ряда сердечно-сосудистых осложнений при обострении ХОБЛ лежат механизмы тромбообразования. Известно, что при повреждении эндотелия и тканевых структур в очагах инфекционного воспаления происходит экспрессия тканевого фактора и активация внешнего пути свертывания, развивается дисбаланс между активаторами и ингибиторами фибринолиза [10, 11]. В результате преобладания реакций фибриногенеза может происходить отложение фибрина в поврежденной сосудистой стенке со снижением ее эластических свойств или в присутствии липопротеидов низкой плотности — депонирование фибрина в атеросклеротической бляшке. В ряде исследований показана роль С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) не только в регуляции воспалительного процесса, ассоциированного с ХОБЛ, но и в механизмах ХСН.

В когортном клиническом исследовании была выявлена взаимосвязь между содержанием в крови TNF- α и удлинением комплекса QRS, ассоциированным с десинхронизацией миокарда и повышением риска трепетания предсердий [12, 13].

Изучение механизмов взаимодействия системных воспалительных реакций, ассоциированных с обострением ХОБЛ, и формирования атеротромбозов, венозных тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с сопутствующими ХСН и ожирением позволит определить пути профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

Целью исследования явилась оценка влияния ХСН и ожирения на системные воспалительные и гемостатические реакции у больных с обострением ХОБЛ.

Материалы и методы

В когортное исследование были включены больные ($n = 65$) с клиническими признаками инфекционно-го обострения ХОБЛ до проведения терапии, имевшие 2–3 положительных критерия по *Anthonisen* (1987) [2]. Критериями исключения явилось наличие онкологических заболеваний, синдрома обструктивного апноэ сна с клиническими проявлениями, острого периода инфаркта миокарда и прогрессирующей стенокардии, венозных тромбозов и легочной

тромбоэмболии, а также длительного приема пероральных и парентеральных антикоагулянтов в анамнезе и на момент начала исследования, системных заболеваний соединительной ткани, васкулитов, пневмонии и других острых инфекционных заболеваний.

Из анализа агрегационной функции тромбоцитов были исключены 18 (27,7 %) пациентов с сопутствующими заболеваниями — ишемической болезнью сердца (ИБС), аритмией, атеросклерозом сосудов нижних конечностей, получавших в связи с этим низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.

Для оценки влияния на системные воспалительные и гемостатические реакции сопутствующей ХСН была сформирована 1-я группа ($n = 65$), которую составили больные с обострением ХОБЛ, из них пациенты без ХСН ($n = 12$) составили подгруппу 1.1, а пациенты с ХСН ($n = 53$) — подгруппу 1.2 (табл. 1). Диагностика ХСН осуществлялась в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности (3-й пересмотр, 2009) [14]. Заболеваниями, обусловившими ХСН в подгруппе 1.2, явились: у 38 (71,7 %) больных — хроническое легочное сердце, у 10 (18,9 %) — ИБС, у 8 (15,1 %) — аритмии. Преобладающими нарушениями ритма сердца были пароксизмальные формы фибрилляции и трепетания предсердий, наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. У 49 (92,5 %) пациентов подгруппы 1.2 ХСН развивалась на фоне гипертонической болезни. Средний возраст больных подгруппы 1.1 был несколько меньше, чем в подгруппе 1.2 ($52,5 \pm 3,0$ и $63,5 \pm 1,1$ года соответственно; $p < 0,01$), что обусловлено отбором в подгруппу 1.2 пациентов с ХСН, осложняющей течение болезней системы кровообращения в более старшем возрасте. Индекс массы тела (ИМТ) в подгруппе 1.1 был $25,7 \pm 1,7$ кг / м², в подгруппе 1.2 — $28,2 \pm 1,0$ кг / м² ($p > 0,1$).

Между подгруппами 1.1 и 1.2 не наблюдалось статистически значимых различий по полу и статусу курения. Индекс курения (ИК) был сопоставим в подгруппах 1.1 и 1.2, составив $38,5 \pm 7,4$ и $40,2 \pm 2,9$ пачко-лет соответственно ($p > 0,1$). Распределение пациентов по степени тяжести ХОБЛ проводилось в соответствии с классификацией GOLD (2013) [2]. Для оценки степени тяжести дыхательной недостаточности (ДН) применялись пульсоксиметр и газоанализатор крови ABL5 (*Radiometer*, Дания). Оценка тяжести обострения ХОБЛ выполнялась с учетом результатов анализа газового состава крови на основании классификации *S.Burge et al.* (2003) [3]. Между подгруппами 1.1 и 1.2 отсутствовали различия по типам и стадиям ХОБЛ, степени тяжести обострения заболевания, ДН. Состояние здоровья у пациентов с обострением ХОБЛ оценивалось по вопроснику *COPD Assessment Test* (CAT). Оценка по CAT составила $30,3 \pm 1,5$ балла в подгруппе 1.1 и $29,7 \pm 0,8$ балла — в подгруппе 1.2 ($p > 0,1$).

Для оценки влияния на системные воспалительные и гемостатические реакции сопутствующего

Таблица 1
Характеристика больных с обострением ХОБЛ
Table 1
Characteristics of patient with acute exacerbation of COPD

Показатель	Группа больных							
	1-я				2-я			
	подгруппа 1.1		подгруппа 1.2*		подгруппа 2.1		подгруппа 2.2*	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Пол, муж. / жен.	10 / 2	83,3 / 16,7	47 / 6	88,7 / 11,3	21 / 4	84,0 / 16,0	18 / 2	90,0 / 10,0
Статус курения:								
курильщики	7	58,3	21	39,6	13	52,0	7	35,0
бывшие курильщики	4	33,3	24	45,3	8	32,0	11	55,0
некурящие	1	8,3	8	15,1	4	16,0	2	10,0
Тип ХОБЛ:								
бронхитический	8	66,7	49	92,5	17	68,0	20	100
эмфизематозный	4	33,3	4	7,5	8	32,0	0	0
Степень тяжести ХОБЛ:								
I (легкая)	1	8,3	0	0	0	0	1	5,0
II (среднетяжелая)	4	33,3	9	17,0	4	16,0	6	30,0
III (тяжелая)	5	41,7	35	66,0	18	72,0	10	50,0
IV (крайне тяжелая)	2	16,7	9	17,0	3	12,0	3	15,0
Степень тяжести обострения:								
среднетяжелое	10	83,3	37	69,8	18	72,0	14	70,0
тяжелая	1	8,3	11	20,8	6	24,0	3	15,0
крайне тяжелое	1	8,3	5	9,43	1	4,0	3	15,0
ДН, в т. ч. степени:	11	91,7	46	86,8	22	88,0	17	85,0
I (SaO ₂ 90–94 %)	9	75,0	32	60,4	15	60,0	12	60,0
II (SaO ₂ 75–89 %)	2	16,7	14	26,4	7	28,0	5	25,0
ХСН	–	–	–	–	18	72,0	14	70,0

Примечание: * – $p > 0,1$ для всех показателей между подгруппами 1.1 и 1.2; 2.1 и 2.2.

Notes: * – $p > 0,1$.

ожирения во 2-ю группу были включены пациенты с обострением ХОБЛ ($n = 45$), у 25 из которых избыточная масса тела и ожирение ($\text{ИМТ} < 25 \text{ кг} / \text{м}^2$) не отмечены (подгруппа 2.1). В подгруппу 2.2 включены пациенты ($n = 20$) с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг} / \text{м}^2$).

Возраст больных в группах 2.1 и 2.2 не имел статистически значимых различий, составив $62,4 \pm 2,2$ и $59,4 \pm 1,4$ года соответственно ($p > 0,1$). ИМТ в подгруппе 2.1 составил $21,4 \pm 0,5 \text{ кг} / \text{м}^2$, в подгруппе 2.2 – $36,0 \pm 0,9 \text{ кг} / \text{м}^2$ ($p < 0,001$). Между подгруппами 2.1 и 2.2 не наблюдалось статистически значимых различий по полу и статусу курения. ИК был сопоставим в подгруппах 2.1 и 2.2: $41,6 \pm 4,0$ и $37,8 \pm 6,2$ пачко-лет соответственно ($p > 0,1$). Между подгруппами 2.1 и 2.2 отсутствовали различия по типу и степени тяжести ХОБЛ, а также степени тяжести обострения заболевания, ДН, по доле больных с ХСН. Оценка по САТ не различалась в обеих подгруппах: $30,4 \pm 1,2$ балла в подгруппе 2.1 и $29,8 \pm 1,0$ балла – в подгруппе 2.2.

У всех больных проводились обследования в соответствии с рекомендациями GOLD (2013).

Контрольную группу составили здоровые лица ($n = 26$: 15 (57,7 %) мужчин, 11 (42,3 %) женщин; средний возраст – $48,2 \pm 3,1$ года).

Определение показателей активности системного воспаления, ассоциированного с ХОБЛ, СРБ, TNF- α , IL-1b и IL-6, проводилось в сыворотке крови мето-

дом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем ("Вектор-Бест", Россия).

Подготовка исследуемых образцов плазмы и выполнение коагуляционных и агрегационных тестов осуществлялись в соответствии со стандартными методиками, описанными в руководстве по лабораторной диагностике [15]. Агрегационная активность тромбоцитов исследовалась в обогащенной тромбоцитами плазме с применением индукторов агрегации ристомидина, адреналина, аденозиндифосфата (АДФ) и арахидоновой кислоты. Определение концентрации фибриногена в плазме проводилось хронометрическим методом по A. Clauss (1957).

В целях распознавания состояния тромботической готовности учитывались показатели тромбинемии и фибринолиза, дисфункции эндотелия сосудов, антифосфолипидного синдрома. Определялись следующие маркеры тромбинемии и фибринолиза: растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК), D-димеры, комплекс "тромбин-антитромбин" (ТАТ). Анализ содержания РФМК проводился ортофенантролиновым методом по В.А. Елькомову и А.П. Момоту (1987). Оценка плазменного содержания D-димеров выполнялась иммунотурбидиметрическим методом с использованием реагентов (Helena Bioscience, Великобритания). ТАТ определялся методом твердофазного ИФА с применением набора реагентов

(Assaypro, США). В исследовании оценивались показатели дисфункции эндотелия: гомоцистеин, эндотелин-1 (ЭТ-1), антиген фактора Виллебранда (VWF:ag). Измерение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови выполнялось методом твердофазного ИФА с использованием набора реагентов (Biomedica, Австрия). Сывороточное содержание гомоцистеина оценивалось методом ИФА с использованием реагентов (Axis-Shield PoC AS, Норвегия). Определение VWF:ag в плазме крови проводилось методом ИФА при помощи реагентов (Helena Bioscience, Великобритания).

Для выявления антифосфолипидных антител (АФЛА) применялись функциональные методы, основанные на способности многих видов АФЛА оказывать *in vitro* антикоагулянтное действие, что выявлялось с помощью фосфолипидзависимых коагуляционных тестов – модифицированного определения активированного парциального тромбопластинового времени, протромбинового времени с разведенным тромбопластином, лебетоксового времени с разведенным ядом гюрзы ("Технология-Стандарт", Россия).

Для оценки антикоагулянтного потенциала крови использовались хромогенные методы определения активности антитромбина III (АТ–III) и протеина С с применением тест-систем ("Технология-Стандарт", Россия и Siemens, Германия соответственно). Плазменное содержание ингибитора внешнего пути свертывания (TFPI) определялось с применением тест-системы для ИФА (American Diagnostica GmbH, Германия). Фибринолитическая активность плазмы крови оценивалась в коагуляционном тесте ХПа-зависимого лизиса эуглобулинов. Активность плазминогена определялась хромогенным методом с применением реагентов ("Технология-Стандарт", Россия). Определялись антигены тканевого активатора плазминогена (tPA) и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа PAI-1 с применением метода ИФА при помощи реагентов (Technoclone, Австрия).

Для проведения указанных методов исследования использовалось следующее оборудование: оптический агрегометр Chronolog 490D (Chrono-log

Corporation, США), автоматический коагулометр Sysmex CA 1500 (Sysmex, Япония); для амидолитических методов анализа активности изучаемых белковых факторов на хромогенных субстратах – спектрофотометр Photometr 5010 (Robert Riele GmbH & Co KG, Германия).

Анализ характера распределения изучаемых показателей проводился с применением критерия Шапиро–Уилка. В результате тестирования показано нормальное распределение всех изучаемых показателей. При статистической оценке результатов использовались критерий Стьюдента и ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Критический уровень значимости результатов исследования принимался $p < 0,05$. Статистические данные получены с использованием статистической программы SPSS 16.0.

Результаты и обсуждение

При анализе влияния ХСН на показатели системного воспаления у больных с обострением ХОБЛ в 1-й группе установлено, что показатель СРБ был в равной степени увеличен в подгруппах 1.1 и 1.2 (табл. 2). При этом плазменный уровень TNF-α возрастал только у пациентов с ХСН. Сывороточное содержание IL-6 не различалось в подгруппах 1.1 и 1.2. При этом концентрация IL-6 в подгруппе 1.2 была повышена в сравнении с контрольными значениями.

Выявлялось увеличение плазменного содержания ТАТ: в подгруппе 1.1 – в 2,5 раза, в подгруппе 1.2 – в 2,7 раза по сравнению с контрольными данными, без статистически значимых различий между указанными подгруппами (табл. 3).

Уровень D-димеров был одинаковым в обеих подгруппах и не отличался от результатов тестирования контрольной группы. Не наблюдалось различий плазменного содержания РФМК в зависимости от наличия ХСН. При этом в основной группе имелось статистически значимое повышение этого показателя. В обеих подгруппах отмечалось одинаковое повышение плазменного содержания гомоцистеина по отношению к контрольной группе. В подгруппе 1.2 отмечалось статистически значимое увеличение в крови

Таблица 2
Анализ показателей активности воспаления у больных с обострением ХОБЛ ($X \pm m$)
Table 2
Inflammation activity in patients with acute exacerbation of COPD ($X \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Группа больных					
		1-я			2-я		
		подгруппа 1.1	подгруппа 1.2	p	подгруппа 2.1	подгруппа 2.2	p
СРБ, мг / л	3,3 ± 0,1	30,7 ± 11,2 ²	37,1 ± 5,9 ⁴	> 0,1	36,3 ± 8,0 ⁴	14,9 ± 3,5 ³	< 0,02
TNF-α, пг / мл	3,01 ± 0,60	3,25 ± 0,85	10,5 ± 1,77 ⁴	< 0,001	9,82 ± 2,72 ²	11,58 ± 3,20 ²	> 0,1
IL-1β, пг / мл	2,55 ± 0,15	2,86 ± 0,59	3,21 ± 0,30	> 0,1	3,03 ± 0,44	3,17 ± 0,40	> 0,1
IL-6, пг / мл	3,00 ± 0,34	4,38 ± 0,68	4,46 ± 0,47 ²	> 0,1	3,80 ± 0,46	5,15 ± 0,80 ²	> 0,1

Примечание: здесь и в табл. 3, 4: статистическая значимость различий с контрольной группой: ¹ – $p < 0,05$; ² – $p < 0,02$; ³ – $p < 0,01$; ⁴ – $p < 0,001$.
Notes: $p_1 < 0.05$; $p_2 < 0.02$; $p_3 < 0.01$; $p_4 < 0.001$ in comparison to controls.

Таблица 3
Анализ показателей тромботической готовности у больных с обострением ХОБЛ ($X \pm m$)
Table 3
Thrombotic activity in patients with acute exacerbation of COPD ($X \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Группа больных					
		1-я			2-я		
		подгруппа 1.1	подгруппа 1.2	p	подгруппа 2.1	подгруппа 2.2	p
РФМК, мг / дл	6,5 ± 0,5	11,8 ± 3,0	9,8 ± 1,0 ³	> 0,1	13,8 ± 1,8 ⁴	8,7 ± 1,1	0,02
D-димеры, мг / л	0,11 ± 0,02	0,14 ± 0,04	0,16 ± 0,04	> 0,1	0,24 ± 0,07	0,08 ± 0,01	< 0,05
TAT, нг / мл	2,58 ± 0,31	6,57 ± 0,74 ⁴	7,05 ± 0,44 ⁴	> 0,1	7,14 ± 0,73 ⁴	6,65 ± 0,64 ⁴	> 0,1
Гомоцистеин, ммоль / л	9,40 ± 0,63	15,34 ± 1,53 ⁴	14,07 ± 1,07 ⁴	> 0,1	13,79 ± 1,17 ³	13,000 ± 1,173 ³	> 0,1
ЭТ-1, фмоль / мл	0,56 ± 0,09	1,25 ± 0,34	1,27 ± 0,29 ¹	> 0,1	1,01 ± 0,19 ²	0,92 ± 0,10 ²	> 0,1
VWF:ag, %	115,3 ± 6,1	141,6 ± 18,1	142,5 ± 7,9 ³	> 0,1	148,0 ± 10,8 ²	136,9 ± 13,8	> 0,1

уровней антигена фактора Виллебранда (VWF:ag) и ЭТ-1 по сравнению с контрольными значениями. При этом отсутствовали различия содержания VWF:ag и ЭТ-1 в подгруппах 1.1 и 1.2.

Показатели тромбоцитарного и плазменного гемостаза между подгруппами больных с обострением ХОБЛ не различались в зависимости от наличия ХСН (табл. 4). Ристомин-индуцированная агрегация тромбоцитов была статистически значимо увеличена в подгруппе 1.2 в сравнении с контрольными показателями, что ассоциировалось с увеличением плазменного уровня фактора Виллебранда. Отмечалось значительное увеличение в подгруппах 1.1 и 1.2 антикоагулянтного потенциала плазмы за счет повышения плазменного содержания TFPI по отношению к контрольным значениям. Ключевым изменением в состоянии фибринолитической системы

у больных с обострением ХОБЛ явилось значительное увеличение плазменного содержания PAI-1. При этом отношение tPA / PAI-1 в обеих подгруппах было статистически значимо и одинаково снижено в сравнении с контрольными показателями.

Показано, что во 2-й группе у пациентов с ожирением (подгруппа 2.2) менее выражено повышение уровня СРБ, чем в подгруппе 2.1 (см. табл. 2). При этом не выявлено различий в степени повышения плазменного содержания TNF- α . Сывороточная концентрация IL-6 в подгруппе 2.2 была повышена в сравнении с контрольными значениями, не наблюдалось различия этого показателя в зависимости от сопутствующего ожирения.

Увеличение плазменного содержания TAT, гомоцистеина, ЭТ-1 в сравнении с контрольными данными наблюдалось у больных с обострением ХОБЛ

Таблица 4
Анализ показателей тромбоцитарного и плазменного гемостаза у больных с обострением ХОБЛ ($X \pm m$)
Table 4
Thrombocyte and plasma hemostasis in patients with acute exacerbation of COPD ($X \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Группа больных			
		1-я		2-я	
		подгруппа 1.1	подгруппа 1.2	подгруппа 2.1	подгруппа 2.2
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ / л	256,0 ± 9,4	269,3 ± 29,5	244,1 ± 11,8	259,2 ± 12,7	236,5 ± 32,6
Агрегация тромбоцитов с индукторами:					
ристомин, %	80,4 ± 1,0	86,3 ± 4,4	91,7 ± 1,9 ⁴	90,0 ± 3,1 ³	89,9 ± 3,3 ³
адреналин, %	74,5 ± 0,7	57,1 ± 13,1	50,0 ± 5,8 ⁴	57,9 ± 8,7	42,7 ± 8,3 ⁴
АДФ, %	75,6 ± 0,5	62,9 ± 7,3	70,3 ± 2,7	71,5 ± 4,4	64,2 ± 5,1 ¹
арахидоновая кислота, %	76,2 ± 0,7	63,0 ± 11,4	60,2 ± 7,1 ¹	68,7 ± 8,8	59,0 ± 9,5
Концентрация фибриногена в плазме, г / л	2,52 ± 0,13	3,99 ± 0,55 ²	3,20 ± 0,21 ³	3,69 ± 0,41 ³	2,99 ± 0,26
Активность АТ-III, %	99,4 ± 1,8	97,8 ± 7,9	98,4 ± 3,2	94,9 ± 4,9	93,5 ± 4,0
Активность протеина С, %	105,0 ± 3,5	127,6 ± 14,0	123,9 ± 7,2 ¹	126,2 ± 8,8 ¹	122,6 ± 10,4
TFPI, нг / мл	71,4 ± 5,7	159,0 ± 7,8 ⁴	158,6 ± 4,8 ⁴	157,5 ± 7,5 ⁴	160,9 ± 7,2 ⁴
XIIa-зависимый лизис эуглобулинов, мин	17,7 ± 2,3	27,1 ± 5,1	28,8 ± 3,0 ³	38,2 ± 4,4 ⁴	21,7 ± 2,9
Активность плазминогена, %	107,5 ± 3,3	108,5 ± 5,6	117,3 ± 3,9	113,7 ± 6,1	114,7 ± 6,2
tPA, нг / мл	4,84 ± 0,21	5,23 ± 0,43	4,94 ± 0,18	5,05 ± 0,23	4,68 ± 0,35
PAI-1, ME / мл	3,41 ± 0,67	9,14 ± 1,09 ⁴	8,64 ± 0,41 ⁴	8,83 ± 0,69 ⁴	9,02 ± 0,63 ⁴
tPA / PAI-1	1,55 ± 0,34	0,62 ± 0,07 ²	0,62 ± 0,03 ³	0,64 ± 0,05 ²	0,55 ± 0,05 ³

независимо от наличия сопутствующего ожирения (см. табл. 3). В подгруппе 2.1 статистически значимо увеличивалось плазменное содержание VWF:ag. Значения этого показателя в подгруппах 2.1 и 2.2 были статистически неразличимы. Ристомидин-индуцированная агрегация тромбоцитов была одинаково повышена в обеих подгруппах. Повышение уровня TFPI у пациентов с обострением ХОБЛ не зависело от наличия ожирения (см. табл. 4). Угнетение фибринолиза, оцениваемое по отношению tPA / PAI-1, не различалось в подгруппах 2.1 и 2.2.

Антифосфолипидные антитела в данном исследовании ни у кого из пациентов не выявлены.

В современной литературе приводятся аналогичные данные о повышении ряда показателей дисфункции эндотелия и тромбинемии у пациентов с ХОБЛ и ДН, а также о роли TNF- α и ряда провоспалительных медиаторов в прогрессировании атеросклероза у больных с заболеваниями системы кровообращения. Эти факторы рассматриваются как критерии состояния тромботической готовности, т. к. указывают на непосредственную угрозу тромбообразования [7, 16, 17]. Ведущую роль в формировании антикоагулянтной защиты в период обострения ХОБЛ играет TFPI, концентрация которого значительно возрастает в периферической крови. Основным источником TFPI является сосудистый эндотелий легких [10]. Важнейшей функцией этого антикоагулянта является блокирование активации внешнего пути свертывания в комплексе с Ха-фактором. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с венозными тромбозами наблюдалось снижение уровня TFPI, а терапия ингаляционным гепарином сопровождалась повышением активности АТ-III и TFPI [10, 18]. Согласно полученным данным, показатель TFPI используется как дополнительный критерий оценки эффективности гепаринотерапии у больных с обострением ХОБЛ и тяжелой ДН. Выявленные у больных с обострением ХОБЛ изменения плазменного содержания TFPI не зависят от сопутствующих ХСН или ожирения.

Увеличение уровня PAI-1 и уменьшение содержания tPA являются независимыми факторами риска инфаркта миокарда [10, 19, 20]. Основным источником одновременной продукции tPA и PAI-1 до настоящего времени считался эндотелий сосудов [10]. Однако в последние годы показано, что синтез PAI-1 осуществляется также в адипоцитах висцеральной жировой ткани и усиливается при воспалительных реакциях [20].

В данном исследовании у больных с обострением ХОБЛ отсутствовали различия в степени увеличения концентрации PAI-1 в периферической крови больных в зависимости от наличия ожирения.

Заключение

На основании изложенного можно сделать следующие выводы:

- обострение ХОБЛ сопровождается повышением плазменных уровней комплекса ТАТ, гомоцистемина, ингибитора активатора плазминогена 1-го

типа, фактора Виллебранда, ЭТ-1, отражающих тромбогенные сдвиги гемостаза на фоне повреждения и дисфункции эндотелия сосудов;

- ХСН и ожирение не оказывают влияния на увеличение содержания в крови маркеров тромботической готовности у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ;
- особенностью тромбогенных и провоспалительных изменений лабораторных показателей у больных с обострением ХОБЛ и сопутствующей ХСН является повышение уровня TNF- α ;
- увеличение антикоагулянтной активности периферической крови у больных с обострением ХОБЛ происходит в первую очередь за счет возрастания содержания ингибитора внешнего пути свертывания, что позволяет рекомендовать его определение в качестве дополнительного лабораторного критерия эффективности антикоагулянтной терапии у больных с обострением ХОБЛ.

Литература

1. Rabe K.F., Wedzicha J.A., Wouters E. F.M. et al. COPD and Comorbidity. *Eur. Respir. Soc. Monograph*. 2013. DOI: 10.1183/1025448x.erm5913.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2013 [electronic resource]. www.goldcopd.org. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
3. Чучалин А.Г., ред. Хроническая обструктивная болезнь легких: Монография. М.: *Атмосфера*; 2008.
4. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. *Пульмонология*. 2013; 3: 5–19.
5. Wakabayashi K., Gonzalez M., Delhay C. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Acute-Phase Outcome of Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol*. 2010; 106 (3): 305–309.
6. Singanayagam A., Schembri S., Chalmers J.D. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2013; 10 (2): 81–89.
7. Cavaille's A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev*. 2013; 22: 454–475.
8. Gunen H., Gulbas G., In E. et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J*. 2010; 35: 1243–1248.
9. Liu L., Miura K., Fujiyoshi A. et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease mortality in the United States and in Japan. *Am. J. Cardiol*. 2014; 113 (1): 84–89.
10. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: *Экспресс-издательство*; 2010.
11. Martin-Ventura J.L., Madrigal-Matute J., Martinez-Pinna R. et al. Erythrocytes, leukocytes and platelets as a source of oxidative stress in chronic vascular diseases: Detoxifying mechanisms and potential therapeutic options. *Thromb. Haemost*. 2012; 108: 435–442.
12. Högye M., Mándi Y., Csanády M. et al. Comparison of circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in hypertrophic cardiomyopathy and in idiopathic

- dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (2): 249–251.
13. Zhengxun Z., Xincan L., Xiaoling C. et al. Relation of QRS duration and TNFA in patients with cardiac desynchronisation in chronic heart failure. *Heart.* 2011; 97 (Suppl. 3): A222.
 14. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). [Утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года]. *Сердечная недостаточность.* 2010; 11 (57): 3–62. Available at: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/Guidelines_SSHF_rev.3.01_2010.pdf
 15. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: "Ньюдиамед"; 2008.
 16. Момот А.П., ред. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: Монография. Барнаул: Издательство Алтайского университета; 2011.
 17. Marcucci R., Gori A.M., Giannotti F. et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1017–1022.
 18. Bendstrup K.E., Gram J., Jensen J.I. Effect of inhaled heparin on lung function and coagulation in healthy volunteers. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 606–610.
 19. Mannucci P.M., Bernardinelli L., Foco L. et al. Tissue plasminogen activator antigen is strongly associated with myocardial infarction in young women. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 280–286.
 20. Preissner K.T. Adipose tissue-derived PAI-1: A molecular link for thrombo-inflammatory disease states? *J. Thromb. Haemost.* 2012; 108: 485–492.
 9. Liu L., Miura K., Fujiyoshi A. et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease mortality in the United States and in Japan. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113 (1): 84–89.
 10. Kuznik B.I. Cellular and Molecular Mechanisms of Hemostasis Regulation in Health and Disease. Chita: *Ekspress-izdatel'stvo*; 2010 (in Russian).
 11. Martin-Ventura J.L., Madrigal-Matute J., Martinez-Pinna R. et al. Erythrocytes, leukocytes and platelets as a source of oxidative stress in chronic vascular diseases: Detoxifying mechanisms and potential therapeutic options. *Thromb. Haemost.* 2012; 108: 435–442.
 12. Högye M., Mándi Y., Csanády M. et al. Comparison of circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in hypertrophic cardiomyopathy and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94 (2): 249–251.
 13. Zhengxun Z., Xincan L., Xiaoling C. et al. Relation of QRS duration and TNFA in patients with cardiac desynchronisation in chronic heart failure. *Heart.* 2011; 97 (Suppl. 3): A222.
 14. National clinical guidelines of Russian Scientific Society of Cardiologists and Society of Heart Failure Specialists on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (the 3rd revision approved by the SHFS Conference on the 15th, December, 2009). *Heart Failure.* 2010; 11 (57): 3–62. Available at: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/Guidelines_SSHF_rev.3.01_2010.pdf (in Russian).
 15. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and Supervised Therapy of Hemostasis Disorders. Moscow: *Nyudiamed*; 2008 (in Russian).
 16. Momot A.P., ed. Recent Methods for Thrombotic Activity Detection. A Monograph. Barnaul: *Izdatel'stvo Altayskogo universiteta*; 2011 (in Russian).
 17. Marcucci R., Gori A.M., Giannotti F. et al. Markers of hypercoagulability and inflammation predict mortality in patients with heart failure. *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 1017–1022.
 18. Bendstrup K.E., Gram J., Jensen J.I. Effect of inhaled heparin on lung function and coagulation in healthy volunteers. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 606–610.
 19. Mannucci P.M., Bernardinelli L., Foco L. et al. Tissue plasminogen activator antigen is strongly associated with myocardial infarction in young women. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3: 280–286.
 20. Preissner K.T. Adipose tissue-derived PAI-1: A molecular link for thrombo-inflammatory disease states? *J. Thromb. Haemost.* 2012; 108: 485–492.

Поступила 22.09.14
УДК 616.248-085.243

References

1. Rabe K.F., Wedzicha J.A., Wouters E.F.M. et al. COPD and Comorbidity. *Eur. Respir. Soc. Monograph.* 2013. DOI: 10.1183/1025448x.erm5913.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2013 [electronic resource]. www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf
3. Chuchalin A.G., ed. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A monograph. Moscow: *Atmosfera*; 2008 (in Russian).
4. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease: acute exacerbation. *Pul'monologiya.* 2013; 3: 5–19 (in Russian).
5. Wakabayashi K., Gonzalez M., Delhay C. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Acute-Phase Outcome of Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106 (3): 305–309.
6. Singanayagam A., Schembri S., Chalmers J.D. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (2): 81–89.
7. Cavaille's A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 454–475.
8. Gunen H., Gulbas G., In E. et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1243–1248.

Received September 22, 2014
UDC 616.248-085.243

Информация об авторах

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, главный внештатный специалист-терапевт Минздрава России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru
Цеймах Ирина Яковлевна – к. м. н., доцент кафедры терапии и семейной медицины ФПК и ППС ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (3852) 68-50-29, факс: (3852) 68-50-23; e-mail: irintsei@mail.ru
Момот Андрей Павлович – д. м. н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ "Гематологический научный центр" Минздрава России; научный руководитель лаборатории гематологии центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (3832) 68-98-00; e-mail: xyzan@yandex.ru
Мамаев Андрей Николаевич – д. м. н., старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ "Гематологический научный центр" Минздрава

России, зав. лабораторией гемостаза КГБУЗ "Краевая клиническая больница"; тел. / факс: (3852) 68-98-80; e-mail: amamaev@yandex.ru
Карбышев Илья Анатольевич – зав. отделом лабораторной диагностики КГБУЗ "Диагностический центр Алтайского края"; тел.: (3852) 24-46-63, факс: (3852) 26-15-07; e-mail: sav@dcak.ru
Костюченко Геннадий Иванович – д. м. н., профессор, зам. главного врача по научной работе ФГУЗ "Краевая клиническая больница"; тел. / факс: (3852) 68-98-56; e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Author information

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of the Russian Science Academy, Director of Federal State Budget institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia, the Chairman of the Russian Respiratory Society, Chief Therapist and Pneumologist of the Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru
Tseymakh Irina Yakovlevna, PhD, Associate Professor of Chair of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, State Budget High-Level Educational Institution "Altay State Medical University",

Healthcare Ministry, Russia; tel.: (3852) 68-50-29, fax: (3852) 68-50-23; e-mail: irintsei@mail.ru

Momot Andrey Pavlovich, MD, Director of Altay branch of Federal State Budget Institution "Hematology Scientific center", Healthcare Ministry, Russia; Scientific Advisor of Laboratory of Hematology, Central Scientific Research Laboratory, State Budget High-Level Educational Institution "Altay State Medical University", Healthcare Ministry, Russia; tel.: (3832) 68-98-00; e-mail: xyzan@yandex.ru

Mamaev Andrey Nikolaevich, MD, Senior Researcher of Altay branch of Federal State Budget Institution "Hematology Scientific center", Healthcare Ministry, Russia; Head of Laboratory of Hemostasis, State Budget Clinical Healthcare Institution "Territorial Clinical Hospital"; tel. / fax: (3852) 68-98-80; e-mail: amamaev@yandex.ru

Karbyshv Il'ya Anatol'evich, Head of Department of Laboratory Diagnosis, Territorial State Budget Healthcare Institution "Diagnostic Center of Altay Territory"; tel.: (3852) 24-46-63, fax: (3852) 26-15-07; e-mail: sav@dcak.ru
Kostyuchenko Gennadiy Ivanovich, MD, Professor, Deputy Director for Science of State Budget Clinical Healthcare Institution "Territorial Clinical Hospital"; tel. / fax: (3852) 68-98-56; e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Рецензия на монографию "Спонтанная эмфизема средостения (клиника, диагностика, лечение)"*

Уважаемые коллеги!

Вышла в свет монография, написанная известным торакальным хирургом профессором *Михаилом Михайловичем Абакумовым* и его учеником *Х.М.Шамба*, посвященная спонтанной эмфиземе средостения.

Публикация этой монографии — важное событие для медицины, т. к. данная тема в отечественной литературе практически не освещалась.

В работе представлен подробный аналитический обзор сообщений, имеющихся в литературе, в первую очередь англоязычной, а также детальный анализ своих собственных наблюдений за пациентами с эмфиземой средостения.

Из пациентов со спонтанным пневмотораксом (их число превысило 430 человек), находившихся на лечении в НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского, спонтанная эмфизема средостения диагностирована у 104. Это уникальный для мировой практики опыт врачебного коллектива, тем более что многие больные и в последующем наблюдались в данном учреждении.

В работе последовательно рассматриваются история и представление об этиопатогенезе спонтанной зоны средостения; с большим интересом читается раздел о различных клинических масках спонтанной эмфиземы; для врачей практический интерес представит раздел о лечении пациентов с этим заболеванием.

Некоторые из наблюдений, представленных в монографии, рассматриваются как уникальный опыт торакальных хирургов и врачей-пульмонологов.

После работы *Эдуарда Исаксона* (1872), посвященной поражениям сосудов при эмфиземе, можно сказать, что данная монография является вехой в отечественном здравоохранении, а подробно изложенные вопросы клинической картины, диагностики и лечения такой редкой формы патологии человека, как эмфизема средостения, безусловно, будут полезны для врачей многих специализаций.

Академик РАН, профессор *А.Г.Чучалин*

* — Абакумов М.М., Шамба Х.Л. Спонтанная эмфизема средостения (клиника, диагностика, лечение). М.: *Бином*; 2015.

Сила адгезии, жесткость мембраны нейтрофилов и биомаркеры системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией

В.В.Гайнитдинова¹, Л.А.Шарафутдинова², И.М.Камалтдинов², С.Н.Авдеев³

1 – ГБОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России: 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3;

2 – ГБОУ ВПО "Башкирский государственный университет", Центр микро- и наномасштабной динамики дисперсных систем: 450076, Россия, Уфа, ул. З.Валиди, 32;

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

Резюме

Методом атомно-силовой микроскопии проведен анализ вязкоупругих свойств (силы адгезии и жесткости мембраны) нейтрофилов, изучены их взаимосвязи с биомаркерами системного воспаления (СВ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от наличия легочной гипертензии (ЛГ). В режиме силовой спектроскопии определена сила адгезии и количественная оценка жесткости (модуля Юнга) клеточной мембраны нейтрофилов. По результатам исследования показано, что у больных ХОБЛ + ЛГ наблюдается значимое увеличение жесткости мембраны (повышение значения модуля Юнга) и силы адгезии нейтрофилов по сравнению с контролем и больными без ЛГ. Показана тесная взаимосвязь исследуемых показателей нейтрофилов и биомаркеров СВ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, атомно-силовая микроскопия, нейтрофилы, сила адгезии, жесткость мембраны, биомаркеры воспаления.

Adhesion force, neutrophil membrane stiffness and systemic inflammation biomarkers in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension

V.V.Gaynitdinova¹, L.A.Sharafutdinova², I.M.Kamaltidinov², S.N.Avdeev³

1 – State Institution "Bashkir State Medical University": 3, Lenina ul., Ufa, 3450000, Bashkir Republic, Russia;

2 – State Institution "Bashkir State University", The Center of Nano- and Microdynamics of Disperse Systems: 32, Z.Validi ul., Ufa, 450076, Bashkir Republic, Russia;

3 – Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate blood neutrophil functional properties and the relationships to systemic inflammation in order to better understand a role of systemic inflammation for PH occurrence in COPD patients. *Methods.* This was a local open comparative study involving 30 patients with COPD (15 patients with PH and 15 patients without PH). The blood neutrophil functional properties (cell membrane stiffness and adhesion force) were measured using the atomic force microscopy. The power spectroscopy was used to quantitatively assess the adhesion force and neutrophil cell membrane stiffness (the Young's modulus). *Results.* Blood neutrophil and thrombocyte numbers, CRP and fibrinogen levels were significantly higher in patients with COPD + PH compared to COPD patients without PH. Relationships were found between systemic inflammation biomarkers and systolic pulmonary artery pressure. *Conclusion.* The results demonstrated that the membrane stiffness and the adhesion force were significantly increased in COPD patients with PH compared to controls and to COPD patients without PH. These neutrophil parameters were closely related to systemic inflammation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, atomic force microscopy, neutrophils, membrane stiffness, systemic inflammation biomarkers.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется не полностью обратимым ограничением потока воздуха, в котором играет важную роль хроническое воспаление дыхательных путей [1, 2]. Согласно результатам многочисленных исследований у больных ХОБЛ имеют место активация и изменения структуры основных эффекторных клеток воспаления – нейтрофилов [3]. При этом наблюдается нарушение функционирования циркулирующих нейтрофилов, повышение их хемотаксической реакции и экспрессии поверхностных клеточных адгезивных молекул, что способствует развитию системного воспалительного ответа [4, 5]. Системное

воспаление (СВ), в свою очередь, может способствовать развитию системных проявлений ХОБЛ, включая сердечно-сосудистые заболевания, рак легких, потерю массы тела, остеопороз и диабет [6].

Обсуждается роль системного воспаления в развитии частого и неблагоприятного осложнения у больных ХОБЛ – легочной гипертензии (ЛГ) [7, 8]. Основной причиной ее развития является артериальная гипоксемия, но в последние годы активно обсуждается дисфункция эндотелия легочных сосудов при ЛГ различного генеза, в т. ч. связанная с воспалением [7]. По данным ряда авторов, при ХОБЛ увеличение уровня фибриногена, активация нейтрофилов

и усиление агрегации тромбоцитов оказывают повреждающее действие на эндотелий [9]. Считается, что СВ по крайней мере частично ответственно за ЛГ, и нельзя полностью исключить обратную причинно-следственную связь [10]. Несмотря на проведенные исследования, потенциальная роль СВ в патогенезе ЛГ при ХОБЛ до конца не установлена [8].

Исследование вязкоупругих особенностей (жесткость мембраны и сила адгезии) нейтрофилов у больных ХОБЛ + ЛГ и изучение их взаимосвязи с биомаркерами СВ, возможно, поможет лучше понять роль воспаления в развитии ЛГ у этой категории больных. Одним из современных методов, позволяющих при высоком разрешении изучить наномеханические свойства клеточных мембран, является атомно-силовая микроскопия (АСМ). В настоящее время АСМ включает широкий спектр режимов, в т. ч. атомно-силовую спектроскопию [11].

Материалы и методы

Проведено местное открытое сравнительное исследование по изучению вязкоупругих свойств нейтрофилов периферической крови у больных ХОБЛ ($n = 30$) с помощью АСМ. В зависимости от наличия ЛГ больные были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 15$) – без ЛГ; 2-я ($n = 15$) – ХОБЛ + ЛГ. Критерием ЛГ с учетом параметров доплер-эхокардиографии (ЭхоКГ) было увеличение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) > 37 мм рт. ст. при скорости трикуспидальной регургитации (V) = 2,9– 3,4 м / с с дополнительными ЭхоКГ-кри-

териями ЛГ или без таковых (Рекомендации Европейского общества кардиологов по ЛГ, 2009). Средний возраст больных в группах составил $58,40 \pm 1,85$ и $60,57 \pm 1,93$ года, а средняя продолжительность заболевания – $12,20 \pm 1,15$ и $14,15 \pm 0,61$ года соответственно. Индекс курения (ИК) и индекс массы тела (ИМТ) составили в среднем $27,0 \pm 2,33$ и $26,22 \pm 4,04$ в группе больных ХОБЛ без ЛГ, а в группе ХОБЛ + ЛГ – $29,42 \pm 2,45$ и $27,38 \pm 0,81$ соответственно; СДЛА – в среднем $27,69 \pm 0,45$ и $41,24 \pm 0,87$ мм рт. ст. соответственно (табл. 1).

В контрольную группу вошли 14 практически здоровых лиц в возрасте 40–55 лет без патологии органов дыхания. Критериями исключения из исследования были острые формы других инфекционно-воспалительных, нагноительных заболеваний, лихорадка, злокачественные новообразования, сахарный диабет.

При поступлении пациентов в стационар в комплекс обязательного обследования входили общий анализ крови, определение содержания плазменного уровня фибриногена, уровня С-реактивного белка (СРБ). Для определения выраженности одышки использовались шкала САТ и опросник mMRC. ИК и ИМТ высчитывались по общепринятым формулам. SaO_2 определялась с помощью пульсоксиметра MD300С, надеваемого на палец. Спирометрия (ОФВ₁, ФЖЕЛ, отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ) проводилась на оборудовании *Master Screen Body* (Erich Jaeger, Германия). ЭхоКГ сердца проводилось на аппарате *Philips Invviser CHD* (Philips, США), изучались стандартные параметры гемодинамики, СДЛА определялось с помощью непрерывно-волновой доплерографии. Систолический градиент давления между правым желудочком и правым предсердием (ПП) рассчитывались по формуле Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации. Сумма транстрикуспидального градиента и давления в ПП принималась равной СДЛА (в отсутствие стеноза клапана легочной артерии). Давление в ПП оценивалось эмпирически, с использованием метода *B. Kircher*.

Объектом исследования послужили нейтрофилы периферической крови больных ХОБЛ. Забор крови проводился в 1-е сутки поступления пациентов в стационар до назначения антибактериальной терапии, системных глюкокортикостероидов. Нейтрофилы выделялись из гепаринизированной (20 ед. / мл) венозной крови доноров на двойном градиенте фиколл-урографина по методике *И.В.Подосинникова и соавт.* [12]. Клетки дважды отмывались забуференным изотоническим раствором натрия хлорида и взвешивались в растворе Хенкса. Оценка упругих свойств мембран нативных нейтрофилов проводилась в режиме силовой спектроскопии. Исследования поверхности клеток проводилось в жидкостной ячейке на АСМ *Agilent 5500* с использованием кремниевых зондов *PPP-CONTPt* (*Nanosensors*, Швейцария). Жесткость мембран оценивалась по модулю Юнга, который рассчитывался согласно теории Герца [13]. В серии экспериментов сравнивались показате-

Таблица 1
Клинико-инструментальная характеристика
больных ХОБЛ

Table 1
Clinical and laboratory characteristics of patients with
COPD

Показатель	Больные ХОБЛ	
	СДЛА < 37 мм рт. ст., $n = 15$	СДЛА > 37 мм рт. ст., $n = 15$
Возраст, годы	$58,40 \pm 1,85$	$60,57 \pm 1,93$
Продолжительность ХОБЛ, годы	$12,20 \pm 1,15$	$14,15 \pm 0,61$
ИК, пачко-лет	$27,0 \pm 2,33$	$29,42 \pm 2,45$
Частота обострений в год	$2,21 \pm 0,10$	$2,79 \pm 0,12^*$
ИМТ, кг / м ²	$26,22 \pm 4,04$	$27,38 \pm 0,81^*$
САТ, баллы	$24,43 \pm 2,51$	$27,33 \pm 0,87^*$
mMRC, баллы	$2,80 \pm 0,11$	$3,21 \pm 0,11^*$
ФЖЕЛ, %	$69,47 \pm 3,19$	$68,18 \pm 2,45$
ОФВ ₁ , %	$38,72 \pm 3,63$	$41,39 \pm 2,66$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	$43,59 \pm 2,21$	$44,57 \pm 2,62$
СДЛА, мм рт. ст.	$27,69 \pm 0,45$	$41,24 \pm 0,87^{**}$
SaO_2 , %	$96,33 \pm 0,88$	$93,25 \pm 0,71^*$

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОФВ₁ / ФЖЕЛ – модифицированный индекс Тиффно; SaO_2 – сатурация крови кислородом; САТ – COPD Assessment Test (оценочный тест по ХОБЛ); mMRC – Modified Medical Research Council (модифицированная шкала одышки); * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Notes: Statistically significant difference, * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.001$.

тели жесткости мембраны нейтрофилов, полученных из крови здоровых доноров и больных ХОБЛ. Для этого проводилось обзорное сканирование поля размером 60×60 мкм, для измерения выбиралось ≥ 15 клеток в каждом случае. Для визуализации сканируемых объектов использовалась программа *Pico View 1.10*, при дальнейшей обработке данных – программное обеспечение *Pico Image Basic 5.1*. Сила адгезии нейтрофилов определялась в режиме атомно-силовой спектроскопии. Использовались коллоидные V-образные зонды CP-PNPL-SiO-C с круглым наконечником (диаметр – 6,62 мкм).

Математико-статистическая обработка данных производилась в пакете прикладных программ *Statistica v. 7.0 (Statsoft Inc, США)*. Сравнение групп проводилось с помощью непараметрического теста Манна–Уитни, нулевая гипотеза об отсутствии различий групп отвергалась при $p < 0,05$. Степень тесноты связи параметров оценивалась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Спирометрические показатели у больных соответствовали тяжелой степени ХОБЛ: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) у больных ХОБЛ составила $69,47 \pm 3,19$ %, у больных ХОБЛ + ЛГ – $68,18 \pm 2,45$ %_{долж.}; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – $38,72 \pm 3,63$ и $41,39 \pm 2,66$ %_{долж.} соответственно. SaO₂ составила $96,33 \pm 0,88$ и $93,25 \pm 0,71$ % соответственно; тяжесть одышки по шкале mMRC и САТ у больных ХОБЛ с нормальным СДЛА – $2,80 \pm 0,11$ и $24,43 \pm 2,51$ балла, у больных ХОБЛ + ЛГ – $3,21 \pm 0,11$ и $27,33 \pm 0,87$ баллов соответственно. ИК был статистически значимо выше в группе больных ХОБЛ + ЛГ ($p < 0,05$).

В периферической крови у пациентов обеих групп был выявлен умеренный нейтрофильный лейкоцитоз до $9,2 \pm 0,33 \times 10^9$ / л и $10,81 \pm 0,34 \times 10^9$ / л соответственно. Наиболее значимое увеличение количества циркулирующих нейтрофилов отмечалось в группе больных ХОБЛ + ЛГ: по сравнению с группой больных ХОБЛ без ЛГ – на 30,9 % ($p < 0,05$), по сравнению с контрольной группой – на 54,6 % ($p < 0,001$).

Количество тромбоцитов находилось в пределах нормы в обеих группах, однако у пациентов с ЛГ их уровень был статистически значимо выше, чем у больных без ЛГ ($p < 0,05$) (табл. 2).

При исследовании биомаркеров воспаления в обеих группах было выявлено увеличение уровней сывороточного СРБ и фибриногена. У пациентов без ЛГ содержание СРБ и фибриногена в среднем составило $12,6 \pm 0,46$ мг / л и $4,12 \pm 1,36$ г / л, у больных ХОБЛ + ЛГ – $17,5 \pm 0,85$ мг / л и $4,78 \pm 0,98$ г / л соответственно.

При изучении корреляционных взаимоотношений показана тесная прямая взаимосвязь между уровнем СРБ и фибриногена ($r = 0,73$; $p < 0,05$), СДЛА ($r = 0,73$; $p < 0,05$), уровнем фибриногена и СДЛА ($r = 0,74$; $p < 0,05$).

С целью получения информации о вязкоупругих свойствах нейтрофилов больных ХОБЛ с помощью атомно-силовой спектроскопии была проведена оценка жесткости (модуля Юнга) мембраны нейтрофилов. Выявлены более высокие значения модуля Юнга клеточной мембраны нейтрофилов у больных ХОБЛ + ЛГ по сравнению с контролем и группой больных ХОБЛ без ЛГ (рис. 1; табл. 3).

Различия силовых кривых взаимодействия (подвода) зонда с поверхностью нейтрофилов контрольной группы (А), больных ХОБЛ (В) и больных ХОБЛ + ЛГ (С) показаны на рис. 2.

Таблица 2
Биомаркеры СВ у больных с обострением ХОБЛ
Table 2

Systemic inflammation biomarkers in patients with acute exacerbation of COPD

Показатель	Контрольная группа, n = 14	ХОБЛ	
		СДЛА < 37 мм рт. ст., n = 15	СДЛА > 37 мм рт. ст., n = 15
Лейкоциты крови, $\times 10^9$ / л	$5,20 \pm 0,08$	$9,20 \pm 0,33$	$10,81 \pm 0,34^*$
Тромбоциты, $\times 10^9$ / л	$206,07 \pm 2,12$	$221,36 \pm 4,71$	$297,60 \pm 5,15^*$
СРБ, мг / л	$1,60 \pm 0,33$	$12,60 \pm 0,46$	$17,50 \pm 0,85^*$
Фибриноген, г / л	$2,01 \pm 1,22$	$4,12 \pm 1,36$	$4,78 \pm 0,98^*$

Примечание: достоверность различий: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.
Notes: Statistically significant difference, * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Таблица 3
Функциональные показатели нейтрофилов у больных ХОБЛ
Table 3

Neutrophil functional parameters in COPD patients

Показатель	Контрольная группа, n = 14	ХОБЛ	
		СДЛА < 37 мм рт. ст., n = 15	СДЛА > 37 мм рт. ст., n = 15
Модуль Юнга, кПа	$15,29 \pm 0,05$	$38,79 \pm 0,32^*$	$52,75 \pm 0,48^*$
Сила адгезии, нН	$0,0760 \pm 0,0002$	$0,360 \pm 0,005^*$	$0,480 \pm 0,008^*$

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).
Notes: * – $p < 0,05$, statistically significant difference when compared to controls.

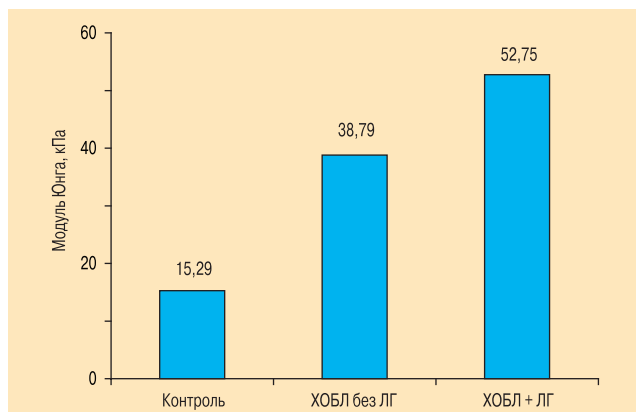


Рис. 1. Модуль Юнга нейтрофилов у пациентов контрольной группы и больных ХОБЛ, кПа

Fig. 1. The Young's modulus of neutrophils in patients with COPD and controls, kPa

На рис. 2 отчетливо видно, что наклон силовой кривой подвода зонда к поверхности нейтрофилов у больных ХОБЛ + ЛГ более крутой, что свидетельствует о более высокой жесткости мембраны клеток

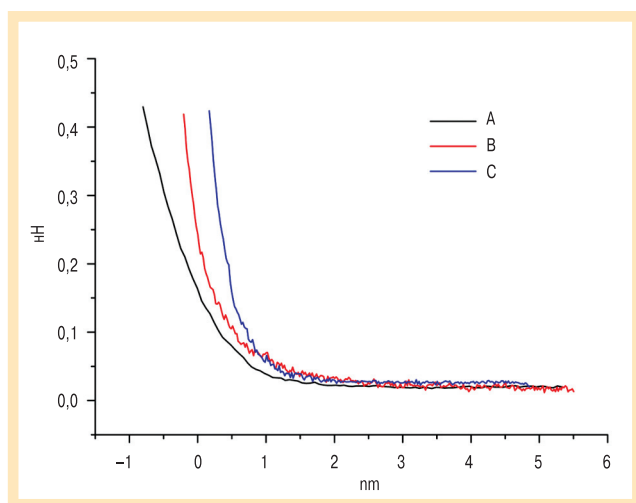


Рис. 2. Силовые кривые подвода зонда для нейтрофилов у пациентов: А – контрольной группы; В – больных ХОБЛ; С – ХОБЛ + ЛГ

Fig. 2. Forced curves of probe-neutrophil surface interaction during approaching the probe to the neutrophils: A) in controls; B) in COPD patients; C) in patients with COPD + pulmonary hypertension

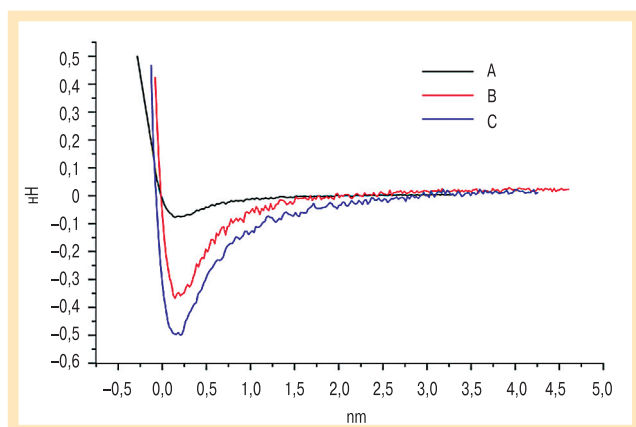


Рис. 3. Силовые кривые отвода зонда от поверхности нейтрофилов: А – контроль; В – ХОБЛ; С – ХОБЛ + ЛГ

Fig. 3. Forced curves of removal the probe from the neutrophil surface: A) in controls; B) in COPD patients; C) in patients with COPD + pulmonary hypertension

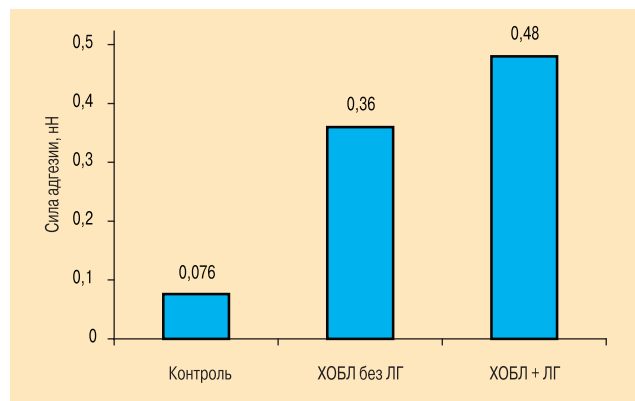


Рис. 4. Средние значения силы адгезии АСМ-зонда к поверхности нейтрофилов

Fig. 4. Mean force of adhesion of atomic force microscopy probe to the neutrophil surface

по сравнению с аналогичным показателем у пациентов контрольной группы и больных ХОБЛ без ЛГ.

Сила адгезии нейтрофилов определялась по силовым кривым отвода зонда от поверхности субстрата (клетки). На рис. 3 представлены силовые кривые, полученные при удалении зонда от поверхности нейтрофила доноров контрольной группы, больных ХОБЛ и ХОБЛ + ЛГ.

Как видно из рис. 3, характерной особенностью кривых, зарегистрированных при отводе зонда от поверхности нейтрофилов больных ХОБЛ, в отличие от кривых контрольной группы, является наличие пика – зуба (см. рис. 3). По максимальному значению пика вычислялась сила адгезии, которую нужно приложить, чтобы вывести из контакта поверхности зонда и субстрата (клетки).

Результаты серий экспериментов по определению силы адгезии представлены на рис. 4. Установлено, что для нейтрофилов доноров контрольной группы значение силы адгезии составляет $0,0760 \pm 0,0002$ нН. В группе больных ХОБЛ этот показатель равен $0,360 \pm 0,005$ нН. Максимальная величина силы адгезии была зарегистрирована у нейтрофилов, выделенных из периферической крови больных ХОБЛ + ЛГ, – $0,480 \pm 0,008$ нН.

Показано, что сила адгезии нейтрофилов у больных ХОБЛ без ЛГ выше, чем у нейтрофилов доноров контрольной группы, в 4,7 раза. У пациентов с ХОБЛ + ЛГ этот показатель выше, чем в группе контроля, в 6,3 раза, а в группе больных ХОБЛ без ЛГ – в 1,3 раза.

При изучении корреляционных взаимоотношений выявлена тесная связь между модулем Юнга мембраны нейтрофилов и СДЛА ($r = 0,83$; $p < 0,05$), уровнем СРБ ($r = 0,59$; $p < 0,05$), содержанием фибриногена ($r = 0,91$; $p < 0,05$), количеством тромбоцитов ($r = 0,57$; $p < 0,05$); силы адгезии нейтрофилов и СДЛА ($r = 0,61$; $p < 0,05$), СРБ ($r = 0,48$; $p < 0,05$), содержанием фибриногена ($r = 0,92$; $p < 0,05$) и количеством тромбоцитов ($r = 0,53$; $p < 0,05$). Характер взаимоотношений биомаркеров СВ и функциональных свойств нейтрофилов представлен на рис. 5.

В работе изучались вязкоупругие свойства нейтрофилов и их взаимосвязь с биомаркерами СВ у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ЛГ.

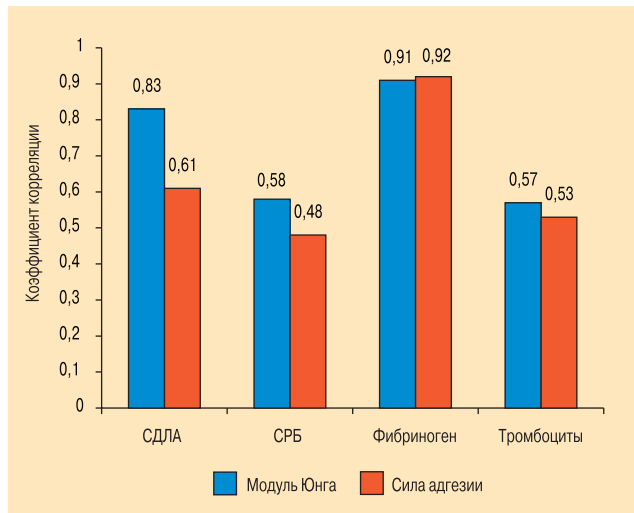


Рис. 5. Корреляционные взаимосвязи модуля Юнга и силы адгезии нейтрофилов с биомаркерами СВ и СДЛА у больных ХОБЛ
Fig. 5. Relationships between the Young's modulus, the neutrophil adhesion force, systemic inflammation biomarkers and systolic pulmonary artery pressure in COPD patients

К биомаркерам СВ, которые обычно используются для мониторинга заболевания у пациентов с ХОБЛ, относятся СРБ, фибриноген и лейкоциты. Повышенный уровень любого из этих 3 биомаркеров или всех может быть связан с риском развития сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ [14]. В многочисленных исследованиях сообщается о повышении уровня СРБ, фибриногена при ХОБЛ [15]. В исследовании *P.Jorppa et al.* показано, что СВ может также играть важную роль при развитии ЛГ у больных ХОБЛ. У пациентов с существенной ЛГ отмечен более высокий уровень циркулирующего СРБ и фактора некроза опухоли- α [16].

В работе *V.I.Peinado et al.* показано, что стенки мелких легочных артерий у больных ХОБЛ инфильтрованы лейкоцитами. При прогрессировании заболевания степень инфильтрации становится более заметной, она связана с увеличением жесткости стенок и эндотелиальной дисфункцией [10]. В других экспериментальных исследованиях также показана важная роль некоторых воспалительных белков в физиологии и регулировании давления в легочной артерии [17].

В данном исследовании в периферической крови у пациентов обеих групп был выявлен умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение уровня сыровороточного СРБ и фибриногена в обеих группах ХОБЛ по сравнению с контролем. Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных с обострением ХОБЛ СВ низкой градации. В то же время в группе ХОБЛ + ЛГ наблюдалось более значимое увеличение количества циркулирующих нейтрофилов, уровня СРБ, фибриногена, количества тромбоцитов по сравнению с группой без ЛГ. Выявлена тесная прямая корреляционная связь вязкоупругих свойств нейтрофилов с уровнем СРБ, фибриногена и систолическим давлением в легочной артерии.

Согласно литературным данным, гипоксия при ХОБЛ может рассматриваться в качестве возможного фактора развития СВ [3].

Нейтрофилы играют одну из ведущих ролей в воспалении при ХОБЛ. По результатам проведенных исследований установлена активация нейтрофилов и увеличение их цитотоксических эффектов при ХОБЛ [3].

Основные перестройки цитоскелета нейтрофилов, которые имеют место во время активации, оказывают важное воздействие на вязкоэластичность нейтрофилов. В исследовании *P.Roca-Cusachs et al.* показано, что активация нейтрофилов повышает жесткость клетки до 7 раз. Имеется предположение, что увеличение деформации (жесткости мембран) и площади контакта нейтрофилов с эндотелием сосудов способствует их адгезии и повреждению эндотелия [11].

При анализе результатов атомно-силовой спектроскопии выявлено увеличение жесткости мембран нейтрофилов у пациентов с ХОБЛ. Установлено, что клеточная мембрана нейтрофилов у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой характеризуется более высокими значениями модуля Юнга. У пациентов с ХОБЛ + ЛГ жесткость мембраны нейтрофилов статистически значимо выше, чем у больных ХОБЛ без ЛГ. Этот факт свидетельствует о значимом снижении эластичности мембраны нейтрофилов у пациентов с ХОБЛ + ЛГ.

Считается, что повышение адгезии имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия при воспалении, атеросклерозе, септическом шоке и других патологических процессах. Большое значение в регуляции адгезии лейкоцитов и их трансэндотелиальной миграции придается молекулам межклеточной адгезии (ICAM1, P-селектин, E-селектин) [18]. В процессе активации и поляризации нейтрофилов происходит перемещение границ клетки, к которым приближается ряд молекул межклеточной адгезии, таких как ICAM, CD43, CD44, лиганды гликопротеина P-селектин 1 (PSGL1) или CD95 [19]. При ХОБЛ показано усиление экспрессии E-селектина [20], CD11b и ICAM-1 [4]. Повышенное содержание ICAM-1 и ICAM-3 в сыворотке крови при ХОБЛ подтверждает системную воспалительную активность [4, 5]. В данной работе методом прямых измерений с использованием АСМ определены адгезионные силы между поверхностями зонда и нейтрофила. Установлено, что сила адгезии нейтрофилов у больных ХОБЛ + ЛГ значительно выше, чем нейтрофилов у доноров контрольной группы и пациентов с ХОБЛ без ЛГ.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенного исследования установлено, что нейтрофилам больных ХОБЛ + ЛГ свойственна меньшая деформируемость за счет повышения жесткости клеточной мембраны и увеличенная сила адгезии. Выявлена тесная прямая корреляционная связь вязкоупругих свойств нейтрофилов с биомаркерами системного воспаления.

Исследование поддержано грантом Министерства образования РФ 11.G.34.31.0040.

The study was granted by Ministry Education of Russia (registration number 11.G.34.31.0040).

Литература

- 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 2014. www.goldcopd.org
- Tania N.P., Schmidt M., Gosens R. Activin-A: active in inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (4): 954–955.
- Wouters E.F. Local and Systemic Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (1): 26–33.
- Blidberg K., Palmberg L., Jameet A. Adhesion molecule sin subjects with COPD and healthnon-smokers: a cross sectional parallel group study. *Respir. Res.* 2013; 14: 47.
- Noguera A., Batle S., Miralles C. et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2001; 56 (6): 432–437.
- Bailey K.L., Goraya J., Rennard S.L. The Role of Systemic Inflammation in COPD. In: Nici L., ZuWallack R., eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Co-Morbidities and Systemic Consequences*. New York: Humana Press. 2012; 12: 15–30.
- Авдеев С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2009; 1: 90–101.
- Sin D.D., Paul Man S.F. Is Systemic inflammation responsible for pulmonary hypertension in COPD? *Chest.* 2006; 130: 310–312.
- Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1245–1257.
- Peinado V.I., Barbera J.A., Abate P. et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1605–1611.
- Roca-Cusachs P., Almendros I., Sunyer R. et al. Rheology of passive and adhesion-activated neutrophils probed by atomic force microscopy. *Biophysical. J.* 2006; 91: 3508–3518.
- Подосинников И.В., Нилова Л.Г., Бабичев И.В. Метод определения хемотаксической активности лейкоцитов. *Лабораторное дело.* 1981; 8: 68–70.
- Bukharaev A.A., Mozhanova A.A., Nurgazizov N.I., Ovchinnikov D.V. Measuring local elastic properties of cell surfaces and soft materials in liquid by atomic force microscopy. *Phys. Low-Dimension Structures.* 2003; 3–4: 31–38.
- Thomsen M., Dahl M., Lange P. et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2012; 186 (10): 982–988.
- Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J.B. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir. Res.* 2010; 11: 63.
- Joppa P., Petrasova D., Stancak B., Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest.* 2006; 130 (2): 326–333.
- Fujita M., Shannon J.M., Irvin C.G. et al. Over expression of tumor necrosis factor-produced an increase in lung volumes and pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001; 280: 39–49.
- Riise G.C., Larsson S., Lofdahl C.G., Andersson B.A. Circulating cell adhesion molecules in bronchial lavage and serum in COPD patients with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1673–1677.
- Sanchez-Madrid F., del Poro M.A. Leukocyte polarization in cell migration and immune interactions. *EMBO J.* 1999; 18: 501–511.
- Keatings V.M., Jatakanon A., Worsdell Y.M. et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1997; 155: 542–548.

Поступила 22.04.14

УДК [616.24-036.12-06:616.131-008.331.1]-092

Reference

- 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 2014. www.goldcopd.org
- Tania N.P., Schmidt M., Gosens R. Activin-A: active in inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (4): 954–955.
- Wouters E.F. Local and Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac* 2005; 2 (1): 26–33.
- Blidberg K., Palmberg L., Jameet A. Adhesion molecule sin subjects with COPD and healthnon-smokers: a cross sectional parallel group study. *Respir. Res.* 2013; 14: 47.
- Noguera A., Batle S., Miralles C. et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2001; 56 (6): 432–437.
- Bailey K.L., Goraya J., Rennard S.L. The Role of Systemic Inflammation in COPD. In: Nici L., ZuWallack R., eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Co-Morbidities and Systemic Consequences*. New York: Humana Press. 2012; 12: 15–30.
- Avdeev S.N. Current approach to diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2009; 1: 90–101 (in Russian).
- Sin D.D., Paul Man S.F. Is Systemic inflammation responsible for pulmonary hypertension in COPD? *Chest.* 2006; 130: 310–312.
- Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1245–1257.
- Peinado V.I., Barbera J.A., Abate P. et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1605–1611.
- Roca-Cusachs P., Almendros I., Sunyer R. et al. Rheology of passive and adhesion-activated neutrophils probed by atomic force microscopy. *Biophysical. J.* 2006; 91: 3508–3518.
- Podosinnikov I.V., Nilova L.G., Babichev I.V. A method of assessment of leukocyte chemotactic activity. *Laboratornoe delo.* 1981; 8: 68–70 (in Russian).
- Bukharaev A.A., Mozhanova A.A., Nurgazizov N.I., Ovchinnikov D.V. Measuring local elastic properties of cell surfaces and soft materials in liquid by atomic force microscopy. *Phys. Low-Dimension Structures.* 2003; 3–4: 31–38.
- Thomsen M., Dahl M., Lange P. et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2012; 186 (10): 982–988.
- Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J.B. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir. Res.* 2010; 11: 63.
- Joppa P., Petrasova D., Stancak B., Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest.* 2006; 130 (2): 326–333.

17. Fujita M., Shannon J.M., Irvin C.G. et al. Over expression of tumor necrosis factor-produced an increase in lung volumes and pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001; 280: 39–49.
18. Riise G.C., Larsson S., Lofdahl C.G., Andersson B.A. Circulating cell adhesion molecules in bronchial lavage and serum in COPD patients with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1673–1677.
19. Sanchez-Madrid F., del Poro M.A. Leukocyte polarization in cell migration and immune interactions. *EMBO J.* 1999; 18: 501–511.
20. Keatings V.M., Jatakanon A., Worsdell Y.M. et al. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1997; 155: 542–548.

Received April 22, 2014

UDC [616.24-036.12-06:616.131-008.331.1]-092

Информация об авторах

Гайнитдинова Вилия Вилевна – к. м. н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО "БашГУ" Минздрава России; тел.: (347) 272-23-85; e-mail: ivv_08@mail.ru

Шарафутдинова Люция Ахтямовна – к. б. н., доцент кафедры физиологии человека и зоологии биологического факультета ГБОУ ВПО "БашГУ"; тел.: (347) 229-96-71; e-mail: sharafla@yandex.ru

Камалтдинов Ильнур Маккиевич – к. т. н., лаборант-исследователь Центра микро- и наномасштабной динамики дисперсных систем ГБОУ ВПО "БашГУ"; тел.: (347) 229-97-26; e-mail: kamil@fizfaka.net

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Author information

Gaynitdinova Viliya Vilevna, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Clinical Pharmacology, State Budget High-Level Educational Institution "Bashkir State University"; tel.: (347) 272-23-85; e-mail: ivv_08@mail.ru

Sharafutdinova Lyutsiya Akhtyamovna, PhD in Biology, Associate Professor, Chair of Human Physiology and Zoology, Biological Faculty, State Budget High-Level Educational Institution "Bashkir State University"; tel.: (347) 229-96-71; e-mail: sharafla@yandex.ru

Kamaltidinov Il'nur Makkievich, PhD in Technics, Research Technician, The Center of Nanodynamics and Microdynamics of Disperse Systems, State Budget High-Level Educational Institution "Bashkir State University"; tel.: (347) 229-97-26; e-mail: kamil@fizfaka.net

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Department, Federal State Budget institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Видовая идентификация и анализ генетических маркеров лекарственной устойчивости стрептококков с помощью количественной мультиплексной полимеразной цепной реакции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Л.Н.Икрянникова¹, М.Е.Сенина², Е.С.Лисицина², Л.М.Огородова³, С.В.Федосенко², М.А.Карнаушкина⁴, Е.Н.Ильина¹

1 – НИИ физико-химической медицины ФМБА России: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а;

2 – ООО НПФ "Литех": 107023, Москва, ул. Малая Семеновская, 3а, стр. 2;

3 – ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России: 634050, Томск, Московский тракт, 2;

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

Резюме

На лабораторной коллекции клинических штаммов стрептококков апробирована и использована для тестирования клинических образцов ДНК, изолированных из орофарингеальных мазков от пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких, экспериментальная диагностическая панель "Стрептопол+" (ООО НПФ "Литех"). В исследование включены пациенты ($n = 89$) с анамнезом заболевания ≥ 12 мес., индексом курения ≥ 10 пачко-лет, отсутствием обострений на протяжении предшествующих 4 нед. и терапии антибактериальными препаратами в течение 12 нед. до взятия клинического материала. При использовании экспериментального набора "Стрептопол+" обнаружены генетические маркеры лекарственной устойчивости и проведена видовая идентификация стрептококков по принципу мультиплексной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Достоверно стрептококки определились в 83 (93,3 %) образцах, в 1 образце стрептококков не обнаружено, 5 образцов были отнесены в "серую" зону, характерную для низких титров ДНК (преимущественно зеленящие стрептококки группы *mitis*). Выявлено, что все они являются резервуаром генетических детерминант резистентности к макролидам, что повышает риск микробиологической резистентности и терапевтической неэффективности препаратов данной группы. Присутствие генов *mef* было зафиксировано в 89 (100 %) образцах; ген *ermB* обнаружен в 81 (91,0 %) образце.

Ключевые слова: макролиды, устойчивость, пневмококки, стрептококки, хроническая обструктивная болезнь легких.

Multiplex quantitative PCR for Streptococci species identification and detection of genetic drug resistance markers in COPD patients

Л.Н.Икрянникова¹, М.Е.Сенина², Е.С.Лисицина², Л.М.Огородова³, С.В.Федосенко³, М.А.Карнаушкина⁴, Е.Н.Ильина¹

1 – Federal Institution "Scientific Research Institute of Physico-Chemical Medicine", Federal Medical and Biological Agency of Russia; 1A, Malaya Pirogovskaya ul., Moscow, 119435, Russia;

2 – LTD Scientific and Industrial Company "Litech": 3A, build. 2, Malaya Semenovskaya ul., Moscow, 107023, Russia;

3 – State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; 2, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russia;

4 – State Institution "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry", Healthcare Ministry of Russia; 20 / 1, Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russia

Summary

The aim of this study was to develop a new diagnostic tool for Streptococcus identification and simultaneous macrolide resistance genetic marker detection in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Methods.* The "Streptopol +" experimental diagnostic panel (Lytech Ltd) was used to test laboratory collection of Streptococcus strains and DNA samples isolated from oropharyngeal swabs of 89 patients with stable COPD with length of disease ≥ 12 months, smoking history ≥ 10 pack / years, no exacerbations during the previous 4 weeks and no antibiotic therapy during the previous 12 weeks prior to study entry. *Results.* The "Streptopol +" experimental set allowed detection of drug resistance genetic markers and Streptococcus species identification based on a multiplex real-time PCR. Streptococcus was determined reliably in 83 (83 / 89; 93.3 %) samples obtained from COPD patients; Streptococcus was not found in one sample; 5 samples were in a "gray" zone with low DNA titers. Mainly, Streptococcus was identified as *S. viridans*, *mitis* group which was revealed to be as a reservoir for macrolide resistance genetic determinants. This increases a risk of macrolide resistance and therapeutic failure of these drugs. The *mef* genes were detected in all samples (89 / 89; 100 %), *ermB* gene was less frequent (81 / 89; 91.0 %). *Conclusion.* The "Streptopol +" experimental diagnostic panel has shown a high specificity and sensitivity to diagnose Streptococcus infection in COPD patients.

Key words: macrolides, drug resistance, pneumococcus, Streptococcus, chronic obstructive pulmonary disease.

Стрептококки — одни из основных контаминантов верхних дыхательных путей (ДП). Традиционно *Streptococcus pneumoniae* преобладает среди возбудителей внебольничных бактериальных пневмоний ($\approx 50\text{--}90\%$ в разных возрастных группах) и выявляется у $10\text{--}20\%$ больных с госпитальными пневмониями [1].

Известно, что ДП у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), особенно тяжелого и очень тяжелого течения, часто колонизированы бактериями, в т. ч. *S. pneumoniae*, которые идентифицируются культуральными и молекулярно-генетическими методами [2]. При этом более выраженная контаминация ДП *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* в стабильный период ассоциирована с более тяжелым ограничением скорости воздушного потока — более значимым снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (коэффициент корреляции (r) = $-0,299$; значение достоверности (p) = $0,033$) [3]. Трансформация бактериальной контаминации в инфекционный процесс является наиболее частой причиной развития обострений ХОБЛ, при этом усугубляется бронхиальная обструкция, нарастают все признаки болезни и ее дальнейшему прогрессированию [4, 5]. В то же время имеются данные, что появление в ДП больного ХОБЛ новых бактериальных штаммов *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* или *Pseudomonas aeruginosa* является более вероятным фактором провоцирования обострения болезни, нежели постоянно присутствующие, привывные для пациента штаммы этих видов [6].

При исследовании культуральными методами образцов из респираторного тракта по морфологическим признакам *S. pneumoniae* с трудом отличается от других α -гемолитических (или зеленящих) стрептококков [7]. Населяющие одни и те же экологические ниши, комменсалы *S. mitis* и *S. oralis* настолько близки к потенциальному патогену *S. pneumoniae*, что их дифференциальная идентификация остается проблематичной. Видовая идентификация *S. pneumoniae* базируется на фенотипических тестах, основными из которых являются чувствительность к оптохину и лизис в присутствии солей желчи [7, 8]. Однако $\approx 4\text{--}5\%$ пневмококков устойчивы к оптохину, а рост некоторых других зеленящих стрептококков, наоборот, подавляется оптохином [9]. Также описаны пневмококки, устойчивые к солям желчи [10].

В последние годы разработаны генетические тесты для достижения корректной видовой идентификации *S. pneumoniae*, в т. ч. непосредственно в клиническом материале. Среди них преобладают тест-системы для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР), базирующиеся на выявлении генов, при помощи которых кодируются факторы вирулентности пневмококка — пневмолизин (*ply*) [11] и аутолизин (*lytA*) [12].

Учитывая роль пневмококковой инфекции в развитии обострения ХОБЛ, в схемах эмпирической терапии рекомендуются антибактериальные препараты (АБП), обладающие в т. ч. антипневмококковой активностью — β -лактамы АБП, макролиды и рес-

пираторные фторхинолоны. Увеличение частоты применения последних у пациентов с осложненным обострением ХОБЛ обусловлено наличием т. н. модифицирующих факторов риска формирования резистентности микроорганизмов. Для пневмококков такими факторами являются возраст пациента старше 65 лет, терапия β -лактамами в течение последних 3 мес., алкоголизм, иммуносупрессия (включая терапию глюкокортикостероидами — ГКС), наличие нескольких сопутствующих заболеваний [13]. Так, устойчивые к макролидам и пенициллинам стрептококки встречаются в Европе с частотой $\approx 30\%$ [14], в России — $5,6\%$ [15].

В настоящее время описаны 2 основных механизма формирования устойчивости стрептококков к макролидам — модификация мишени действия АБП и активный направленный эффлюкс. Первый вариант реализуется, как правило, за счет метилирования молекул 23S рРНК продуктом гена *ermB* (*erythromycin-resistance methylase*), что обуславливает устойчивость высокого уровня и обеспечивает перекрестную устойчивость к клиндамицину [16]. Другой путь связан с приобретением аленозин-5'-трифосфат-зависимых эффлюксных белков — продуктов генов *mef*. Наличием генов *mef* обусловлена устойчивость низкого уровня, и организм остается чувствительным к клиндамицину, однако при этом формируется перекрестная устойчивость к эритромицину, кларитромицину и азитромицину [14]. При этом резервуаром генетических детерминант устойчивости считаются непатогенные *S. mitis* и *S. oralis*.

В сложившейся ситуации очевидно применение диагностических панелей, при помощи которых реализуются принципы генетического тестирования для корректной видовой идентификации стрептококков с одновременной детекцией генетических маркеров лекарственной устойчивости к макролидам при обследовании и мониторинге пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести.

В работе представлены результаты апробации экспериментальной диагностической панели "Стрептопол+" (ООО НПФ "Литех") на лабораторной коллекции клинических штаммов стрептококков, а также клинических образцах ДНК, выделенных от пациентов со стабильной ХОБЛ средней (II), тяжелой и очень тяжелой (III–IV) степени (GOLD, 2010).

Материалы и методы

Бактериальные штаммы. Для исследования было отобрано 139 образцов геномной ДНК, выделенных из чистых культур клинических штаммов стрептококков, охарактеризованных в работах [17, 18]. Данная выборка, в которую были включены 68 (49 %) образцов геномной ДНК *S. pneumoniae*, 4 (3 %) — *S. pseudopneumoniae*, 62 (44,5 %) — *S. mitis*, 5 (3,5 %) — *S. oralis*, являлась эпидемиологически несвязанной. Все штаммы были охарактеризованы по чувствительности к оптохину, для 75 из них имелась информация по устойчивости к макролидам (эритромицину, азитромицину) (табл. 1).

Таблица 1
Лабораторные штаммы зеленящих стрептококков, включенные в исследование
Table 1
Laboratory strains of *Streptococcus viridans* in the study

Вид стрептококков	Всего, n (%)	Охарактеризованные по чувствительности к макролидам			
		всего	S	I	R
<i>S. pneumoniae</i>	68 (48,9)	42	18	0	24
<i>S. pseudopneumoniae</i>	4 (2,9)	2	2	0	0
<i>S. mitis</i>	62 (44,6)	28	16	6	6
<i>S. oralis</i>	5 (3,6)	3	2	0	1
Итого, n (%)	139 (100)	75 (100)	37 (49,3)	6 (8,0)	32 (42,7)

Примечание: S – чувствительные, I – слабоустойчивые, R – устойчивые.

Notes: S, sensitive; I, slightly resistant; R, resistant.

Для 23 штаммов (*S. mitis* – 7, *S. pneumoniae* – 12, *S. pseudopneumoniae* – 4) в рамках выполнения работ по гранту РФФИ № НК 13-04-01854 было проведено полногеномное секвенирование. Номера аннотированных последовательностей в международной базе данных *GenBank* Национального центра биотехнологической информации США (NCBI) следующие:

S. pneumoniae:

- 357 (PRJNA201317);
- 2009 (PRJNA201318);
- 801 (PRJNA201319);
- 845 (PRJNA201320);
- 1488 (PRJNA201321);
- 1542 (PRJNA201322);
- 3051 (PRJNA201323);
- 1779 (PRJNA206047);
- NT13856 (PRJNA225874);
- NT1719 (PRJNA225875);
- NT27 (PRJNA225877);
- NT2298 (PRJNA242496);

S. mitis:

- 11 / 5 (PRJNA201324);
- 13 / 39 (PRJNA201325);
- 17 / 34 (PRJNA206048);
- 18 / 56 (PRJNA206049);
- 29 / 42 (PRJNA206050);
- 21 / 39 (PRJNA225878);
- 27 / 7 (PRJNA225879);

S. pseudopneumoniae:

- G42 (PRJNA225866);
- 22725 (PRJNA225867);
- 1321 (PRJNA225870);
- 5247 (PRJNA225872).

Клинические образцы. Методом случайной выборки в исследование включены мужчины и женщины, страдающие ХОБЛ ($n = 89$; средний возраст – $58,23 \pm 9,6$ года) стабильного течения с анамнезом заболевания ≥ 12 мес. и индексом курения (ИК) ≥ 10 пачко-лет. В исследовании приняли участие пациенты ($n = 64$) со стабильной ХОБЛ II (средней) степени, а также больные ($n = 33$) стабильной ХОБЛ III–IV (тяжелой и очень тяжелой) степени (GOLD, 2010). У всех пациентов на протяжении предшествующих 4 нед. отсутствовали обострения и в течение 12 нед. до забора клинического материала не проводилась терапия АБП.

У всех пациентов, участвующих в исследовании, производился забор орофарингеальных мазков в пробирку с помощью стерильной палочки с ватным тампоном. Экстракция ДНК выполнялась с использованием набора *FastDNA® SPIN KitforSoil* (МРБИО, США) согласно протоколу, оптимизированному сотрудниками *National Heart and Lung Institute* (Великобритания) для повышения выхода ДНК. Процедура выделения ДНК проводилась на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России. До проведения ПЦР выделенная ДНК помещалась в морозильную камеру с температурой -20°C .

Генотипирование. Обнаружение генетических маркеров лекарственной устойчивости и видовая идентификация стрептококков проводилась с использованием экспериментального набора "Стрептопол+" производства ООО НПФ "Литех" согласно протоколу производителя. В данном наборе реализуется принцип мультиплексной ПЦР в реальном времени. Одновременно проводятся 4 измерения в 1 пробирке, регистрируется флуоресцентный сигнал от разных флюорофоров – FAM, HEX, ROX и Cy5 (рис. 1А)

Диагностическая тест-система "Стрептопол+" включает 2 триплексных набора:

- *Streptococcus spp.* (FAM) / (*S. pyogenes* (HEX) / *S. agalactiae* (ROX));
- *S. pneumoniae* (FAM) / *Mef* (HEX) / *ErmB* (ROX).

В каждом тестируемом образце амплифицируется внутренний контроль (детектируемый по каналу Cy5), что свидетельствует об адекватности проведенных процедур пробоподготовки и отсутствии ингибирования ПЦР.

Проведение ПЦР и интерпретация полученных данных осуществлялись с помощью прибора CFX-96 (*BioRad*, США) по следующей программе: 94°C – 1,5 мин, затем 40 циклов: 95°C – 10 с (денатурация), 64°C – 11 с (отжиг праймеров), 72°C – 20 с (элонгация). На стадии элонгации происходит отжиг зонда и высвобождение метки с последующей ее регистрацией на флуоресцентном детекторе. Детекция продуктов прибором осуществляется автоматически в каждом цикле амплификации. На основе этих данных при помощи управляющей программы строятся

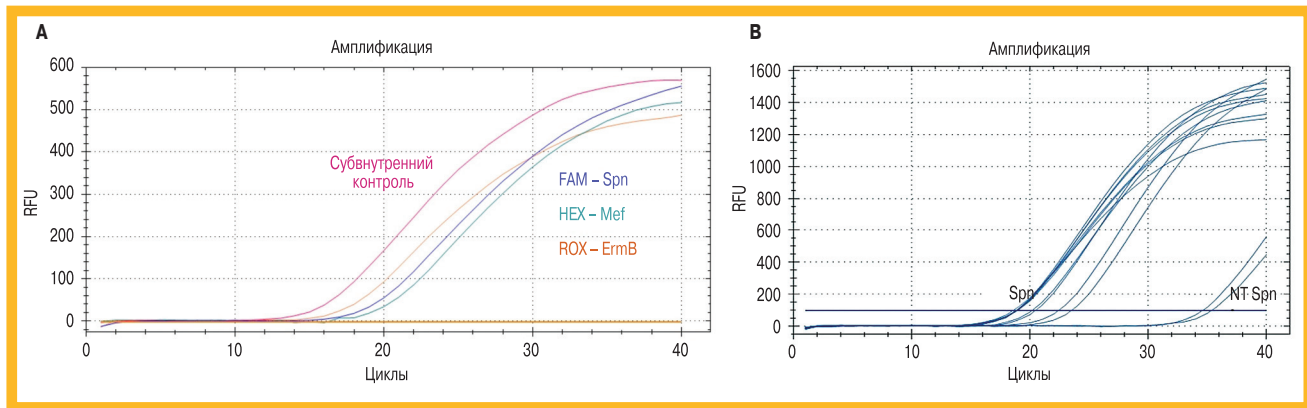


Рис. 1. Примеры регистрации флуоресцентного сигнала при анализе с помощью набора "Стрептопол+": А — образец ДНК, загрязненный *S. pneumoniae* (Spn), несущий детерминанты резистентности *mef* и *ermB*; В — выровненные по концентрации образцы ДНК инкапсулированного *S. pneumoniae* (Spn) и его бескапсульный вариант (NT Spn)
Примечание: разноцветные кривые соответствуют *Streptococcus* spp., *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, диагностированным с помощью флюорофоров FAM, HEX, ROX соответственно.

Fig. 1. Examples of fluorescent signal registration (inner control)

кривые накопления флуоресцентного сигнала по каждому из заданных для образцов каналу.

Все образцы, цикл выхода которых был < 35, считались отрицательными. По завершении всех действий при помощи программы автоматически рассчитываются точки пересечения кривых накопления флуоресцентного сигнала каждого образца с пороговой линией, что дает представление о наличии или отсутствии ДНК в исследуемых образцах.

Параметры диагностической специфичности (Sp) и чувствительности (Sn) рассчитывались по формулам:

$$Sp = (Tn / (Tn + Fp)) \times 100 \%, \\ Sn = (Tp / (Tp + Fn)) \times 100 \%,$$

где Тр — истинноположительный результат, Тн — истинноотрицательный результат, Фр — ложноположительный результат, Fn — ложноотрицательный результат.

Результаты и обсуждение

Лабораторная коллекция из 139 образцов геномной ДНК стрептококков, 75 из которых — штаммы с данными по чувствительности к эритромицину и азитромицину (см. табл. 1), была протестирована с целью установления эффективности работы экспериментального набора "Стрептопол+" производства ООО НПФ "Литех".

В анализируемую выборку вошли штаммы зеленящих (*viridans*) стрептококков, чья видовая принадлежность была подтверждена бактериологическими и молекулярно-генетическими методами [17, 18]. Представителями зеленящих стрептококков, среди которых встречаются патогенные *S. pneumoniae*, сопутствующая флора, представленная преимущественно видами *S. mitis* и *S. oralis*, и вид *S. pseudopneumoniae*, патогенный потенциал которого пока не определен, колонизируется слизистая ДП. Исходя из этих предпосылок, была сформирована экспериментальная группа образцов, включающая приблизительно равное число штаммов *S. pneumoniae*

и *S. mitis*; группы чувствительных и устойчивых к макролидам стрептококков также были сопоставимы по своему объему.

По данным ПЦР-тестирования, присутствие *Streptococcus* spp. было подтверждено в 139 (100 %) анализируемых образцах. Для 67 штаммов *S. pneumoniae*, в т. ч. 4 бескапсульных пневмококков, также была показана 100%-ная выявляемость. *S. pyogenes* и *S. agalactiae* в анализируемой выборке не обнаружены, что совпадает с результатами бактериологической идентификации.

Пороговые значения появления сигнала для патогенного пневмококка на 10–15 циклов отличались от таковых, регистрируемых для его клинически менее значимого бескапсульного варианта (NT *S. pneumoniae*), обладающего, как предполагается, пониженной вирулентностью [19] (см. рис. 1В).

При анализе нуклеотидного состава гена пневмолизина у бескапсульных *S. pneumoniae* обнаружено филогенетическое родство этого гена как с пневмококками, имеющими капсулу, так и с псевдопневмококками, чем объясняется наблюдаемое снижение эффективности работы праймеров и зондов, специфичных для инкапсулированных *S. pneumoniae*. В геномах 2 штаммов NT *S. pneumoniae* было обнаружено 2 варианта гена *ply*, расположенных в различных местах генома, что требует дальнейшего изучения с привлечением дополнительных физиологических и молекулярно-биологических подходов.

Генетические детерминанты устойчивости к макролидам (гены *mef* и *ermB*) были выявлены в 50 (36,0 %) из 139 образцов. Ген *mef* обнаруживался в 38 штаммах, ген *ermB* — в 30. Из них в 18 штаммах имелись оба гена одновременно. Среди стрептококков, чувствительных к эритромицину и азитромицину, генетические детерминанты резистентности были обнаружены в 12 (32,4 %) из 37 образцов. При этом в 6 образцах выявлялся ген *mef*, в 4 — *ermB*, в 2 — оба гена. В группе слабоустойчивых и устойчивых штаммов стрептококков генетические детерминанты устойчивости обнаруживались в 100 % случаев.

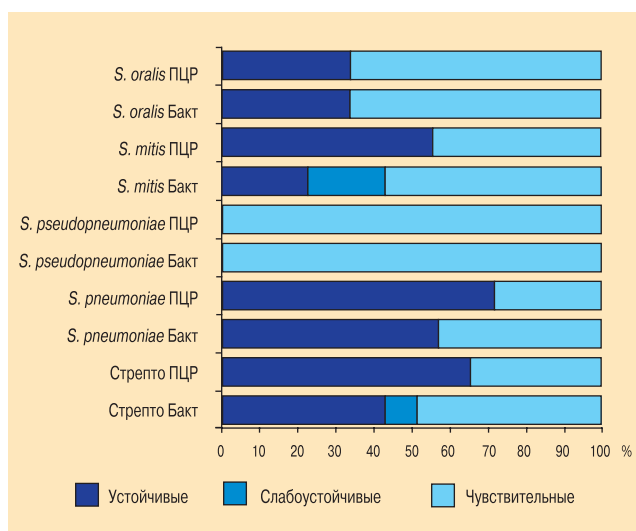


Рис. 2. Сопоставление результатов бактериологического (Бакт) и генетического (ПЦР) методов выявления устойчивых к макролидам штаммов стрептококков

Fig. 2. Comparison of bacteriological (BACT) and genetic (PCR) methods for identification of macrolide-resistant *Streptococcus* strains

Результаты генетического тестирования устойчивости к макролидам хорошо согласуются с данными бактериологического анализа для всех исследованных видов стрептококков (рис. 2).

Исходя из результатов лабораторной апробации, для мультиплексного набора *Streptococcus spp.* / *S. pyogenes* / *S. agalactiae* и для видоспецифичного набора на *S. pneumoniae* диагностическая чувствительность и специфичность составили 100 %.

Генетическими тестами, направленными на предсказание устойчивости стрептококков к макролидам, продемонстрирована 100%-ная чувствительность при диагностической специфичности 79 %. Наблюдаемое обнаружение генетических детерминант резистентности среди чувствительных образцов может быть вызвано молекулярными особенностями конкретного штамма, например сниженным уровнем экспрессии генов, ответственных за формирование лекарственной устойчивости. С другой стороны, не отрицается вероятность ошибки в фенотипических тестах, проверить которые в рамках настоящего исследования не представляется возможным.

Наличие полногеномных последовательностей отдельных штаммов *S. pneumoniae* и *S. mitis* позволило определить местонахождение детерминант резистентности в геномах этих штаммов. Из результатов более ранних исследований известно, что обычно детерминанты устойчивости к макролидам у стрептококков локализованы на мобильных генетических элементах — конъюгативных транспозонах семейств Tn916 и Tn1545, важнейших медиаторах переноса генов резистентности внутри рода. У пневмококков Tn916-подобный транспозон, как правило, имеет в своем составе ген устойчивости к тетрациклину *tet(M)*, а также гены резистентности к макролидам — *ermB* и *mefA* / *mefE* [20], причем последний является частью так называемого *mega*-элемента

(*macrolide efflux genetic assembly*) — консервативного фрагмента размером $\approx 5\ 000$ п. н. [21]. В данном исследовании имелась информация о полногеномных нуклеотидных последовательностях 8 штаммов *S. pneumoniae*, 3 из которых были определены как чувствительные к макролидам, а у 5 обнаружен высокий уровень устойчивости к эритромицину / азитромицину (кларитромицину). При анализе полногеномных данных установлено присутствие обоих детерминант резистентности (генов *ermB* и *mefE*, входящих в *mega*-элемент) в составе Tn2010, относящегося к Tn916-семейству у 3 из 5 устойчивых штаммов, тогда как у 2 других штаммов обнаружен одиночный ген *ermB* в составе другого транспозона из Tn916-семейств, имеющего частичную гомологию с Tn2010 и Tn6003. В геномах 3 чувствительных *S. pneumoniae* никаких детерминант резистентности не обнаружено. Результаты ПЦР в реальном времени полностью совпали с данными полногеномного секвенирования.

Среди 5 штаммов *S. mitis*, для которых имелись данные полногеномного секвенирования, у 1 проявлялась высокая устойчивость к макролидам, у другого — слабая. В геноме устойчивого штамма были обнаружены гены *ermB* и *mefE*, причем *ermB* входил в состав интегративного конъюгативного элемента семейства Tn916, в то время как *mefE* находился вне транспозона, внутри *mega*-элемента на одном из участков хромосомной ДНК. В слабоустойчивом к макролидам штамме *S. mitis* у одиночного гена *mefE* отмечена аналогичная локализация. Многообразие мест внедрения стрептококкового *mega*-элемента было показано ранее [21], что свидетельствует о более сложной природе распространения детерминант резистентности к макролидам внутри рода стрептококков, чем до сих пор считалось.

В ходе клинической апробации экспериментальная диагностическая панель "Стрептопол+" применялась для анализа 89 образцов ДНК, выделенных из орофарингальных мазков, полученных у пациентов с ХОБЛ. Достоверно стрептококки определялись в 83 (93,3 %) из 89 образцов, в 1 образце стрептококков не обнаружено, 1 образец попал в "серую" зону, характерную для низких титров ДНК.

В зависимости от тяжести заболевания все пациенты с ХОБЛ были разделены по степени тяжести на 2 группы, различавшиеся по анамнестическим и клиничко-функциональным показателям: средней, тяжелой и очень тяжелой степени. Так, у больных ХОБЛ средней степени тяжести отмечены меньшая частота обострений и госпитализаций за предшествующий год, более редкие эпизоды приема системных ГКС, менее выраженные потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА) и тяжесть одышки по модифицированной шкале одышки mMRC (*Modified Medical Research Council*), более высокие толерантность к физической нагрузке по результатам 6-минутного шагового теста (6-МШТ) и значения сатурации кислородом (SatO₂) до и после нагрузки, а также лучшие показатели ОФВ₁ до и после бронходилатации (БД) в стандартной пробе с сальбутамолом (табл. 2).

Таблица 2
Анамнестические и клинико-функциональные характеристики групп больных ХОБЛ
Table 2
Clinical and functional parameters of COPD patients involved in the study ($M \pm m$)

Показатель	ХОБЛ II степени тяжести	ХОБЛ III–IV степени тяжести	p
Частота обострений за 12 мес.	1,81 ± 1,2	2,61 ± 1,7	0,017
Частота госпитализаций за 12 мес.	0,12 ± 0,3	0,54 ± 0,7	0,0002
Курсы системных ГКС за 12 мес.	0,12 ± 0,45	0,45 ± 0,7	0,008
Потребность в КДБА, дозы в сутки	1,1 ± 1,3	3,64 ± 0,6	0,000001
mMRC, баллы	0,97 ± 0,44	2,48 ± 0,8	1,28E-11
Пройденное расстояние 6-МШТ, м	477,5 ± 178	303,6 ± 139	0,000004
SatO ₂ , %:			
до теста	97,5 ± 1,23	95,82 ± 1,16	2,93E-09
после теста	96,97 ± 1,65	94,24 ± 1,6	8,72E-12
ОФВ ₁ :			
до БД, л	1,9 ± 0,57	1,08 ± 0,36	0,00007
до БД, %	64 ± 9,7	41,57 ± 8,6	1,14E-18
после БД, л	2,14 ± 0,59	1,31 ± 0,55	0,0003
после БД, %	71,34 ± 9,97	48,14 ± 11,5	6,54E-17

Примечание: результат представлен в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартное отклонение.

С целью анализа ассоциации выявляемости стрептококков с клиническими признаками рассчитана безразмерная величина (ΔSt) как разность между пороговыми значениями накопления сигнала от ДНК человека и от ДНК стрептококков. Опосредованно эта величина отражает степень бактериального обсеменения стрептококками. Для данной выборки полученные значения варьировали от –6,97 до 10,81. При анализе частоты распределения 15 (16,9 %) из 89 образцов отнесены в группу с низким обсеменением, 68 (76,4 %) – с высоким бактериальным обсеменением, 6 образцов были отнесены к "серой" зоне. При проведении корреляционного анализа выявлено, что большее значение ΔSt соотносится с более высокой представленностью гена *mef* ($r = 0,45$; $p = 0,000009$), что указывает на встречаемость гена *mef* преимущественно среди стрептококков.

Присутствие генов *mef* было зафиксировано у всех 89 (100 %) пациентов, включая 1, в чьем образце стрептококки не найдены и в ДНК которого также обнаружен ген *ermB*. Данный факт вполне объясним возможностью распространения этих генов среди отличных от стрептококков бактерий, например, микрококков.

В проанализированной группе больных ген *ermB* встречался реже, чем *mef* и был обнаружен в 81 (91,0 %) образце из 89, причем 28 (31,3 %) образцов прошли как слабopоложительные. При этом идентифицированный ген *ermB* всегда сочетался с геном *mef*. Таким образом, можно говорить о потенциальном риске развития резистентности к макролидам стрептококков практически у всех обследованных больных ХОБЛ. Вероятно, наличие генов устойчивости может быть связано с высокой частотой инфекционно-зависимых обострений, ассоциированных с применением АБП в группе обследованных больных.

Так, только 6 пациентов из всей группы обследованных с ХОБЛ характеризовались отсутствием обост-

рений на протяжении предшествующих 12 мес. Данные пациенты относились к группе больных ХОБЛ II (GOLD, 2010), средней степени тяжести, характеризовались слабовыраженными (< 2 баллов по шкале mMRC) или выраженными (≥ 2 балла по шкале mMRC) симптомами заболевания и низким риском развития обострений (типы А и В по GOLD, 2011). Интересно, что у 5 из них стрептококки орофарингеальных мазков также отличались отсутствием гена *ermB*. В целом в группе пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ частота обострений составила $1,81 \pm 1,20$ за 1 год, а у больных тяжелого и очень тяжелого течения – $2,6 \pm 1,6$ за 1 год. При этом данные группы больных характеризовались статистически значимыми различиями по частоте обострений ($p = 0,017$). За предшествующий год у 34 (38,2 %) обследованных с ХОБЛ зарегистрировано по 1 эпизоду обострения заболевания, у 19 (21,35 %) – по 2, у 14 (15,73 %) – по 3, у 16 (17,97 %) – ≥ 4 . Следует отметить, что частота курсовой терапии АБП по поводу респираторных инфекций в группе обследованных больных ХОБЛ существенно варьировала: от 0 эпизодов у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести до 5–6 эпизодов – у больных с тяжелым и очень тяжелым течением заболевания (средняя частота – $1,69 \pm 1,48$ эпизода в год).

В ходе обработки количественных данных по циклам выхода сигнала амплификации генов *mef* и *ermB* выполнен корреляционный анализ по Спирмену с рядом клинико-функциональных характеристик. Величина, обратная значению цикла выхода, косвенно отражает степень представленности анализируемых генетических детерминант устойчивости. В частности, высокая представленность гена *ermB* в образце соотносилась с более высоким значением ИК и статистически значимо коррелировала с более частыми обострениями ХОБЛ у пациентов, увеличением частоты приема АБП и более выраженной продукцией мокроты (табл. 3).

Таблица 3
Анализ корреляционных связей
между представленностью генов *mef* и *ermB*
клинико-anamnestическими характеристиками больных
Table 3
Relationships between *mef* and *ermB* genes and clinical features of the patients

Представленность гена в образце	Клинико-амнестический признак	n	r	p
<i>mef</i>	Частота обострений	88	0,25	0,018
<i>mef</i>	Частота курсов АБТ	88	0,27	0,010
<i>ermB</i>	Частота обострений	87	0,30	0,0045
<i>ermB</i>	Частота курсов АБТ	87	0,49	0,000002
<i>ermB</i>	Продукция мокроты	87	0,30	0,0045
<i>ermB</i>	ИК	87	0,32	0,0022

Схожие результаты получены при анализе представленности гена *mef* — более высокая представленность этого гена достоверно ассоциировалась с более частыми эпизодами обострения ХОБЛ, более высокой частотой назначения АБП за предшествующие 12 мес. (см. табл. 3).

Следует отметить, что представленность генов *mef* и *ermB* в образцах напрямую коррелировали друг с другом ($r = 0,55$; $p = 3,09E-08$).

По данным видовой идентификации *S. pneumoniae* достоверно определялся в 2 образцах, еще в 4 наблюдался слабоположительный сигнал. Во всех этих образцах присутствовали гены *mef*. Гены *ermB* обнаружались в 5 (83,3 %) из 6 случаев. У 2 пациентов в данной группе заболевание характеризовалось тяжелым течением, высоким риском развития обострения (≥ 2 эпизода за 12 мес.) и потребностью в применении АБП (≥ 1 эпизода за 1 год). Так, у 1 из этих больных на протяжении 12 мес. зарегистрированы 6 эпизодов обострения ХОБЛ, ассоциированных с назначением АБТ. При этом в 2 случаях обострения у данного больного использовались макролидные АБП (азитромицин и кларитромицин). Еще у 2 пациентов из группы ХОБЛ с выявленным *S. pneumoniae* зарегистрированы средняя степень тяжести по спирометрической классификации (GOLD, 2010), высокий риск развития обострения (2 и 4 эпизода обострения соответственно) и 1 эпизод назначения АБТ за предшествующие 12 мес. У 2 пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ риск обострений определен как низкий и терапия АБТ за 12 мес. отсутствовала. Таким образом, по результатам исследования орофарингеальных мазков показатели у обследованных больных ХОБЛ II–IV степени тяжести (6,74 %) отличались низкой контаминацией *S. pneumoniae*. В то же время все образцы с выявленным *S. pneumoniae* характеризовались наличием генетических детерминант устойчивости к макролидным АБП. Присутствие низких титров (слабоположительный сигнал) *S. pyogenes* было зафиксировано в 41 (46,1 %) из 89 образцов, *S. agalactiae* не обнаружено, что закономерно при исследовании биологических проб со слизистых верхних ДП.

Заключение

Согласно совокупным результатам проведенного исследования, экспериментальный набор "Стрептопол+" обладает высокой диагностической чувствительностью и специфичностью и может быть применен для нужд фтизиопульмонологии. При использовании этого набора при тестировании 89 орофарингеальных мазков, полученных у больных ХОБЛ II–IV степени тяжести, почти во всех проанализированных образцах верифицированы стрептококки. Скорее всего, это зелениющие стрептококки группы *mitis*, и все они являются резервуаром генетических детерминант резистентности к макролидам, что повышает риск микробиологической резистентности и терапевтической неэффективности препаратов данной группы.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № НК 13-04-01854 и федеральной целевой программы "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы" (ГК № 14.604.21.0075, уникальный идентификатор RFMEFI60414X0075).

The study was granted by Russian Foundation for Basic Research (registration number NK13-4-01854) and Federal special programme "Priority Research and Development of Science and Technologies in Russia in 2014–2020" (GK 14.604.21.0075; unique identifier RFMEFI60414X0075).

Литература

1. Зубков М.Н., Гугуцидзе Е.Н. Микробиологические аспекты диагностики пневмоний. *Пульмонология*. 1997; 1: 41–45.
2. Cabrera-Rubio R., Garcia-Núñez M., Setó L. et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 3562–3568.
3. Garcha D.S., Thurston S.J., Patel A.R. et al. Changes in prevalence and load of air way bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax*. 2012; 67: 1075–1080.
4. Monso E., Rosell A., Bonet G. Risk factors for lower air way colonization in chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 338–342.
5. Sethi S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2355–2365.

6. Sehti S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F.N. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Engl. J. Med.* 2002; 347: 465–471.
7. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15: 613–630.
8. Facklam R., Pigott N. Description of phenotypic characteristics to aid in the identification of *Streptococcus pneumoniae*. In: Totollan A., ed. *Pathogenic streptococci: present and future*. St. Petersburg: *Lancet Publications*; 1994.
9. Pikis A., Campos J.M., Rodriguez W.J., Keith J.M. Optochin resistance in *Streptococcus pneumoniae*: mechanism, significance and clinical implications. *J. Infect. Dis.* 2001; 184: 582–590.
10. Obregon V., Garcia P., Garcia E. et al. Molecular peculiarities of the *lytA* gene isolated from clinical pneumococcal strains that are bile insoluble. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 2545–2554.
11. Corless C.E., Guiver M., Borrow R. et al. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 1553–1558.
12. McAvin J.C., Reilly P.A., Lohman K.L. Sensitive and specific method for rapid identification of *Streptococcus pneumoniae* using real-time fluorescence PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 3446–3451.
13. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
14. Reinert R.R., Ringelstein A., van der Linden M. et al. Molecular epidemiology of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in Europe. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 1294–1300.
15. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Решедько Г.К. и др. Чувствительность к антибиотикам пневмококков, выделенных от здоровых детей из организованных коллективов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 1999; 1 (1): 31–39.
16. Farrell D.J., Morrissey I., Bakker S. et al. Molecular Epidemiology of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* with both *erm(B)*- and *mef(A)*-mediated macrolide resistance. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 764–768.
17. Ikryannikova L.N., Filimonova A.V., Malakhova M.V. et al. Discrimination between *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus mitis* based on sorting of their MALDI mass spectra. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 11: 1066–1071.
18. Ikryannikova L.N., Lapin K.N., Malakhova M.V. et al. Misidentification of alpha-hemolytic streptococci by routine tests in clinical practice. *Infect. Genet. Evol.* 2011; 11: 1709–1715.
19. Preston J.A., Dockrell D.H. Virulence factors in pneumococcal respiratory pathogenesis. *Future Microbiol.* 2008; 2: 205–221.
20. Roberts A.P., Mullany P. A modular master on the move: the Tn916 family of mobile genetic elements. *Trends Microbiol.* 2009; 17: 251–258.
21. Del Grosso M., Camilli R., Iannelli F. et al. The *mef(E)*-carrying genetic element (mega) of *Streptococcus pneumoniae*: Insertion sites and association with other genetic elements. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 3361–3366.
2. Cabrera-Rubio R., Garcia-Núñez M., Setó L. et al. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 3562–3568.
3. Garcha D.S., Thurston S.J., Patel A.R. et al. Changes in prevalence and load of air way bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax*. 2012; 67: 1075–1080.
4. Monso E., Rosell A., Bonet G. Risk factors for lower air way colonization in chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 338–342.
5. Sethi S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2355–2365.
6. Sehti S., Evans N., Grant B.J.B., Murphy T.F.N. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Engl. J. Med.* 2002; 347: 465–471.
7. Facklam R. What happened to the streptococci: overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15: 613–630.
8. Facklam R., Pigott N. Description of phenotypic characteristics to aid in the identification of *Streptococcus pneumoniae*. In: Totollan A., ed. *Pathogenic streptococci: present and future*. St. Petersburg: *Lancet Publications*; 1994.
9. Pikis A., Campos J.M., Rodriguez W.J., Keith J.M. Optochin resistance in *Streptococcus pneumoniae*: mechanism, significance and clinical implications. *J. Infect. Dis.* 2001; 184: 582–590.
10. Obregon V., Garcia P., Garcia E. et al. Molecular peculiarities of the *lytA* gene isolated from clinical pneumococcal strains that are bile insoluble. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 2545–2554.
11. Corless C.E., Guiver M., Borrow R. et al. Simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in suspected cases of meningitis and septicemia using real-time PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 1553–1558.
12. McAvin J.C., Reilly P.A., Lohman K.L. Sensitive and specific method for rapid identification of *Streptococcus pneumoniae* using real-time fluorescence PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 3446–3451.
13. Chuchalin A.G., ed. Pulmonology. National guidelines. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2013 (in Russian).
14. Reinert R.R., Ringelstein A., van der Linden M. et al. Molecular epidemiology of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in Europe. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 1294–1300.
15. Strachunskiy L.S., Krechikova O.I., Reshed'ko G.K. et al. Antibacterial sensitivity of pneumococcus isolated from children of child institutions. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 1999; 1 (1): 31–39 (in Russian).
16. Farrell D.J., Morrissey I., Bakker S. et al. Molecular Epidemiology of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* with both *erm(B)*- and *mef(A)*-mediated macrolide resistance. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 764–768.
17. Ikryannikova L.N., Filimonova A.V., Malakhova M.V. et al. Discrimination between *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus mitis* based on sorting of their MALDI mass spectra. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 11: 1066–1071.
18. Ikryannikova L.N., Lapin K.N., Malakhova M.V. et al. Misidentification of alpha-hemolytic streptococci by routine tests in clinical practice. *Infect. Genet. Evol.* 2011; 11: 1709–1715.

Поступила 11.11.14

УДК 616.24-036.12-085.281.015.8

References

1. Zubkov M. N., Gugutsidze E. N. Microbiological aspects of pneumonia diagnosis. *Pul'monologiya*. 1997; 1: 41–45 (in Russian).

19. Preston J.A., Dockrell D.H. Virulence factors in pneumococcal respiratory pathogenesis. *Future Microbiol.* 2008; 2: 205–221.
20. Roberts A.P., Mullany P. A modular master on the move: the Tn916 family of mobile genetic elements. *Trends Microbiol.* 2009; 17: 251–258.
21. Del Grosso M., Camilli R., Iannelli F. et al. The *mef(E)*-carrying genetic element (mega) of *Streptococcus pneumoniae*: Insertion sites and association with other genetic elements. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50: 3361–3366.

Received November 11, 2014

UDC 616.24-036.12-085.281.015.8

Информация об авторах

Икрянникова Лариса Николаевна – к. х. н., старший научный сотрудник НИИ физико-химической медицины ФМБА России; тел.: (499) 246-45-70; e-mail: Larisa.Ikryannikova@gmail.com

Сенина Мария Евгеньевна – научный сотрудник ООО НПФ "Литех"; тел.: (495) 258-39-47; e-mail: senina_maria@mail.ru
Лисицына Евгения Сергеевна – научный сотрудник ООО НПФ "Литех"; тел.: (495) 258-39-47; e-mail: lisitsinaes@gmail.com

Огородова Людмила Михайловна – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, зам. министра науки и образования России; тел.: (3822) 51-49-67, e-mail: lm-ogorodova@gmail.com

Федосенко Сергей Вячеславович – к. м. н., докторант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (3822) 51-49-67; e-mail: s-fedosenko@mail.ru

Карнаушкина Мария Александровна – к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии ФПДО ГБОУ ВПО "МГМСУ им. А.И.Евдокимова" Минздрава России; тел.: (3822) 51-49-67; e-mail: kar3745@yandex.ru
Ильина Елена Николаевна – д. б. н., заведующий лабораторией НИИ физико-химической медицины ФМБА России; тел.: (499) 245-04-71; e-mail: ilinaen@gmail.com

Author information

Ikryannikova Larisa Nikolaevna, PhD in Chemistry, Senior Researcher, Federal State Budget Scientific institution "Scientific Research Institute of Physico-Chemical Medicine", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 246-45-70; e-mail: Larisa.Ikryannikova@gmail.com

Senina Mariya Evgen'evna, Researcher, LTD Scientific and Industrial Company "Litech", tel.: (495) 258-39-47; e-mail: senina_maria@mail.ru
Lisitsyna Evgeniya Sergeevna, Researcher, LTD Scientific and Industrial Company "Litech", tel.: (495) 258-39-47; e-mail: lisitsinaes@gmail.com
Ogorodova Lyudmila Mikhaylovna, MD, Professor, Associate Member of Russian Academy of Medical Science, Head of Chair of Pediatrics, Therapeutic Faculty, State Budget High-Level Educational Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Deputy Minister of Science and Education of Russian Federation; tel.: (3822) 51-49-67, e-mail: lm-ogorodova@gmail.com

Fedosenko Sergey Vyacheslavovich, PhD, Doctoral candidate, Chair of Hospital Therapy, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, State Budget High-Level Educational Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 51-49-67; e-mail: s-fedosenko@mail.ru

Karnaushkina Mariya Aleksandrovna, PhD, Assistant Lecturer, Chair of Pulmonology, Postgraduate Education Faculty, State Budget High-Level Educational Institution "A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 51-49-67; e-mail: kar3745@yandex.ru

Il'ina Elena Nikolaevna, MD in Biology, Scientific Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 245-04-71; e-mail: ilinaen@gmail.com

Является ли комбинированная вакцинация против респираторных инфекций положительным фактором в изменении функционального статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких?

А.Д.Протасов¹, А.В.Чебыкина³, М.П.Костинов², А.В.Жестков¹, А.Г.Чучалин³

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

2 – ФГБУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова" РАМН: 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а;

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

Резюме

Приводятся сравнительные данные по динамике функциональных тестов на фоне комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций и гриппа по сравнению с моновакцинацией против гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Проведена сравнительная оценка динамики функциональных тестов у пациентов с ХОБЛ на фоне комплексной вакцинации, моновакцинации против гриппа в сравнении с контрольной группой. В исследовании участвовали пациенты ($n = 170$) в возрасте от 30 лет с ХОБЛ I–IV степени: в 1-ю группу ($n = 50$) включены пациенты, получившие комплексную вакцинацию против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций и гриппа; во 2-ю ($n = 80$) – невакцинированные и получавшие только базисную терапию; в 3-ю ($n = 20$) – привитые против гриппа; в 4-ю ($n = 20$) – непривитые. Исходно и через 12 мес. оценивались показатели функциональных тестов (форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁, индекс Тиффно – отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ, 6-минутный шаговый тест – 6-МШТ). В группе комплексной вакцинации через 12 мес. отмечено достоверно большее значение ОФВ₁ ($57,4 \pm 2,0 \%$) по сравнению с непривитыми пациентами с ХОБЛ ($50,4 \pm 2,8 \%$). Прирост относительного показателя ОФВ₁ в группе комплексной вакцинации составил 3,5 %. В группе моновакцинации против гриппа прирост ОФВ₁ составил 2,11 %. Прирост показателя 6-МШТ за 12 мес. в 1-й группе составил 7,4 % (+ 34 м) ($p < 0,05$). Через 12 мес. после вакцинации против гриппа у больных ХОБЛ выявлена тенденция к увеличению пройденной дистанции на 13 м (+ 3,7 %) ($p > 0,05$). Комплексная вакцинация пациентов с ХОБЛ против бактериальных респираторных инфекций и гриппа способствует большему увеличению ОФВ₁, достоверному увеличению дистанции 6-МШТ по сравнению с лицами, вакцинированными только против гриппа.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, гемофильная типа *b* инфекция, грипп, вакцинация, хроническая обструктивная болезнь легких, функциональные тесты, спирометрия.

Does a combined vaccine against respiratory infection contribute to functional improvement in patients with chronic obstructive pulmonary disease?

A.D.Protasov¹, A.V.Chebykina³, M.P.Kostinov², A.V.Zhestkov¹, A.G.Chuchalin³

1 – State Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 89, Chapaevskaya ul., Samara, 443099, Russia;

2 – Federal Institution "I.I.Mechnikov Scientific and Research Vaccine and Serum Institute", Russian Science Academy: 5a, Malyy Kazennyy per., Moscow, 105064, Russia;

3 – Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia

Summary

The aim of this study was to compare functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) vaccinated by combined vaccine vs single vaccine against influenza and a control group. *Methods.* The study involved 170 patients with COPD stage I to IV. Of them, 50 patients were vaccinated with a combined vaccine against pneumococcus, Haemophilus influenzae type *b* and influenza; 80 patients with equal COPD severity were not vaccinated and were treated with basic therapy; 20 COPD patients were vaccinated with a single vaccine against influenza, and 20 COPD patients were not vaccinated. Lung function and physical tolerability at 6-min walk test were assessed at baseline and in 12 months. *Results.* A significantly higher FEV₁ ($57.4 \pm 2.0 \%$ vs $50.4 \pm 2.8 \%$) was found in COPD patients vaccinated with a combined vaccine compared to unvaccinated COPD patients; the difference between baseline FEV₁ and FEV₁ in 12 months after vaccination was 3.5 % vs 2.11 %, respectively. The improvement in 6-min distance was + 34 m (+ 7.4 %) in combined vaccine group compared to + 13 m (+ 3.7 %) in influenza vaccine group. *Conclusion.* COPD patients vaccinated with a combined vaccine against bacterial pathogens plus influenza better improved their lung function and physical tolerability compared to COPD patients vaccinated with a single vaccine against influenza.

Key words: pneumococcal disease, Haemophilus influenzae type *b* infection, influenza, vaccination, chronic obstructive pulmonary disease, functional status, spirometry.

Первые исследования по оценке терапевтического эффекта бактериальных вакцин появились в 2003 г. и касались применения их у детей с хроническими

воспалительными заболеваниями легких [1–3]. Сущность данного эффекта заключалась в снижении частоты острых респираторных инфекций и обострений

основного заболевания через 1 год после введения полисахаридной вакцины "Пневмо-23" у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких в 1,7 и 1,6 раза соответственно.

К терапевтическому эффекту также относилась элиминация *Streptococcus pneumoniae* из мокроты, наблюдавшаяся в 88 % случаев, что статистически достоверно отличалось от показателей в группе непривитых детей. В последующих исследованиях у вакцинированных детей с рецидивирующим бронхитом через 1 год выявлено снижение после вакцинации уровня общего иммуноглобулина (Ig) E, повышение исходно сниженных показателей IgG, sIgA, IgA в слюне, что свидетельствует об активизации местных иммунологических механизмов защиты [4].

У взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) первые исследования по оценке терапевтического эффекта вакцины "Пневмо-23" проведены в 2004 г. Показано, что в мокроте элиминация *S. pneumoniae* происходит в 52,9 % случаев (меньше, чем у детей). Отмечается нарастание IgG-антител к серотипам 3, 6B, 9N, 23F, снижение уровня общего IgE, повышение фагоцитарного индекса Райта. Инфекционные обострения ХОБЛ отмечены только у 12 % привитых [5].

По данным [6], с целью иммунопрофилактики у больных ХОБЛ применялась вакцина "Пневмо-23". При иммунизации вакциной "Пневмо-23" пациентов с ХОБЛ частота обострений через 18 мес. снижалась в 2,2 раза, а длительность обострений через 12 мес. уменьшилась в 1,8 раза по сравнению с группой контроля.

В качестве возбудителей инфекционного обострения ХОБЛ наиболее часто выступают *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [7]. При этом в стандарт ведения больных ХОБЛ включена вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции. Известны несколько серотипов гемофильной палочки, каждая из которых потенциально может вызывать обострения ХОБЛ, в т. ч. *H. influenzae* типа b. В арсенале врачей имеется вакцина против гемофильной типа b инфекции, поэтому ранее изучалась возможность комбинированной вакцинации больных ХОБЛ против респираторных инфекций, а именно — гриппа, пневмококковой, гемофильной типа b инфекций. Результаты данного исследования широко представлены в литературе [8–11].

Таким образом, предварительные результаты о наличии терапевтического эффекта вакцинации против респираторных инфекций, хотя часто и являлись дискуссионными, но были получены. Одним из подобных вопросов является влияние вакцинации на возможность улучшения показателей функциональных тестов у больных ХОБЛ. Данное исследование представляет собой попытку разобраться в этой непростой проблеме.

Целью работы явилась оценка показателей функциональных тестов при сочетанной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекции и гриппа в сравнении с моновакцинацией против гриппа у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели в исследование были включены пациенты в возрасте 30–80 лет ($n = 170$) с ХОБЛ I–IV степени, подписавшие информированное согласие по протоколу исследования, одобренному Комитетом по биоэтике. Диагноз заболевания ставился в соответствии с GOLD (2012) и Национальными клиническими рекомендациями. Участники исследования были разделены на 4 группы:

- 1-я ($n = 50$) — получившие на фоне базисной терапии основного заболевания одновременно коммерческие вакцины против пневмококковой инфекции ("Пневмо-23", Франция), гемофильной типа b инфекции ("Хиберикс", Бельгия) и гриппа ("Гриппол® плюс", Россия). Вакцины вводились однократно внутримышечно в разные участки тела. Не закончили исследование по протоколу 2 больных (один погиб в дорожно-транспортном происшествии, другой — от внезапно развившейся массивной тромбоэмболии легочной артерии), их данные были исключены из окончательного анализа. Таким образом, анализ данных больных 1-й группы был проведен с использованием результатов 48 пациентов, за исключением исходной характеристики по возрасту, полу и тяжести заболевания, где представлены данные всех привитых ($n = 50$);
- 2-я ($n = 80$) — невакцинированные и получавшие только базисную терапию (контрольная группа для пациентов, получивших комплексную вакцинацию против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа);
- 3-я ($n = 20$) — привитые против гриппа;
- 4-я ($n = 20$) — непривитые (контрольная группа для пациентов, получивших моновакцинацию против гриппа).

Пациенты, составившие 2-ю и 4-ю группы, категорически отказались от введения каких бы то ни было вакцин, несмотря на проведенную разъяснительную беседу, однако согласились принять участие в исследовании путем наблюдения состояния их здоровья. Наблюдение осуществлялось в течение 1 года с проведением функциональных методов исследования исходно и через 12 мес.

У всех участников исследования проводился тщательный сбор анамнеза (выявление факторов риска ХОБЛ, наличие жалоб на кашель, выделение мокроты, одышки разной степени выраженности, усиливающейся при физической нагрузке). Для верификации диагноза ХОБЛ у всех пациентов было проведено исследование функции внешнего дыхания и проба с бронхолитическим препаратом (400 мкг салбутамола) по стандартной методике. В исследование были включены только пациенты, имеющие прирост показателя ОФВ₁ < 12 % (или < 200 мл) в тесте с бронхолитическим препаратом, при этом значение индекса Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ) должно было быть < 70 %.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 30 лет;
- диагноз ХОБЛ легкой, среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степени;
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения:

- возраст моложе 30 лет;
- вакцинация против пневмококковой инфекции в предшествующие 3 года;
- острые инфекционные заболевания, в т. ч. туберкулез;
- активная фаза хронического вирусного гепатита;
- 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.

Наблюдение пациентов проводилось врачами-терапевтами, пульмонологами, аллергологами-иммунологами в амбулаторных условиях, а при необходимости госпитализации — в условиях стационара. В случае обострения ХОБЛ по решению врача больные подлежали госпитализации в отделение пульмонологии.

Пациенты, соответствующие критериям включения / исключения, распределены на 4 группы, при этом во 2-ю и 4-ю были включены лица, отказавшиеся от введения вакцин. Из вакцинированных сначала набиралась группа пациентов, подлежащих комплексной вакцинации, а затем — вакцинированные против гриппа. Размер выборки определялся количеством имеющихся вакцин. Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами и рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Министерства здравоохранения РФ согласно протоколу, утвержденному Ученым советом ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Все больные получали базисную бронхолитическую и противовоспалительную терапию в соответствии с тяжестью заболевания. Пациенты обеих групп исходно были сопоставимы по объему получаемой базисной терапии ХОБЛ, которая на протяжении всего периода исследования не

менялась. Вакцинация проводилась амбулаторно в период ремиссии основного заболевания, больные наблюдались в течение 12 мес. после вакцинации.

"Пневмо-23" (№ 011092 от 21.11.08) — полисахаридная поливалентная пневмококковая вакцина ("Санофи Авентис", Франция), содержащая очищенные капсульные полисахариды *S. pneumoniae* 23 серотипов; 1 доза вакцины составляет 0,5 мл.

"Хиберикс" (№ 015829 / 01 от 12.07.04) — конъюгированная вакцина для профилактики инфекций, вызываемых *H. influenzae* типа *b* ("ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз с.а.", Бельгия). В 1 дозе вакцины содержится 10 мкг очищенного капсульного полисахарида, выделенного из штамма *H. influenzae* типа *b*, конъюгированного с 30 мкг столбнячного анатоксина.

"Гриппол плюс" (№ ЛСР-006981 / 08-010908) — тривалентная полимер-субъединичная вакцина ("Петровакс", Россия) — представляет собой протективные антигены, выделенные из очищенных вирусов гриппа типа А и В, выращенных на куриных эмбрионах. В 1 иммунизирующей дозе (0,5 мл) содержится ≥ 5 мкг гемагглютинина эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа подтипов А / H1N1 и H3N2 и типа В, иммуноадаювант полиоксидоний — 500 мкг в фосфатно-солевом буфере. В вакцине не содержится консервант.

В табл. 1–4 приведена характеристика пациентов в зависимости от возраста, пола и тяжести течения ХОБЛ.

Вентиляционная функция легких изучалась при помощи спирометра ("Спиро С-100", Россия) с оценкой следующих параметров: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и расчетное соотношение этих параметров (ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %) — модифицированная проба Тиффно.

Оценка переносимости физических нагрузок у пациентов проводилась при помощи 6-минутного шагового теста (6-МШТ) в соответствии со стандартным протоколом.

Все численные данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Нормальность распределения признаков определялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. При подтверждении нормальности распределения признаков использовались параметрические критерии. Достоверность различий количественных показателей между группами

Таблица 1
Характеристика пациентов 1-й группы в зависимости от пола, возраста и тяжести течения ХОБЛ

Table 1
Characteristics of the combined vaccine group patients according to gender, age and COPD severity

Степень тяжести ХОБЛ	Возраст, годы	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
I (легкая)	57,30 $\pm$ 5,71	1 (2)	2 (4)	3 (6)
II (средняя)	60,00 $\pm$ 1,79	13 (26)	10 (20)	23 (46)
III (тяжелая)	62,95 $\pm$ 2,02	15 (30)	5 (10)	20 (40)
IV (крайне тяжелая)	65,5 $\pm$ 5,1	4 (8)	0	4 (8)
Итого	61,46 $\pm$ 1,17	33 (66)	17 (34)	50 (100)

Таблица 2

Характеристика пациентов 2-й группы (непривитые) в зависимости от пола, возраста и тяжести течения ХОБЛ

Table 2

Characteristics of unvaccinated COPD patients (the 2nd group) according to gender, age and COPD severity

Степень тяжести ХОБЛ	Возраст, годы	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
I (легкая)	54,40 ± 0,97	18 (22,5)	6 (7,5)	24 (30)
II (средняя)	54,14 ± 1,40	15 (18,75)	10 (12,5)	25 (31,25)
III (тяжелая)	55,00 ± 0,79	14 (17,5)	11 (13,75)	25 (31,25)
IV (крайне тяжелая)	55,60 ± 2,94	4 (5)	2 (2,5)	6 (7,5)
Итого	54,65 ± 0,60	51 (63,75)	29 (36,25)	80 (100)

Таблица 3

Характеристика пациентов 3-й группы в зависимости от пола, возраста и тяжести течения ХОБЛ

Table 3

Characteristics of the influenza vaccine group patients according to gender, age and COPD severity

Степень тяжести ХОБЛ	Возраст, годы	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
I (легкая)	–	–	–	–
II (средняя)	57,00 ± 0,84	13 (65)	–	13 (65)
III (тяжелая)	59,00 ± 1,77	6 (30)	1 (5)	7 (35)
IV (крайне тяжелая)	–	–	–	–
Итого	58,5 ± 1,4	19 (95)	1 (5)	20 (100)

Таблица 4

Характеристика пациентов 4-й группы (непривитые) в зависимости от пола, возраста и тяжести течения ХОБЛ

Table 4

Characteristics of unvaccinated COPD patients (the 4th group) according to gender, age and COPD severity

Степень тяжести ХОБЛ	Возраст, годы	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
I (легкая)	–	–	–	–
II (средняя)	56,0 ± 1,1	10 (50)	–	10 (50)
III (тяжелая)	59,0 ± 2,3	10 (50)	–	10 (50)
IV (крайне тяжелая)	–	–	–	–
Итого	57,3 ± 1,7	20 (100)	–	20 (100)

определялась при помощи t-критерия Стьюдента (нормальное распределение признаков). Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$. Материалы обработаны статистически при помощи пакета прикладных программ *StatPlus 2009 Professional 5.8.4*.

Результаты и обсуждение

Динамика ФЖЕЛ у пациентов с ХОБЛ из 1-й и 2-й групп в течение 12 мес. не претерпела существенных изменений (табл. 5). ОФВ₁ среди привитых против пневмококковой, гемофильной типа *b* инфекций и гриппа (1-я группа) увеличился через 12 мес. до $57,4 \pm 2,0$ % против исходных значений $53,9 \pm 2,7$ % ($p > 0,05$). Среди невакцинированных (2-я группа) данные показатели оставались без изменений, составив до начала исследования $54,1 \pm 1,9$ %, через 12 мес. – $50,4 \pm 2,8$ % ($p > 0,05$). Это свидетельствует о том, что у вакцинированных больных ХОБЛ (1-я группа) замедлилась скорость падения ОФВ₁. Подробная характеристика динамики ОФВ₁ в зависи-

мости от степени тяжести заболевания у пациентов 1-й и 2-й групп приведена в табл. 6, индекса Тиффно – в табл. 7.

У вакцинированных больных ХОБЛ (1-я группа) через 1 год относительное значение 6-МШТ составило $75,2 \pm 2,8$ %_{долж.} vs $60,4 \pm 2,3$ %_{долж.} во 2-й группе ($p < 0,001$). Детальная характеристика динамики 6-МШТ в зависимости от степени тяжести заболевания представлена в табл. 8.

Детальная характеристика спирометрических показателей у пациентов 3-й и 4-й групп приведена в табл. 9.

При анализе результатов 6-МШТ через 12 мес. после вакцинации против гриппа у больных ХОБЛ выявлена тенденция к увеличению пройденной дистанции на 13 м (+ 3,7 %).

Таким образом, по результатам проведенного исследования показано, что в группе комплексной вакцинации через 12 мес. отмечается достоверно большее значение ОФВ₁ ($57,4 \pm 2,0$ %) по сравнению с непривитыми ($50,4 \pm 2,8$ %). Прирост относительного показателя ОФВ₁ в группе комплексной вакци-

нации составил 3,5 %, не достигнув статистической значимости по сравнению с показателем до вакцинации, но тем не менее находясь в зоне положительной тенденции.

В группе моновакцинации против гриппа также отмечалась положительная тенденция в отношении увеличения ОФВ₁, но данный показатель за означен-

ный период увеличился на 2,11 %, что меньше 3,5 % наблюдаемых в группе комплексного применения вакцин.

У пациентов в группе комплексной вакцинации отмечается достоверно большее значение 6-МШТ через 12 мес. по сравнению с исходным показателем. Прирост показателя 6-МШТ за 12 мес. в 1-й группе

Таблица 5

Динамика ФЖЕЛ у пациентов 1-й 2-й групп в течение 12 мес.

Table 5

FVC change in the combined vaccine group vs control (the 2nd group) patients for 12 month

Степень тяжести ХОБЛ	Группа	n	Исходно, мл (%)	Через 12 мес., мл (%)
I	1-я	3	3611 ± 466 (100,7 ± 3)	3724 ± 489 (104,0 ± 0,4)
	2-я	24	3608 ± 206 (97,8 ± 3,2)	3572 ± 176 (95,6 ± 2,9)
II	1-я	23	2943 ± 180 (78,9 ± 3,3)	2867 ± 169 (79,3 ± 3,3)
	2-я	25	2936 ± 173 (77,9 ± 4,1)	2918 ± 167 (76,9 ± 3,5)
III	1-я	18	2301 ± 129 (55,2 ± 2,8)	2173 ± 208 (53,3 ± 3,5)
	2-я	25	2311 ± 128 (55,2 ± 2,7)	2086 ± 96,2 (51,2 ± 2,6)
IV	1-я	4	1854 ± 116 (46,6 ± 5,6)	2158 ± 119* (55,8 ± 3,8)*
	2-я	6	1845 ± 129 (45,2 ± 5,1)	1778 ± 106 (43,3 ± 2,2)
Итого	1-я	48	2653 ± 119 (68,7 ± 2,9)	2602 ± 131 (68,3 ± 2,9)
	2-я	80	2648 ± 122 (67,9 ± 2,5)	2562 ± 131 (64,8 ± 2,2)

Примечание: * – $p < 0,05$ – различия между показателями пациентов 1-й и 2-й групп.

Notes: Numerator is parameters of the combined vaccine group, denominator is parameters of the 2nd group patients; * – $p < 0.05$ for between-group difference.

Таблица 6

Динамика ОФВ₁ у пациентов 1-й и 2-й групп в течение 12 мес.

Table 6

FEV₁ change in the combined vaccine group vs control (the 2nd group) patient for 12 month

Степень тяжести ХОБЛ	Группа	n	Исходно, мл (%)	Через 12 мес., мл (%)
I	1-я	3	2412 ± 236 (86,7 ± 1,6)	2597 ± 337 (90,5 ± 1,1)**
	2-я	24	2399 ± 205 (85,8 ± 2,0)	2384 ± 136 (85,4 ± 1,2)
II	1-я	23	1954 ± 112 (66,1 ± 2,1)	1985 ± 109 (69,9 ± 2,6)*
	2-я	25	1959 ± 110 (66,4 ± 2,7)	1916 ± 102 (62,9 ± 1,4)
III	1-я	18	1274,0 ± 65,1 (39,1 ± 1,4)	1314 ± 101 (42,0 ± 2,2)
	2-я	25	1280,0 ± 69,3 (40,0 ± 1,3)	1204,0 ± 76,3 (37,2 ± 1,6)
IV	1-я	4	876,0 ± 106,5 (26,9 ± 1,4)	951,0 ± 106,5 (28,6 ± 2,7)
	2-я	6	883,0 ± 115,5 (27,9 ± 1,2)	826,0 ± 97,2 (25,9 ± 1,0)
Итого	1-я	48	1638,0 ± 86,6 (53,9 ± 2,7)	1685,0 ± 95,4 (57,4 ± 2,0)*
	2-я	80	1642,0 ± 92,5 (54,1 ± 1,9)	1574,0 ± 94,4 (50,4 ± 2,8)

Примечание: различия между показателями пациентов 1-й и 2-й групп: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Notes: Numerator is parameters of the combined vaccine group, denominator is parameters of the 2nd group patients; * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$ for between-group difference.

Таблица 7

Динамика индекса Тиффно у пациентов 1-й и 2-й групп в течение 12 мес.

Table 7

Change in Tiffeneau index in the combined vaccine group vs control (the 2nd group) patients for 12 month

Степень тяжести ХОБЛ	Группа	n	Исходно, мл (%)	Через 12 мес., мл (%)
I	1-я	3	67,27 ± 1,95	69,8 ± 0,1
	2-я	24	66,34 ± 2,18	68,40 ± 0,89
II	1-я	23	67,14 ± 2,04	69,90 ± 2,29*
	2-я	25	66,85 ± 1,95	64,24 ± 1,58
III	1-я	18	56,68 ± 2,59	62,39 ± 2,61
	2-я	25	55,43 ± 2,12	58,40 ± 2,53
IV	1-я	4	47,85 ± 6,69	44,20 ± 4,95
	2-я	6	47,38 ± 5,12	45,84 ± 2,53
Итого	1-я	48	61,62 ± 1,73	64,93 ± 1,94*
	2-я	80	60,98 ± 1,85	59,13 ± 2,15

Примечание: * – различия между показателями пациентов 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

Notes: Numerator is parameters of the combined vaccine group, denominator is parameters of the 2nd group patients; * – $p < 0.05$ for between-group difference.

Таблица 8
Динамика 6-МШТ у пациентов 1-й и 2-й групп в течение 12 мес.
Table 8
Change in 6-minute distance (6MD) in the combined vaccine group vs control (the 2nd group) patients for 12 month

Степень тяжести ХОБЛ	Группа	n	Исходно, мл (%)	Через 12 мес., мл (%)
I	1-я	3	440,0 ± 49,0 (86,1 ± 8,6)	450,0 ± 54,5 (92,8 ± 4,3)
	2-я	24	434,0 ± 52,8 (84,7 ± 9,1)	429,0 ± 41,2 (83,5 ± 4,2)
II	1-я	23	355,0 ± 13,1 (71,8 ± 2,4)	401,0 ± 15,8*, ** (81,2 ± 3,1)*, **
	2-я	25	351,0 ± 10,2 (70,9 ± 2,6)	324,0 ± 8,7*** (64,1 ± 1,2)***
III	1-я	18	314,0 ± 21,1 (64,0 ± 3,8)	338,0 ± 26,4 (69,7 ± 4,3)****
	2-я	25	319,0 ± 20,3 (64,1 ± 3,6)	296,0 ± 17,1 (59,4 ± 1,7)
IV	1-я	4	230,0 ± 45,2 (47,4 ± 13)	266,0 ± 37,3 (54 ± 12,3)
	2-я	6	235,0 ± 40,3 (48,6 ± 10,3)	213,0 ± 10,5 (44,2 ± 2,3)
Итого	1-я	48	335,0 ± 12,6 (67,8 ± 2,4)	369,0 ± 14,5** (75,2 ± 2,8)*, **
	2-я	80	332,0 ± 18,4 (66,3 ± 2,6)	305,0 ± 10,5 (60,4 ± 2,3)

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно исходных показателей у пациентов 1-й группы; ** – различия между показателями пациентов 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$); *** – $p < 0,05$ относительно исходных показателей у пациентов 2-й группы; **** – $p < 0,05$.

Notes: Numerator is parameters of the combined vaccine group, denominator is parameters of the 2nd group patients; * – $p < 0.05$ for difference between 6MD baseline and in 12 months in the combined vaccine group patients; ** – $p < 0.001$ for between-group difference; *** – $p < 0.05$ for difference between 6MD baseline and in 12 months in the 2nd group patients; **** – $p < 0.05$.

Таблица 9
Показатели спирометрии у вакцинированных против гриппа (3-я группа) и невакцинированных (4-я группа)
Table 9
Spirometric parameters in COPD patients vaccinated (the 3^d group) or not vaccinated (the 4th group) against influenza

Показатель	Вакцинированные (3-я группа, n = 20)		Невакцинированные (4-я группа, n = 20)	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
ФЖЕЛ, л (%)	1,62 ± 0,18 (37,69 ± 3,61)	1,71 ± 0,13 (42,00 ± 2,74)	2,05 ± 0,12 (47,06 ± 2,90)	1,88 ± 0,16 (41,94 ± 3,05)
ОФВ ₁ , л (%)	1,13 ± 0,13 (33,65 ± 3,43)	1,17 ± 0,08 (35,76 ± 2,16)	1,48 ± 0,10 (42,25 ± 2,76)	1,38 ± 0,11 (40,83 ± 3,46)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	52,70 ± 3,42	46,46 ± 3,20*	55,80 ± 2,18	57,90 ± 2,66

Примечание: * – различия между показателями пациентов через 12 мес. ($p < 0,05$).

Notes: * – $p < 0.05$ for between-group difference in 12 months.

составил 7,4 % (+ 34 м), достигнув статистической значимости ($p < 0,05$). У пациентов с ХОБЛ, привитых против гриппа, прирост показателей 6-МШТ был на уровне положительной тенденции.

В данном исследовании отмечен ряд ограничений: пилотный характер, отсутствие рандомизации и ослепления, малый размер выборки; у пациентов 3-й и 4-й групп установлено исходно меньшее значение ОФВ₁ по сравнению с больными 1-й и 2-й групп.

Заключение

На основании проведенного исследования установлено, что при комплексной вакцинации больных ХОБЛ против бактериальных и вирусных респираторных инфекций оказан больший положительный эффект на функциональный статус таких пациентов по сравнению с моновакцинацией против гриппа. Для уточнения выдвинутой гипотезы необходимы хорошо спланированные многоцентровые клинические исследования, лишенные обозначенных ограничений.

На основании полученных результатов можно рекомендовать широкое внедрение комплексной вакцинации против бактериальных респираторных инфекций и гриппа среди пациентов с ХОБЛ, т. к. это

является положительным фактором, влияющим на функциональный статус данных больных.

Литература

1. Рыжов А.А., Катосова Л.К., Костинов М.П. и др. Микробиологическое исследование мокроты, трахеального аспирата и промывных вод бронхов у детей с хроническими обструктивными бронхолегочными заболеваниями (ХОБЛ) на фоне применения вакцины Пневмо 23. В кн.: Материалы XIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2003: 105.
2. Костинов М.П., Катосова Л.К., Рыжов А.А. и др. Новый способ продления ремиссии у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких. Вопросы современной педиатрии. В кн.: Материалы IX Конгресса педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии". М.; 2004: 217–218.
3. Костинов М.П., Катосова Л.К., Волков И.К. и др. Микробный пейзаж мокроты и лаважа промывных вод у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких, вакцинированных препаратами Пневмо 23 и АСТ-НВ. В кн.: Сборник тезисов XI Национального конгресса "Человек и лекарство". М.; 2004: 447–448.
4. Голубцова О.И. Клинико-иммунологическая эффективность комбинированного применения препаратов "Пневмо-23" и "Аффинолейкин" у детей с рецидивирующим бронхитом: Дисс. ... канд. мед. наук. Казань; 2007.

5. Дубинина В.В., Маркелова Е.В., Костинов М.П. Им-
мунный ответ при вакцинации "Пневмо-23" у лиц раз-
ных возрастных групп. *Медицинская иммунология*. 2005;
3–4: 259.
6. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь лег-
ких. М.: *Атмосфера*; 2008.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профи-
лактики хронической обструктивной болезни легких
(пересмотр 2011 г.) Пер. с англ. под ред. А.С.Белевско-
го. М.: *Российское респираторное общество*; 2012.
8. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е. и др.
Эффект комплексной вакцинации против пневмокок-
ковой, гемофильной типа *b* инфекций и гриппа у паци-
ентов с хронической обструктивной болезнью легких.
*Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиоло-
гии*. 2011; 4: 80–84.
9. Протасов А.Д. Обоснование необходимости разработ-
ки и внедрения вакцинации против *M. catarrhalis*
у больных с хронической обструктивной болезнью лег-
ких. *Медицинский альманах*. 2013; 2 (26): 66–68.
10. Протасов А.Д. Иммунологический и клинический эф-
фекты сочетанного применения вакцин против пнев-
мококковой, гемофильной типа *b* инфекций и гриппа
у больных с хронической обструктивной болезнью лег-
ких: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2012.
11. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Ры-
жов А.А. Изменения микробного пейзажа мокроты
у пациентов с хронической обструктивной болезнью
легких на фоне вакцинации против пневмококка, ге-
мофильной инфекции типа *b* и гриппа. *Пульмонология*.
2012; 5: 23–27.
7. Global Strategy for Diagnosis, Management, and
Prevention of COPD. Updated 2011. Translated from
English (edited by A.S.Belevskiy). Moscow: *Rossiyskoe res-
piratornoe obshchestvo*; 2012 (in Russian).
8. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrent'eva N.E. et al.
Effects of combined vaccine against pneumococcus,
Haemophilus type *b* infection and influenza in patients with
chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal mikrobi-
ologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; 4: 80–84
(in Russian).
9. Protasov A.D. A base for development and implementation
of vaccine against *M. catarrhalis* in patients with chronic
obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy al'manakh*.
2013; 2 (26): 66–68 (in Russian).
10. Protasov A.D. Immune and clinical effects of combined
vaccination against pneumococcus, Haemophilus type *b*
infection and influenza in patients with chronic obstructive
pulmonary disease: Diss. Moscow, 2012 (in Russian).
11. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P., Ryzhov A.A.
Change in sputum microflora of patients with chronic
obstructive pulmonary disease vaccinated against pneumo-
coccus, Haemophilus type *b* infection and influenza.
Pul'monologiya. 2012; 5: 23–27 (in Russian).

Received November 11, 2014
UDC 616.24-036.12-085.371

Поступила 12.08.14
УДК 616.24-036.12-085.371

References

1. Ryzhov A.A., Katosova L.K., Kostinov M.P. et al.
Microbiological examination of sputum, tracheal aspirate
and bronchial lavage fluid in children with chronic obstruc-
tive bronchopulmonary diseases vaccinated with PPV23. In:
Proceedings of the XIII Russian National Congress on res-
piratory diseases. Moscow; 2003: 105 (in Russian).
2. Kostinov M.P., Katosova L.K., Ryzhov A.A. et al. A novel
method to reduce exacerbation in children with chronic
inflammatory pulmonary diseases. In: Proceedings of the IX
Congress of Pediatricians of Russia. Moscow; 2004:
217–218 (in Russian).
3. Kostinov M.P., Katosova L.K., Volkov I.K. et al. Bacterial
flora of sputum and bronchial lavage fluid in children with
chronic inflammatory pulmonary diseases vaccinated with
PPV23 and ACT-HIB. In: XI National Congress "A Human
and A Drug". Abstract book. Moscow; 2004: 447–448
(in Russian).
4. Golubtsova O.I. Clinical and immunological efficacy of
combined vaccines "Pneumo-23" and "Affinoleukin" in chil-
dren with recurrent bronchitis: Diss. Kazan'; 2007 (in Rus-
sian).
5. Dubinina V.V., Markelova E.V., Kostinov M.P. Immune
response after vaccination of different age subjects with
"Pneumo-23". *Meditsinskaya immunologiya*. 2005; 3–4: 259
(in Russian).
6. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease.
Moscow: *Atmosfera*; 2008 (in Russian).

Информация об авторах

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: cross82@mail.ru

Чебыкина Анна Владимировна – к. м. н., врач-пульмонолог, ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, тел.: (905) 870-37-25; e-mail: annmed@list.ru

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова" РАН; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccine@bk.ru

Жестков Александр Викторович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный аллерголог-иммунолог Самарской обла-
сти; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: zhestkovav@yandex.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

Author information

Protasov Andrey Dmitrievich, PhD, allergist, immunologist, Assistant Lecturer of the Chair of General and Clinical Microbiology, Immunology, and Allergy, State Budget High-Level Educational Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8-927-744-41-26; e-mail: cross82@mail.ru

Chebykina Anna Vladimirovna, PhD, pulmonologist, Federal State Budget institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: 8-905-870-37-25; e-mail: annmed@list.ru

Kostinov Mikhail Petrovich, MD, Professor, Head of Laboratory of preventive vaccination and immunotherapy of allergic diseases, Federal State Budget institution "I.I. Mechnikov Scientific and Research Vaccine and Serum Institute", Russian Science Academy; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccine@bk.ru

Zhestkov Aleksandr Viktorovich, MD, Professor, Head of Chair of General and Clinical Microbiology, Immunology, and Allergy, State Budget High-Level Educational Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: zhestkovav@yandex.ru

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of the Russian Science Academy, Director of Federal State Budget institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia, the Chairman of the Russian Respiratory Society, Chief Therapist and Pneumologist of the Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Эффективность проведения иммунизации против пневмококковой инфекции у работников алюминиевого производства

В.Л.Спиридонов¹, Н.А.Рослая², К.А.Акопян¹, Т.В.Бушуева³

1 – ООО Медицинский центр "РУСАЛ": 660111, Красноярск, ул. Пограничников, 40;

2 – ГБУЗ СО "Свердловская областная клиническая больница № 1": 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189;

3 – ФБУН "Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий" Роспотребнадзора: 620014, Екатеринбург, ул. Попова, 30

Резюме

В структуре временной нетрудоспособности на предприятиях алюминиевой промышленности лидируют болезни органов дыхания. Приводятся убедительные данные о высокой эффективности и безопасности противопневмококковой иммунизации у работников промышленных предприятий. При однократном применении вакцины «Пневмо-23» снижается как число новых случаев бронхо-легочной заболеваемости, так и длительность обострения ХОБЛ.

Ключевые слова: алюминиевая промышленность, вакцинация, пневмония, болезни органов дыхания, эффективность иммунизации.

Efficacy of immunization against pneumococcal infection in aluminum industry workers

V.L.Spiridonov¹, N.A.Roslava², K.A.Akopyan¹, T.V.Bushueva³

1 – LLC Medical Center RUSAL: 40, Pogranichnikov ul., Krasnoyarsk, 660111, Russia;

2 – State Institution of Sverdlovsk region "Sverdlovsk regional clinical hospital N 1": 189, Volgogradskaya ul., Ekaterinburg, 62000, Russia;

3 – Federal Institution "Ekaterinburg Medical and Scientific Center of Disease Prevention and Healthcare of Industrial Workers", Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: 30, Popova ul., Ekaterinburg, 620014, Russia

Summary

Respiratory diseases are the leading cause of morbidity of aluminum industry workers. *Aim.* Given this fact the authorities of LLC RUSAL decided to vaccinate aluminum industry workers using PPV. *Methods.* This study included 200 workers (157 males) with a history of frequent (three or more episodes per a year) acute respiratory infection (ARI) or community-acquired pneumonia (CAP) or with stable COPD. The participants' age was 22 to 65 years, the length of work was 2 to 44 years. *Results.* In a year after the vaccination, there was 5-fold decrease in frequencies of both ARI episodes and COPD exacerbations. The average duration of exacerbations decreased from 23.7 ± 2.5 to 14.8 ± 1.3 days. No-one case of CAP was diagnosed in vaccinated patients during 12 months after the vaccination. *Conclusion.* Vaccination with a single-dose PPV-23 could reduce respiratory morbidity both in term of rate and duration of COPD exacerbations. Vaccination was safe and effective.

Key words: aluminum industry, vaccination, pneumonia, respiratory diseases, immunization efficacy.

В Российской Федерации > 2 млн 287 тыс. человек работают в условиях повышенной запыленности и загазованности воздуха. Воздействие промышленных аэрозолей признано одним из факторов риска развития хронической бронхиальной обструкции [1]. По результатам исследований последних лет показано, что у работников, подвергающихся воздействию паров металлов (железо, хром и никель), увеличивается вероятность возникновения легочной инфекции, в т. ч. пневмококковой (ПИ). Повышенный по сравнению с обычной популяцией уровень смертности от пневмонии и бронхиальной астмы (БА), связанный с профессиональным контактом с парами металлов, выявлен в Великобритании. Среди мужчин трудоспособного возраста, в силу своей профессии контактирующих с парами металлов (сварщики, формовщики, стержневщики и листопрокатчики), зарегистрирована избыточная смертность от лобарной пневмонии [2, 3]. В исследовании A.Wong et al.,

проведенном в Канаде, выявлено, что у сварщиков заболеваемость пневмонией в 2,7 раза выше, чем у населения того же возраста (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,67–4,22; $p < 0,001$) [4].

Возможность проведения противопневмококковой вакцинации впервые изучена во время вспышки у шахтеров-золотодобытчиков в Южной Африке (1911), заболеваемость лобарными пневмониями у которых в 1-й месяц прибытия на место работы была экстраординарной (> 20 случаев на 1 тыс. человек в месяц), а летальность составляла 20–40 % [5].

Применяющаяся в настоящее время 23-валентная противопневмококковая вакцина (ППВ-23) зарегистрирована в 1983 г. В ней содержится 25 мкг антигенов очищенных капсульных полисахаридов каждого из 23 серотипов, которые представляют > 90 % всех вызывающих инвазивные ПИ (иПИ) [6]. По оценкам Кокрановского обзора, при вакцинации ППВ-23 отмечается 74%-ная эффективность

(95%-ный ДИ — 55–86 %) в отношении предотвращения ИПИ со сходными показателями при профилактике пневмококковой пневмонии [7]. По данным большинства исследований, после вакцинации ППВ-23 уровень иммуноглобулина G и функциональных антител у взрослых выше, чем у непривитых, по крайней мере в течение 5–10 лет [8].

Показания для вакцинации ППВ-23 в последние годы расширяются. По данным Сопроводительного комитета иммунизации США (2008), вакцинация ППВ-23 показана всем взрослым с БА и всем курильщикам сигарет [9, 10]. В Великобритании в календарь иммунизации (2012) включена плановая вакцинация ППВ-23 сварщиков как лиц с высоким профессиональным риском развития ИПИ [11].

В отечественном исследовании установлена клинико-экономическая эффективность вакцинации против ИПИ при профилактике обострений ХОБЛ у работников машиностроительного предприятия: частота обострений снизилась в 4,8 раза, а затраты на лечение обострений — в 2,6 раза на 1 привитого работника [12].

На предприятиях алюминиевой промышленности как по числу случаев, так и по числу дней нетрудоспособности 1-е место занимают болезни органов дыхания. Формирование заболеваний органов дыхания и особенности клинического течения патологии у работников алюминиевых заводов связаны с воздействием комплекса иммунотоксических факторов производственной среды, в которых содержатся промышленные химические аллергены (аэрозоли металлов, углеводороды ароматические, сланцевые смолы и масла, сварочные аэрозоли), при воздействии которых у 78,8 % рабочих развивается вторичная иммунная недостаточность, а антиинфекционный иммунитет становится неэффективным, у 60 % повышается частота сенсibilизации к бактериальным антигенам [13]. Известно, что ≈ 50 % обострений у пациентов ХОБЛ вызываются бактериальной инфекцией, 1/3 из них — ИПИ. Ввиду того, что высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями обусловлен не только вирусной, но и бактериальной инфекцией, администрацией ОАО "РУСАЛ" было принято решение о вакцинации против ИПИ работников предприятий Сибирского региона.

Материалы и методы

Именно при длительном профессиональном контакте с промышленными раздражителями у больных ХОБЛ развиваются патологические воспалительные процессы в стенке бронхов и снижаются функции внешнего дыхания (ФВД). Для проведения иммунизации ППВ-23 "Пневмо-23" отобраны работники ($n = 200$: 157 мужчин, 43 женщины) глиноземного и электролизного производства 2 предприятий: ОАО "РУСАЛ Ачинск" и ОАО "РУСАЛ Красноярск".

Критерии включения:

- частые (≥ 3 раз в год) острые респираторные заболевания (ОРЗ);

- реконвалесцентность внебольничной пневмонии;
- ХОБЛ в стадии ремиссии.

Критерии исключения:

- противопоказания для вакцинации.

Средний возраст составил $42,21 \pm 0,75$ года; средний стаж — $13,98 \pm 0,68$ года, подавляющее большинство составили лица старше 40 лет; у > 50 % из них стаж работы > 10 лет (рис. 1). Курящих пациентов было на 27 % меньше среди вакцинированных. У большинства курящих индекс курения составил > 120 , что свидетельствует о высоком риске развития ХОБЛ. ОРЗ > 3 раз в год установлены у 83,0 % пациентов, 10 (5,0 %) страдали ХОБЛ легкой степени, 24 (12,0 %) являлись реконвалесцентами перенесенной в течение предыдущего года внебольничной пневмонии (табл. 1).

Для оценки эффективности проведенной иммунизации изучалась выраженность клинических симптомов, ФВД, частоты и длительности вирусных инфекций, обострений ХОБЛ, пневмонии в течение 1 года до и через 6 и 12 мес. после вакцинации.

Результаты и обсуждение

У рабочих отмечались маловыраженные кашель и одышка, которые выявлялись преимущественно при дополнительном расспросе, у 5,8 % — периодический кашель, сухой или со скудной мокротой; у 190 (95,0 %) человек жалоб не было; одышка при

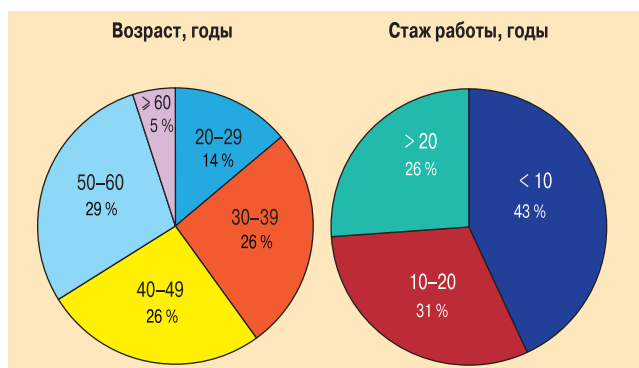


Рис. 1. Распределение привитых по возрасту и стажу работы
Fig. 1. Distribution of vaccinated patients in age and length of work

Таблица 1
Характеристика работников, включенных в исследование
Table 1
Characteristics of workers included in the study

Группа	Красноярск	Ачинск	Всего
Мужчины, %	59,0	98,0	78,5
Средний возраст, годы	$42,35 \pm 1,06$	$42,07 \pm 1,07$	$42,21 \pm 0,75$
Стаж работы, годы	$12,01 \pm 0,84$	$15,95 \pm 1,04$	$13,98 \pm 0,68$
Часто болеющие, %	76,0	90,0	83,0
Реконвалесценты пневмонии, %	14,0	10,0	12,0
ХОБЛ, %	10,0	0	5,0
Число включенных в исследование	100	100	200

значительной физической нагрузке отмечалась у 2,5 %. Аускультативно у 42,3 % пациентов выслушивалось чистое везикулярное дыхание; у 57,7 % – дыхание с жестким оттенком.

При рентгенологическом обследовании патологических изменений органов грудной клетки не обнаружено.

ФВД у 96,0 % привитых находилась в пределах нормальных величин, лишь у 8 (4,0 %) работников определялись легкие обструктивные нарушения. Общих и местных реакций при введении вакцины не отмечено.

В течение 1 года после вакцинации у большинства работников отмечено улучшение общего состояния в виде снижения выраженности кашля и одышки, у 2,9 % пациентов к окончанию срока наблюдения кашель прекратился.

Наряду с улучшением клинических данных отмечалась положительная динамика функциональных показателей. Пациенты лечились амбулаторно и продолжали работать. Снижение числа обострений и тяжести клинических проявлений, в т. ч. на фоне проводимого лечения, привело к замедлению прогрессирования заболевания и улучшению показателей ФВД. Среди привитых статистически значимо в пределах нормальных величин увеличились жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – с $86,4 \pm 1,4$ %_д (диапазон) до $97,2 \pm 1,7$ %_д ($p < 0,01$) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – с 85,2 до

89,5 % ($p < 0,001$) (табл. 2). У всех больных ХОБЛ нормализовались сниженные показатели ФВД (рис. 2).

В группе часто болеющих число случаев ОРЗ снизилось в 5 раз (от $3,0 \pm 0,0$ до $0,6 \pm 0,0$ случая на 1 привитого).

Обострения ХОБЛ наблюдались через 6 мес. у 0,5 %, через 12 – у 1 % привитых работников. Их частота среди привитых снизилась в 5 раз, составив через 12 мес. после вакцинации 0,2 случая vs 1,0 случая на 1 работника до вакцинации (рис. 3). У 80 % привитых пациентов с ХОБЛ не отмечалось обострений заболевания в течение 1 года после вакцинации. Длительность обострения у привитых с ХОБЛ через 1 год снизилась в 1,6 раза и составила $14,8 \pm 1,3$ дня vs $23,7 \pm 2,5$ дня на 1 привитого до вакцинации.

Частота случаев острого бронхита в группе часто болеющих снизилась в 5,4 раза ($0,27-0,05$ случая) на 1 привитого.

Как среди реконвалесцентов пневмонии, так и в группе лиц, часто болеющих ОРЗ и страдающих ХОБЛ, не зарегистрировано ни одного случая пневмонии в течение 12 мес. после вакцинации.

Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют о безопасности противопневмококковой вакцинации у работников алюминиевого производства. При однократном применении вакцины "Пневмо-23" сни-

Таблица 2
Средние величины основных спирографических показателей у привитых работников ($M \pm m$)
Table 2
Main spirometric parameters in vaccinated patients ($M \pm m$)

Показатель	Группа			p
	до вакцинации	через 6 мес.	через 12 мес.	
ЖЕЛ, % _д	$86,4 \pm 1,4$	$97,6 \pm 1,7$	$97,2 \pm 1,7$	$p_{1-2} < 0,001; p_{2-3} < 0,05$
ФЖЕЛ, % _д	$92,3 \pm 1,5$	$107,1 \pm 1,8$	$108,5 \pm 1,8$	$p_{1-2} < 0,05$
ОФВ ₁ , % _д	$94,2 \pm 1,9$	$101,1 \pm 2,0$	$102,4 \pm 2,0$	
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	$91,2 \pm 1,8$	$103,8 \pm 2,1$	$104,1 \pm 2,1$	

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

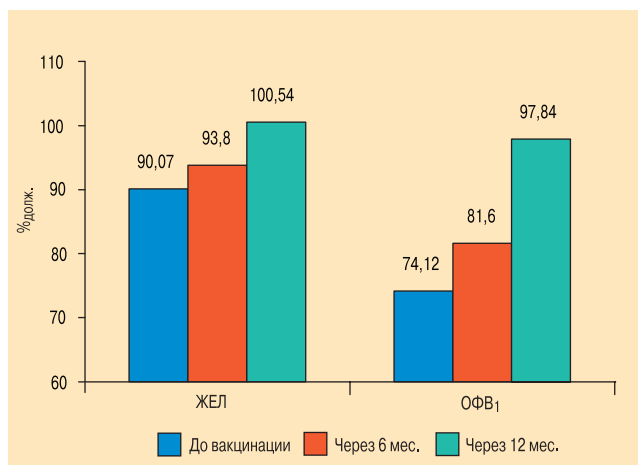


Рис. 2. Динамика основных спирографических показателей у привитых больных ХОБЛ
Fig. 2. Change in main spirometric parameters in vaccinated patients with COPD

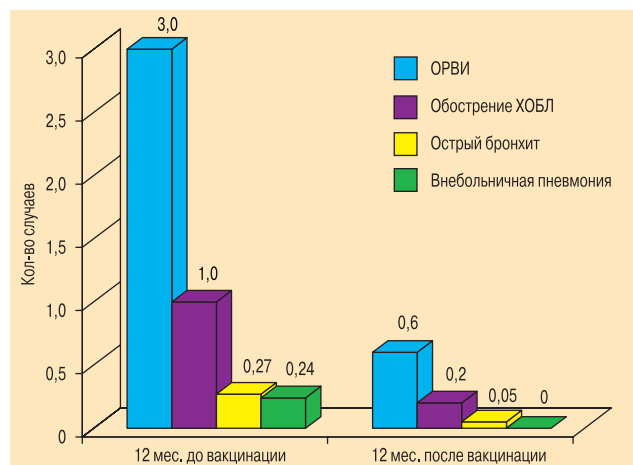


Рис. 3. Частота бронхолегочной патологии у привитых работников до и после вакцинации (на 1 привитого)
Fig. 3. Prevalence of respiratory disease in vaccinated patients before and after vaccination (per 1 patient)

жается как число новых случаев бронхолегочной заболеваемости, так и длительность обострения ХОБЛ.

Рекомендуется широкое внедрение противопневмококковой вакцинации на крупных промышленных предприятиях.

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
2. Palmer K.T., Mc Neill-Love R., Poole J.R. et al. Inflammatory responses to the occupational inhalation of metal fume. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 366–373.
3. Palmer K.T., Cullinan P., Rise S. et al. Mortality from infectious pneumonia in metal workers: a comparison with deaths from asthma in occupations exposed to respiratory sensitizers. *Thorax.* 2009; 64: 983–986.
4. Wong A., Marrie T.J., Kellner J.D. et al. Welders are at increased risk for invasive pneumococcal disease. *Inter. J. Infect. Dis.* 2010; 14: 796–799.
5. Koornhof H.J., Madhi S.A., Feldman C. et al. A century of South African battles against the pneumococcus – "the Captain of Death". *South Afr. J. Epidemiol. Infect.* 2009; 24 (4): 7–19.
6. Palmer K.T., Cosgrove M.P. Vaccinating welders against pneumonia. *Occup. Med.* 2012; 62: 325–330.
7. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 1: CD000422.
8. Grabenstein J.D., Manoff S.B. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: Long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine.* 2012; 30: 4435–4444.
9. ACIP Provisional Recommendations for Use of Pneumococcal Vaccines, December 2008. http://www.healthnet.com/static/general/unprotected/pdfs/national/its_your_life/aicp_provisional_recom_pneumococcal.pdf
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *MMWR.* 2010; 59 (34): 1102–1106.
11. The Green Book. Immunisation against infectious disease. UK Department of Health. *Chapter 25, Pneumococcal infection.* p. 306.
12. Игнатова Г.Л., Федосова Н.С., Степанищева Л.А. Профилактическое и терапевтическое использование пневмококковой вакцины у работающих на промышленном предприятии пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. *Пульмонология.* 2007; 3: 81–85.
13. Рослый О.Ф., Лихачева Е.И., ред. Медицина труда при электролитическом получении алюминия: монография. Екатеринбург; 2011.
2. Palmer K.T., Mc Neill-Love R., Poole J.R. et al. Inflammatory responses to the occupational inhalation of metal fume. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 366–373.
3. Palmer K.T., Cullinan P., Rise S. et al. Mortality from infectious pneumonia in metal workers: a comparison with deaths from asthma in occupations exposed to respiratory sensitizers. *Thorax.* 2009; 64: 983–986.
4. Wong A., Marrie T.J., Kellner J.D. et al. Welders are at increased risk for invasive pneumococcal disease. *Inter. J. Infect. Dis.* 2010; 14: 796–799.
5. Koornhof H.J., Madhi S.A., Feldman C. et al. A century of South African battles against the pneumococcus – "the Captain of Death". *South Afr. J. Epidemiol. Infect.* 2009; 24 (4): 7–19.
6. Palmer K.T., Cosgrove M.P. Vaccinating welders against pneumonia. *Occup. Med.* 2012; 62: 325–330.
7. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 1: CD000422.
8. Grabenstein J.D., Manoff S.B. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: Long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine.* 2012; 30: 4435–4444.
9. ACIP Provisional Recommendations for Use of Pneumococcal Vaccines, December 2008. http://www.healthnet.com/static/general/unprotected/pdfs/national/its_your_life/aicp_provisional_recom_pneumococcal.pdf
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *MMWR.* 2010; 59 (34): 1102–1106.
11. The Green Book. Immunisation against infectious disease. UK Department of Health. *Chapter 25, Pneumococcal infection.* p. 306.
12. Игнатова Г.Л., Федосова Н.С., Степанищева Л.А. Профилактическое и терапевтическое использование пневмококковой вакцины у работающих на промышленном предприятии пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. *Пульмонология.* 2007; 3: 81–85.
13. Рослый О.Ф., Лихачева Е.И., ред. Медицина труда при электролитическом получении алюминия: монография. Екатеринбург; 2011.

Поступила 14.02.14

УДК [616.98:579.862.2]-085.371

References

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>

2. Palmer K.T., Mc Neill-Love R., Poole J.R. et al. Inflammatory responses to the occupational inhalation of metal fume. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 366–373.
3. Palmer K.T., Cullinan P., Rise S. et al. Mortality from infectious pneumonia in metal workers: a comparison with deaths from asthma in occupations exposed to respiratory sensitizers. *Thorax.* 2009; 64: 983–986.
4. Wong A., Marrie T.J., Kellner J.D. et al. Welders are at increased risk for invasive pneumococcal disease. *Inter. J. Infect. Dis.* 2010; 14: 796–799.
5. Koornhof H.J., Madhi S.A., Feldman C. et al. A century of South African battles against the pneumococcus – "the Captain of Death". *South Afr. J. Epidemiol. Infect.* 2009; 24 (4): 7–19.
6. Palmer K.T., Cosgrove M.P. Vaccinating welders against pneumonia. *Occup. Med.* 2012; 62: 325–330.
7. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 1: CD000422.
8. Grabenstein J.D., Manoff S.B. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: Long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine.* 2012; 30: 4435–4444.
9. ACIP Provisional Recommendations for Use of Pneumococcal Vaccines, December 2008. http://www.healthnet.com/static/general/unprotected/pdfs/national/its_your_life/aicp_provisional_recom_pneumococcal.pdf
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *MMWR.* 2010; 59 (34): 1102–1106.
11. The Green Book. Immunisation against infectious disease. UK Department of Health. *Chapter 25, Pneumococcal infection.* p. 306.
12. Ignatova G.L., Fedosova N.S., Stepanishcheva L.A. Preventive and therapeutic use of pneumococcal vaccine in industrial workers with chronic bronchopulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2007; 3: 81–85 (in Russian).
13. Roslyy O.F., Likhacheva E.I., eds. Occupational medicine in aluminum electrolytic production: a monograph. Ekaterinburg; 2011 (in Russian).

Received February 14, 2014
UDC 616.24-036.12-085.356

Информация об авторах

Спирidonов Владимир Леонидович – к. м. н., начальник отдела медицины труда ООО Медицинский центр "РУСАЛ"; тел.: (495) 720-51-70, доб. 52-99; e-mail: Vladimir.Spiridonov@rusal.com
Рослая Наталья Алексеевна – д. м. н., профпатолог ГБУЗ СО "Свердловская областная клиническая больница № 1"; тел.: (343) 351-02-89; e-mail: roslaya.natalia@e1.ru
Акопян Кристина Акововна – зам. главного врача по медицинской части ООО Медицинский центр "РУСАЛ"; тел.: (391) 256-44-19; e-mail: Kristina.Akopyan@rusal.com
Бушueva Татьяна Викторовна – к. м. н., иммунолог ФБУН "Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий" Роспотребнадзора; тел.: (343) 371-87-54; e-mail: vv.66@mail.ru

Author information

Spiridonov Vladimir Leonidovich, PhD, Head of Occupational Medicine Department, LLC Medical Center RUSAL; tel.: (495) 720-51-70, ext. 52-99; e-mail: Vladimir.Spiridonov@rusal.com
Roslaya Natal'ya Alekseevna, MD, occupational physician, State Budget Healthcare Institution of Sverdlovsk region "Sverdlovsk regional clinical hospital N1"; tel.: (343) 351-02-89; e-mail: roslaya.natalia@e1.ru
Akopyan Kristina Akopovna, Deputy Chief Medical Officer, LLC Medical Center RUSAL; tel.: (391) 256-44-19; e-mail: Kristina.Akopyan@rusal.com
Bushueva Tat'yana Viktorovna, PhD, immunologist, Federal State Budget Scientific institution "Ekaterinburg Medical and Scientific Center of Disease Prevention and Healthcare of Industrial Workers", Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (343) 371-87-54; e-mail: vv.66@mail.ru

Клинические синдромы иммунной недостаточности у детей, больных перинатальной ВИЧ-инфекцией и туберкулезом

С.Н.Шугаева¹, А.Г.Петрова², С.В.Смирнова³, Е.В.Москалева²

1 – ГБОУ ДПО "Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования": 664049, Иркутск, мрп Юбилейный, 100;

2 – ГБОУ ВПО "Иркутский государственный медицинский университет": 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;

3 – ФГБУ "НИИ медицинских проблем Севера" СО РАМН: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

Резюме

Проведено рандомизированное проспективное клиническое обследование детей ($n = 125$) с целью изучения особенностей и влияния клинических синдромов иммунной недостаточности (СИН) на характер туберкулезного (ТБ) процесса при моноинфекции и коинфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Инфекционный СИН выявлен у всех детей с моноинфекцией ВИЧ и ВИЧ-ассоциированным ТБ и у $1/3$ больных ТБ. При ВИЧ-инфекции и ТБ в анамнезе часто выявляются заболевания органов дыхания (повторные пневмонии, рецидивирующие трахеобронхиты), которые сопровождаются формированием распространенных и / или осложненных ТБ-процессов. Инфекционный СИН является предиктором ТБ у детей и должен учитываться при моноинфекции и коинфекции ВИЧ наряду с другими клиническими и анамнестическими данными.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, иммунная недостаточность, дети.

Immune deficiency syndrome in children with perinatal HIV-infection and tuberculosis

S.N.Shugaeva¹, A.G.Petrova², S.V.Smirnova³, E.V.Moskaleva²

1 – State Institution Irkutsk State Medical Postgraduate Academy: 100, Yubileyny, Irkutsk, 664049, Russia;

2 – State Institution Irkutsk State Medical University: 1, Krasnogo Vosstaniya, Irkutsk, 664003, Russia;

3 – Federal Institute of Medical Problems of the North, Northern Department of Russian Academy of Medical Science: 3G, Partizana Zsheleznyaka ul., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Summary

Aim. This study was performed in order to investigate clinical spectrum of immune deficiency syndrome (IDS) and its influence on the course of tuberculosis in HIV mono-infected or co-infected children. **Methods.** We analyzed historical data and carried out a randomized prospective study involving 125 children. **Results.** Infection-related IDS was diagnosed in all HIV-mono-infected children, children with HIV-associated tuberculosis and children with tuberculosis, i.e. in one third of the cases. Children with HIV and tuberculosis co-infection frequently had a history of respiratory diseases, such as recurrent tracheobronchitis and recurrent pneumonia, and extended and / or complicated pulmonary tuberculosis. **Conclusion.** Therefore, infection-related IDS could be a predictor of tuberculosis in children and should be considered in diagnosis of HIV mono-infection and co-infection together with other clinical and historical data.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, immune deficiency, children.

При перинатальном инфицировании вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) значительно повышается риск развития туберкулеза (ТБ) у детей и на фоне иммуносупрессии приводит к более ранней его манифестации и формированию распространенных форм с прогрессирующим течением [1–3]. Диагностика ТБ у детей на фоне иммунодефицита, обусловленного перинатальной ВИЧ-инфекцией (ВИЧИ), представляет определенные трудности [3–6].

Большинство исследований последних лет на тему ВИЧИ + ТБ посвящены разработке подходов к диагностике и профилактике сочетанной инфекции у взрослых [7–10]. Однако не менее актуально изучение заболеваний и состояний, предшествующих манифестации ТБ и имеющих маркерное значение у детей с ВИЧИ [11–13], т. к. при этом выделяются максимально уязвимые группы пациентов на любом этапе оказания медицинской помощи [4, 14, 15] и оптимизируются мероприятия по профилак-

тике и раннему выявлению этой важнейшей суперинфекции.

Целью исследования явилось изучение распространенности, структуры клинических синдромов иммунной недостаточности (СИН) и оценка их влияния на характер ТБ-процесса у детей при моноинфекции и коинфекции ВИЧ.

Материалы и методы

На базе Иркутской областной инфекционной клинической больницы и Иркутского областного противотуберкулезного диспансера проведен анализ анамнестических данных и рандомизированное проспективное клиническое обследование детей ($n = 125$) с момента установления диагноза ВИЧИ + ТБ. Методом слепой попарной выборки дети включены в группы: 1-я – больные перинатальной ВИЧИ ($n = 42$); 2-я – ТБ ($n = 33$); 3-я – ВИЧИ + ТБ ($n = 50$);

сплошная выборка). Дети в группах были сопоставимы по возрасту и полу, с равным распределением мальчиков и девочек. Медиана возраста детей в группах: ВИЧИ – 2,6 года; ВИЧИ + ТБ – 3,4 года; ТБ – 4,2 года ($p > 0,05$).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакетов *Statistica-10*. Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин, выраженных в процентах (P) и 95%-ных доверительных интервалов (ДИ) к ним. При сравнении групп использованы критерии: отношение шансов (ОШ), 95%-ный ДИ, χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании межгрупповых различий (p) принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования выявлены распространенность и структура клинических СИН у детей при моноинфекции и коинфекции ВИЧ и ТБ (табл. 1).

Клинические проявления инфекционного и лимфопролиферативного синдромов отличались высокой распространенностью и регистрировались у 100 % детей с перинатальной ВИЧИ (95%-ный ДИ – 97,4–100,0) и ВИЧИ + ТБ (95%-ный ДИ – 97,7–100,0) и статистически значимо реже встречались в группе ТБ (30,3 %; 95%-ный ДИ – 14,6–46,0) (χ^2 ; $p < 0,001$). Лимфопролиферативный синдром в виде генерализованной лимфаденопатии встречался у 3 % детей с ТБ. Характерная микрополиадения

Таблица 1
Распространенность клинических признаков СИН у детей групп ВИЧИ, ВИЧИ + ТБ, ТБ, n (%)
Table 1
Frequency of clinical symptoms and signs of immune failure syndrome in children with HIV or HIV + TB infection, n (%)

Клинический признак	Группа		
	ВИЧИ, $n = 42$	ВИЧИ + ТБ, $n = 50$	ТБ, $n = 33$
Инфекционный синдром	42 (100)	50 (100)	10 (30,3)*
Воспалительные респираторные заболевания			
Рецидивирующие заболевания ЛОР-органов	42 (100)	50 (100)	7 (21,2)*
Рецидивирующий трахеобронхит	24 (57,1)	31 (62)	13 (39,4)*
Повторные пневмонии	32 (76,2)	34 (68)	7 (21,2)*
Воспалительные заболевания МВС			
Острый пиелонефрит	3 (7,1)	2 (4)	0
Инфекция мочевыводящих путей	8 (19,1)	12 (24)	2 (6,1)
Воспалительные заболевания ЖКТ			
Бактериальные инфекции	5 (11,9)	4 (8)	1 (3)
Кандидоз полости рта и глотки	10 (23,8)	20 (40)	1 (3)
Кандидоз	6 (14,3)	2 (4)	0
Герпес полости рта и глотки	10 (23,8)	5 (10)	0
Воспалительные заболевания кожи и подкожно-жировой клетчатки			
Стрептодермия	2 (4,8)	3 (6)	1 (3)
Герпес кожи	8 (19)	7 (14)	2 (6,1)
Контагиозный моллюск	3 (7,1)	4 (8)	0
Кандидоз кожи	11 (26,2)	5 (10)	0
Другие	4 (9,5)	4 (8)	1 (3)
Инфекционные заболевания			
Повторная ветряная оспа	9 (21,5)	8 (16)	0*
Другие	5 (11,9)	3 (6)	0
Хронические воспалительные заболевания			
Хронический аденоидит	12 (28,6)	15 (30)	5 (15,2)
Другие	4 (9,5)	5 (10)	0
Аллергический синдром	16 (38,1)	16 (32)	5 (15,2)
Атопический дерматит	13 (30,9)	18 (36)	4 (12,1)*
Ангиоотек	3 (7,1)	0	0
Лимфопролиферативный синдром	42 (100)	50 (100)	1 (3)*
Генерализованная лимфаденопатия	42 (100)	50 (100)	1 (3)*
Гепатомегалия	42 (100)	45 (90)	0*
Спленомегалия	42 (100)	38 (76)	0*
Аутоиммунный синдром	4 (9,5)	4 (8)	0
Тромбоцитопения	4 (9,5)	4 (8)	0

Примечание: МВС – мочевыделительная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; * – достоверность различий по критерию χ^2 в группах ВИЧИ + ТБ и ТБ при $P_n < 10 - \chi^2$ с поправкой Йетса.

Notes: * – statistically significant difference according to χ^2 test between HIV + TB and TB groups (or Yates' χ^2 test if $P_n < 10$).

без тотальной гиперплазии периферических лимфатических узлов наблюдалась у всех остальных детей с ТБ.

Аллергический синдром выявлен у 38,1 % детей в группах ВИЧИ (95%-ный ДИ – 22,3–53,9) и у 32 % больных ВИЧИ + ТБ (95%-ный ДИ – 17,1–46,9), реже встречаясь у детей с ТБ (15,2 %; 95%-ный ДИ – 2,2–28,1). Аутоиммунный синдром, не зарегистрированный в группе ТБ (0 %; 95%-ный ДИ – 0–3,3), наблюдался примерно у каждого 10-го ребенка в группах ВИЧИ и ВИЧИ + ТБ (9,5 %; 95%-ный ДИ – 0,0–19,9 и 8,0 %; 95%-ный ДИ – 0,0–17,5 соответственно).

Высокой частотой встречаемости клинических иммунопатологических синдромов и их структура в группах ВИЧИ и ВИЧИ + ТБ подтверждается выраженное влияние перинатальной ВИЧИ на состояние здоровья ребенка.

Клинические признаки СИН, обусловленные ТБ, маскируются выраженными иммунопатологическими изменениями, ассоциированными с ВИЧИ. Установленная относительно низкая частота встречаемости клинических СИН у детей с моноинфекцией ТБ по сравнению с детьми с ВИЧИ свидетельствует о более адекватном иммунологическом ответе при изолированной микобактериальной инфекции.

При перинатальной ВИЧИ в инфекционный процесс вовлекаются органы и системы, выполняющие барьерную функцию или активно участвующие в иммуногенезе. Инфекционный синдром в группах детей ВИЧИ и ВИЧИ + ТБ проявлялся преимущественно поражением органов дыхания и ЖКТ. У детей с ТБ органная патология в основном представлена рецидивирующими и повторными заболеваниями респираторного тракта (рис. 1).

При регистрации рецидивирующих и повторных заболеваний респираторного тракта у 60,6 % детей с ТБ (95%-ный ДИ – 44,1–77,1), значительно преобладающих над остальными заболеваниями и состояниями, продемонстрирована высокая значимость

иммунокомпрометации органов дыхания в реализации ТБ-процесса. У детей с ТБ в 7 раз чаще наблюдалось поражение органов дыхания по сравнению с органами пищеварения (ОШ = 6,92; 95%-ный ДИ – 2,2–21,4); в 15 раз чаще по сравнению с поражениями кожи и подкожной клетчатки (ОШ = 15,4; 95%-ный ДИ – 3,9–60,9); в 22 раза чаще по сравнению с поражением МВС (ОШ = 22,3; 95%-ный ДИ – 4,5–109,8). Показано, что при рецидивирующих и повторных респираторных инфекциях ослабляется неспецифическая резистентность системы органов дыхания, облегчается адгезия микобактерий в дистальных отделах легких и реализуется ТБ-процесс.

В период, предшествующий установлению диагноза ВИЧИ, рецидивирующие воспалительные заболевания ЛОР-органов и органов дыхания встречались в анамнезе у всех детей, в некоторых случаях частота их возникновения достигала 22 эпизодов в течение 1 года. Частота острых респираторных вирусно-бактериальных инфекций ЛОР-органов составила 9,5 случая в год на 1 ребенка, трахеобронхитов – 2,6, пневмоний – 1,7. Вирусные поражения были вызваны в основном семейством герпес-вирусов, которые определялись в 3–4 раза чаще при перинатальной ВИЧИ.

Развитие ТБ на фоне перинатальной ВИЧИ проявлялось более выраженной прогрессией с регистрацией распространенных и / или осложненных форм ТБ, высокой встречаемостью диссеминации возбудителя, полиорганностью поражения (табл. 2).

Распространенные и осложненные формы ТБ у детей, как правило, протекали с вовлечением в процесс легочной ткани. Ограниченные формы ТБ характеризовались локальным поражением внутригрудных лимфатических узлов.

Таблица 2
Частота встречаемости (P) клинических форм и распространенность процесса у детей с моноинфекцией ТБ и с коинфекцией ВИЧ, n (%)

Table 2
Frequency of clinical variants (P) and extension of the disease in children with TB mono-infection and HIV + TB

Признаки	Группа	
	ВИЧИ + ТБ, n = 50	ТБ, n = 33
Клиническая форма		
ТБ внутригрудных лимфатических узлов	26 (52)	24 (72,7)
Первичный ТБ комплекс	10 (20)	5 (15,2)
Диссеминированный туберкулез	10 (20)	1 (3)
ТБ внеторакальной локализации	7 (14)	1 (3)
Распространенность процесса		
Ограниченные процессы	10 (20)*	21 (63,6)
Распространенные и / или осложненные процессы (без диссеминации микобактериями ТБ)	30 (60)*	10 (30,3)
Полиорганные процессы (поражение ≥ 2 органов и систем)	18 (36)*	1 (3)

Примечание: * – межгрупповая достоверность различий по критерию χ^2 ; при $P_n < 10 - \chi^2$ с поправкой Йетса.

Notes: * statistically significant between-group difference according to χ^2 test or Yates' χ^2 test if $P_n < 10$.

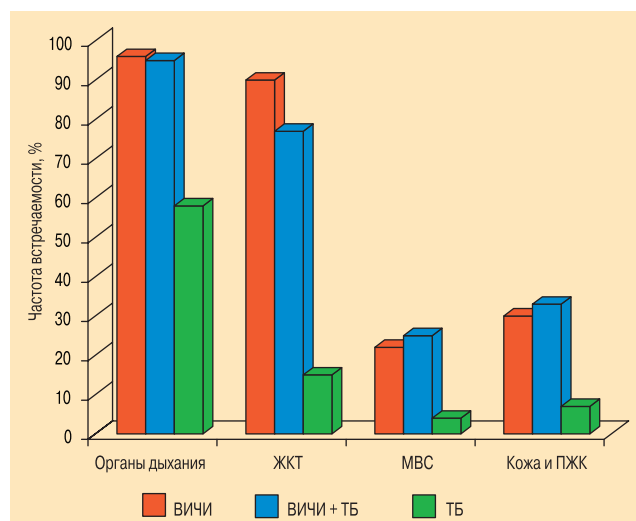


Рис. 1. Поражение органов и систем при инфекционном СИН у детей, больных ВИЧИ, ВИЧИ + ТБ, ТБ (n = 125)

Fig. 1. Organ and systemic lesions in children with HIV i or HIV + TB or TB infection complicated by the immune failure syndrome (n = 125)

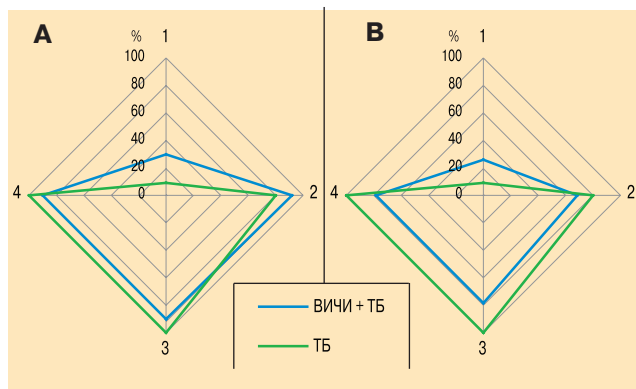


Рис. 2. Частота встречаемости: 1 – ограниченных; 2 – распространенных и / или осложненных; 3 – диссеминированных; 4 – полиоргановых ТБ-процессов у детей групп ВИЧИ + ТБ и ТБ с анамнезом: А – повторных пневмоний; В – рецидивирующих трахеобронхитов

Fig. 2. Frequency of the following: 1 – local; 2 – extended and / or complicated; 3 – disseminated; 4 – multiorgan TB lesions in children with HIV + TB or TB infection with a history of the following: A – recurrent pneumonia; B – recurrent tracheobronchitis

Статистически значимые связи между распространенностью ТБ-процесса и проявлениями инфекционного СИН выявлены только у детей групп ВИЧИ + ТБ и ТБ, имевших в анамнезе заболевания респираторного тракта (рис. 2).

Наличие в анамнезе повторных пневмоний сопровождалось достоверно более частым формированием распространенных и / или осложненных ТБ-процессов по сравнению с ограниченными формами (χ^2 ; $p < 0,05$) в группах ВИЧИ + ТБ (ОШ = 6,4; 95%-ный ДИ – 1,3–31,0) и ТБ (ОШ = 7,6; 95%-ный ДИ – 1,1–54,1). Аналогичные данные получены и у детей, имевших в анамнезе рецидивирующие трахеобронхиты в группах ВИЧИ + ТБ (ОШ = 8,4; 95%-ный ДИ – 1,5–47) и ТБ (ОШ = 7,5; 95%-ный ДИ – 1,4–39,4).

При внутригрупповом анализе клинической структуры форм ТБ у детей с неспецифическими респираторными проявлениями инфекционного СИН выявлен статистически значимый сдвиг с большей частотой развития первичного ТБ-комплекса ($p < 0,05$). Продemonстрирована необходимость дальнейшего изучения взаимовлияющих связей между клиническими проявлениями СИН и течением ТБ у детей с целью совершенствования профилактических и диагностических мероприятий.

Заключение

Клиническая картина иммунопатологических синдромов у детей с ВИЧ-ассоциированным ТБ практически не отличается от таковой у детей с перинатальной ВИЧИ, что свидетельствует о ее доминирующей роли в клинической реализации иммунного ответа при сочетанной патологии.

Инфекционный СИН, регистрируемый у $1/3$ больных ТБ и у всех детей с ВИЧ, может рассматриваться как значимый предиктор заболевания и должен учитываться в диагностическом поиске наряду с другими клиническими и анамнестическими данными.

Респираторные проявления инфекционного СИН, вызванные неспецифическими возбудителями, имеют маркерное значение у детей с монотуберкулезом и коинфекцией ВИЧ, способствуют формированию распространенных и осложненных форм ТБ, при этом увеличивается риск диссеминации микобактерий.

Литература

1. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
2. Зоркальцева Е.Ю. Туберкулез у детей в условиях Восточной Сибири. Иркутск: РИО ИГИУВа; 2009.
3. Шугаева С.Н., Петрова А.Г. ВИЧ-ассоциированный туберкулез в детском возрасте: пособие для врачей. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО; 2012.
4. Шугаева С.Н., Смирнова С.В., Петрова А.Г. Клинико-иммунологические особенности и вакцинопрофилактика туберкулеза у детей, инфицированных ВИЧ перинатально. *Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии*. 2009; 12 (1–4): 81–87.
5. Петрова А.Г. Перинатальная ВИЧ-инфекция. Иркутск: РИО НЦРВХ СО РАМН; 2010.
6. Позднякова А.С., Леви Д.Т. Уровень туберкулиновой чувствительности у больных туберкулезом детей и подростков в современных условиях. *Пульмонология*. 2010; 3: 79–81.
7. Боровицкий В.С. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий и ВИЧ-инфекция. *Пульмонология*. 2013; 2: 109–113.
8. Alvarez M.A., Arbelaez P., Bastos F.I. Research Priorities for HIV / M. tuberculosis Co-Infection. *Open. Inf. Dis. J.* 2011; 5 (1): 14–20.
9. Слогодская Л.И., Литвинов В.И., Сельцовский П.П. и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией. *Пульмонология*. 2011; 1: 60–64.
10. Basu S., Maru D., Poolman E., Galvani A. Primary and secondary tuberculosis preventive treatment in HIV clinics: simulating alternative strategies. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009; 13 (5): 652–658.
11. Петрова А.Г., Москалева Е.В., Смирнова С.В. и др. Проявления иммунной недостаточности у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; 5–6 (56): 54–63.
12. Lowe D.M., Bandara A.K., Packe G.E. et al. Neutrophilia independently predicts death in tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 1752–1757.
13. Петрова А.Г., Киклевич В.Т., Смирнова С.В. ВИЧ-инфекция в детском возрасте. Иркутск: Папирус; 2007.
14. Шугаева С.Н., Петрова А.Г., Пашкова Л.П. и др. Предупреждение и раннее выявление туберкулеза у детей с потенциальным риском и реализованной ВИЧ-инфекцией в детской лечебной сети. *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 8: 82–84.
15. Newton S.M., Brent A.J., Anderson S. et al. Pediatric tuberculosis. *Lancet Inf. Dis.* 2008; 8 (8): 498–510.

Поступила 17.04.14

УДК [616.98:578.828.6]-06:616.24-002.5-053.2-092

References

1. Chuchalin A.G. Respiratory medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).

2. Zorkal'tseva E.Yu. Tuberculosis in children at Eastern Siberia. Irkutsk: *RIO IGIUVa*; 2009 (in Russian).
3. Shugaeva S.N., Petrova A.G. Tuberculosis in HIV-infected children. Practical handbook. Irkutsk: *RIO GBOU DPO IGMAPO*; 2012 (in Russian).
4. Shugaeva S.N., Smirnova S.V., Petrova A.G. Clinical and immunological features of tuberculosis in children with perinatal HIV infection and their vaccination against tuberculosis. *Vestnik assotsiatsii pul'monologov Tsentral'noy Azii*. 2009; 12 (1–4): 81–87 (in Russian).
5. Petrova A.G. Perinatal HIV infection. Irkutsk: *RIO NTsRVKh SO RAMN*; 2010 (in Russian).
6. Pozdnyakova A.S., Levi D.T. Current tuberculin sensitivity in children and adolescents with tuberculosis. *Pul'monologiya*. 2010; 3: 79–81 (in Russian).
7. Borovitskiy V.S. Wide-spectrum drug resistance of Mycobacterium tuberculosis and HIV infection. *Pul'monologiya*. 2013; 2: 109–113 (in Russian).
8. Alvarez M.A., Arbelaez P., Bastos F.I. Research Priorities for HIV / M. tuberculosis Co-Infection. *Open. Inf. Dis. J.* 2011; 5 (1): 14–20.
9. Slogotskaya L.I., Litvinov V.I., Sel'tsovskiy P.P. et al. A skin test with recombinant Mycobacterium tuberculosis allergen (Diaskin test) for diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients. *Pul'monologiya*. 2011; 1: 60–64 (in Russian).
10. Basu S., Maru D., Poolman E., Galvani A. Primary and secondary tuberculosis preventive treatment in HIV clinics: simulating alternative strategies. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009; 13 (5): 652–658.
11. Petrova A.G., Moskaleva E.V., Smirnova S.V. et al. Immune insufficiency manifestations in children with perinatal HIV infection. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2011; 5–6 (56): 54–63 (in Russian).
12. Lowe D.M., Bandara A.K., Packe G.E. et al. Neutrophilia independently predicts death in tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 1752–1757.
13. Petrova A.G., Kiklevich V.T., Smirnova S.V. Childhood HIV infection. Irkutsk: *Papirus*; 2007 (in Russian).
14. Shugaeva S.N., Petrova A.G., Pashkova L.P. et al. Prevention and early diagnosis of tuberculosis in high risk children with HIV infection in pediatric settings. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 8: 82–84 (in Russian).
15. Newton S.M., Brent A.J., Anderson S. et al. Pediatric tuberculosis. *Lancet Inf. Dis.* 2008; 8 (8): 498–510.

Received April 17, 2014

UDC [616.98:578.828.6]-06:616.24-002.5-053.2-092

Информация об авторах

Шугаева Светлана Николаевна – к. м. н., доцент кафедры туберкулеза ГБОУ ДПО "Иркутская государственная медицинская академия пост-дипломного образования"; тел.: (914) 924-34-30; e-mail: shugaeva_s@mail.ru

Петрова Алла Германовна – д. м. н., профессор кафедры детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО "Иркутский государственный медицинский университет"; тел.: (914) 888-90-05; e-mail: rudial75@gmail.com

Смирнова Светлана Витальевна – д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ "НИИ медицинских проблем Севера" СО РАМН, руководитель отдела клинической иммунологии и клеточных технологий; тел.: (3912) 28-06-81; e-mail: svetvita@mail.ru

Москалева Екатерина Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО "Иркутский государственный медицинский университет"; тел.: (917) 910-20-25; e-mail: mkatena@mail.ru

Author information

Shugaeva Svetlana Nikolaevna, PhD, Associate Professor of Department of Tuberculosis, State Budget Educational Institution of Additional Education "Irkutsk Medical Academy of Postgraduate Training", Irkutsk, Russia; tel.: (914) 924-34-30; e-mail: shugaeva_s@mail.ru

Petrova Alla Germanovna, MD, Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, State Budget High-Level Educational Institution "Irkutsk State Medical University"; tel.: (914) 888-90-05; e-mail: rudial75@gmail.com

Smirnova Svetlana Vital'evna, MD, Professor, Deputy Director for Science, Head of Department of Clinical Immunology and Cell Technologies, Federal State Budget institution "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North", Northern Department of Russian Academy of Medical Science, Krasnoyarsk, Russia; tel.: (3912) 28-06-81; e-mail: svetvita@mail.ru

Moskaleva Ekaterina Vladimirovna, PhD, Assistant Lecturer of the Department of Pediatric Infectious Diseases, State Budget High-Level Educational Institution "Irkutsk State Medical University"; tel.: (917) 910-20-25; e-mail: mkatena@mail.ru

Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии

С.Н.Авдеев

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

Резюме

Развитие обострений характерно для течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Ведущая роль бактериального фактора в генезе развития обострения ХОБЛ является основанием для назначения антибактериальных препаратов. Доказано, что при антибактериальной терапии (АБТ) в случае обострения ХОБЛ ускоряется разрешение обострения и улучшаются функциональные показатели и прогноз. При неосложненных обострениях ХОБЛ (легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска) рекомендуется назначение амоксициллина, современных макролидов или цефалоспоринов III поколения (цефиксим и т. п.). При осложненных обострениях ХОБЛ (тяжелое течение заболевания или наличие факторов риска) рекомендовано назначение либо амоксициллина / клавуланата (АМК), либо респираторных фторхинолонов (левофлоксацин или моксифлоксацин). Лечение обострений ХОБЛ с помощью АМК является высокоэффективной терапией, при которой значительно увеличивается время до следующего обострения по сравнению с плацебо. При использовании АМК в виде диспергируемых таблеток значительно уменьшается число побочных эффектов АБТ у пациентов с обострением ХОБЛ.

Ключевые слова: обострение ХОБЛ, антибактериальная терапия, амоксициллин / клавуланат.

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a choice of antibacterial treatment

S.N.Ardeev

Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia

Summary

Exacerbation is a typical feature of the natural history of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The leading role of bacteria substantiates use of antibacterial therapy in this disease. Antibacterial therapy of COPD exacerbation has been shown to shorten the length of exacerbation, to improve lung function and prognosis. Amoxicilline, newer macrolides, such as azithromycin, clarithromycin, or the 3rd generation of cephalosporins, such as cefixime, etc., are recommended for patients with uncomplicated exacerbation of mild to moderate COPD without risk factors. Amoxicilline / clavulanate or newer quinolones (levofloxacin or moxifloxacin) are recommended for patients with severe COPD and complicated exacerbation or with risk factors. Amoxicilline / clavulanate is highly effective in COPD exacerbations and significantly increases time to the first exacerbation compared to placebo. Dispersible tablets of amoxicilline / clavulanate could reduce a rate of adverse events in patients with exacerbation of COPD.

Key words: exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, antibacterial therapy, amoxicilline / clavulanate.

Развитие обострений является характерной чертой течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1]. Согласно определению GOLD (2014), обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов и выходящее за рамки их обычных ежедневных колебаний, которое приводит к изменению режима используемой терапии [2].

Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [3]. При частых обострениях у больных ХОБЛ в течение длительного времени (до нескольких недель) ухудшаются показатели функции дыхания и газообмена [4], заболевание прогрессирует быстрее [5], происходит значимое снижение качества жизни [6], что сопряжено с существенными экономическими расходами [3, 7]. Более того, в случае респираторных инфекций у больных ХОБЛ декомпенсируются сопутствующие хронические заболевания [8].

Тяжелое обострение ХОБЛ является основной причиной смерти больных [9]. Госпитальная летальность у пациентов, поступивших в стационар с обострением ХОБЛ, проявляющимся гиперкапнией с ацидозом, составляет $\approx 10\%$ [10]. Через 1 год после выписки у пациентов, которым требовалась респираторная поддержка, летальность достигает 40% , а смертность от всех причин через 3 года после госпитализации – 49% [9–13].

Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями

В настоящее время все большей популярностью пользуется подход к классификации ХОБЛ не только с точки зрения выраженности функциональных изменений, но и с позиции разделения пациентов на отдельные подтипы или фенотипы, в основе которых лежат характеристики или их комбинации, описывающие различия между больными ХОБЛ и связанные с клинически значимыми исходами [14], т. е.

знание потенциальных фенотипов ХОБЛ позволяет использовать более подходящие методы лечения. В ходе 3-летнего наблюдательного исследования ECLIPSE (*Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*), в котором приняли участие пациенты с ХОБЛ ($n = 2\,138$), была не только подтверждена прямая корреляция частоты обострений с тяжестью бронхиальной обструкции, но и показана правомерность выделения фенотипа ХОБЛ с частыми обострениями [1]. Оказалось, что даже при умеренно выраженном нарушении функции легких (II стадия ХОБЛ по классификации GOLD) у 22 % больных уже имеют место частые обострения (≥ 2 в год). Предрасположенность к развитию обострений в течение времени наблюдения являлась довольно стабильной характеристикой пациентов: так, у $\approx 60\%$ больных, перенесших ≥ 2 обострения в 1-й год, во 2-й год наблюдения также отмечались частые обострения, из них у $\approx 70\%$ продолжались частые обострения в течение 3-го года наблюдения (рис. 1).

Лучшим предиктором развития обострений ХОБЛ, независимо от стадии, оказалось наличие таковых в анамнезе. Пациенты с более частыми обострениями заболевания представляют собой особый фено-

тип повышенной восприимчивости (предрасположенности) к развитию обострений, число которых является относительно стабильной величиной в течение длительного времени. Такая характеристика пациентов должна учитываться при выработке стратегии профилактики обострений ХОБЛ.

Недавно появились работы, посвященные не только выделению фенотипов стабильного течения ХОБЛ, но и описанию фенотипов обострений данного заболевания [15, 16]. Целью проспективного обсервационного исследования *M.Bafadhel et al.* ($n = 145$; средний возраст – 69 лет, индекс курения – 49 пачко-лет) явилось изучение биологических фенотипов обострений и выявление биомаркеров, ассоциированных с клиническими фенотипами обострений [15]. За 12 мес. наблюдения у пациентов ($n = 86$) зафиксировано 182 обострения ХОБЛ. В ходе анализа определены 4 биологических кластера обострений ХОБЛ: ассоциированных с бактериями (35 %), эозинофилией мокроты (24 %), вирусами (34 %), а также маловоспалительные обострения (11 %). Данные фенотипы обострений не различались между собой по клинической картине, но отличались по этиологии и выраженности воспаления в нижних дыхательных путях (рис. 2). Обострения, ассоциирован-

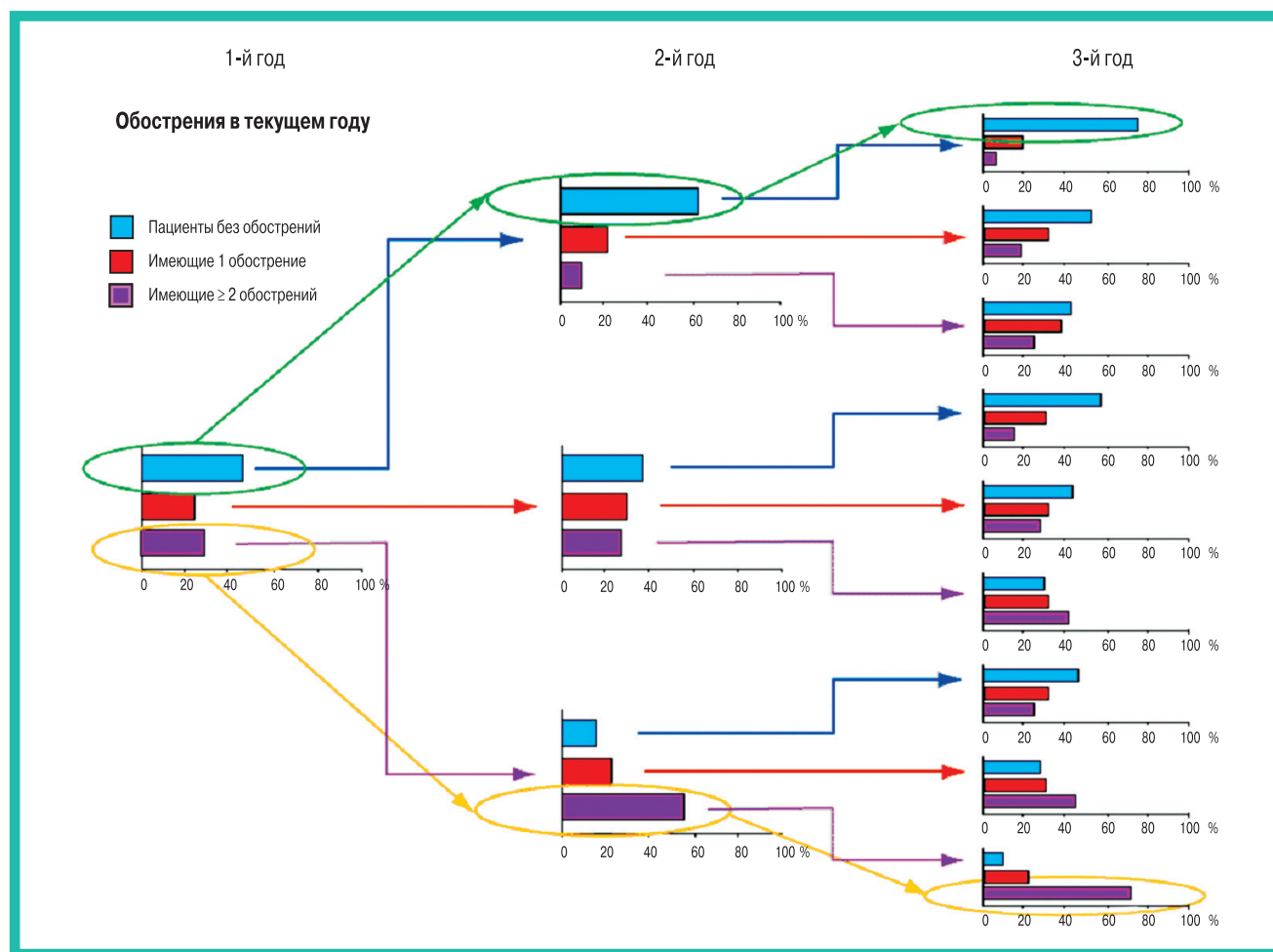


Рис. 1. История предыдущих обострений – наиболее сильный предиктор будущих эпизодов обострений независимо от стадии ХОБЛ
Примечание: % – доля пациентов: без обострений; с 1 обострением; с ≥ 2 обострениями [1].

Fig. 1. A history of previous exacerbations as the best predictor of future exacerbations not related to COPD stage

Notes: per cent is a proportion of patients with no exacerbation, with one exacerbation or with ≥ 2 exacerbations [1].

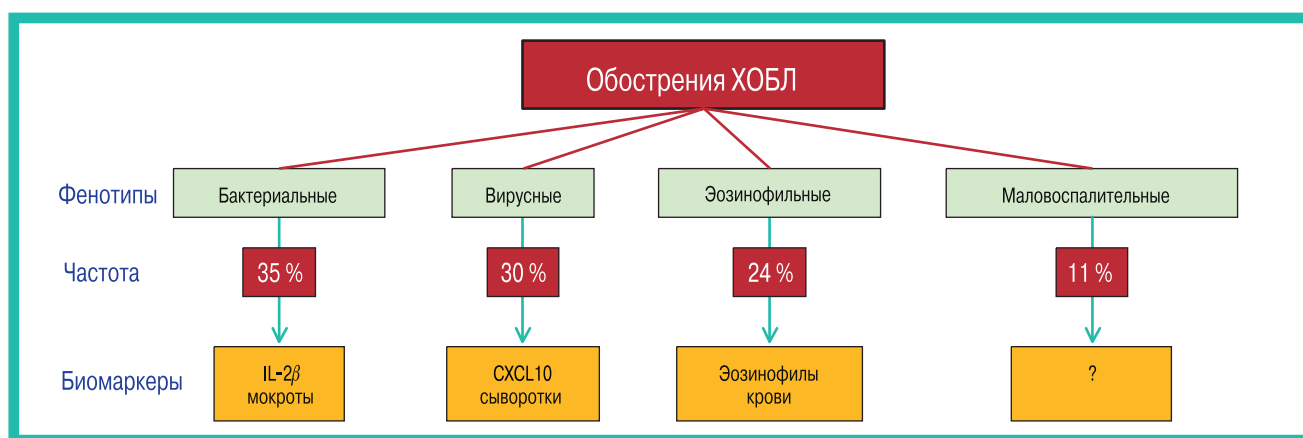


Рис. 2. Биологические фенотипы обострений ХОБЛ и биомаркеры, ассоциированные с клиническими фенотипами обострений [23]
 Fig. 2. Biological phenotypes of COPD exacerbations and biomarkers associated with exacerbation clinical phenotypes [23]

ные с бактериями, характеризовались увеличением числа нейтрофилов в мокроте и периферической крови, повышением уровня микробной нагрузки. Наиболее значимым биомаркером бактериальных обострений был интерлейкин (IL)-1β мокроты (площадь под ROC-кривой – 0,89), пороговое значение 125 пг / мл (чувствительность – 90 %, специфичность – 80 %). Лучшим сывороточным биомаркером оказался С-реактивный белок (СРБ) (площадь под ROC-кривой – 0,65), пороговое значение 10 мг / л (чувствительность – 60 %, специфичность – 70 %). Наиболее значимым биомаркером при обострениях, ассоциированных с вирусами, оказался хемокин CXCL10 сыворотки крови (площадь под ROC-кривой – 0,76), пороговое значение 56 пг / мл (чувствительность – 75 %, специфичность – 65 %). Наиболее чувствительным и специфичным маркером для определения эозинофилии мокроты во время обострений была эозинофилия периферической крови (площадь под ROC-кривой – 0,85) с пороговым значением 2 % (чувствительность – 90 %, специфичность – 60 %).

Таким образом, в исследовании были определены 4 биологических фенотипа обострений ХОБЛ, неразличимых клинически, но дифференцируемых по ряду высокочувствительных и специфичных биомаркеров с целью выделения наиболее значимых фенотипов обострений. Назначение антибактериальных препаратов (АБП) показано пациентам с обострениями, ассоциированными с бактериями, которые отличаются более высокими уровнями IL-1β в мокроте и СРБ в сыворотке крови. Безусловно, пока еще рано говорить о широком применении в повседневной клинической практике биомаркеров CXCL10 и IL-1β но уже сегодня возможно рутинное определение эозинофилии крови и СРБ сыворотки во время обострений ХОБЛ.

Аргументы в пользу назначения АБП при обострении ХОБЛ

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные и вирусные респираторные инфекции, а также атмосферные поллютанты [17, 18],

однако причины ≈ 20–30 % случаев обострений установить не удастся. Среди бактерий при обострении ХОБЛ наибольшую роль играют нетипируемые *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [18]. В результате исследований, в которые были включены больные с тяжелыми обострениями ХОБЛ, показано, что у таких пациентов могут чаще встречаться грамотрицательные энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa*. Факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* являются недавняя госпитализация, частое назначение АБП (≥ 4 курсов за последний год), крайне выраженная бронхиальная обструкция (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ < 30 %), обнаружение *P. aeruginosa* во время предшествующего обострения или в стабильную фазу заболевания [19].

Вирусные инфекции могут быть причиной 25–30 % всех обострений ХОБЛ, чаще всего выделяются риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа и респираторно-синтициальный вирус [18]. Обострения ХОБЛ чаще всего развиваются в осенне-зимние месяцы. Увеличение числа обострений ХОБЛ может быть связано с повышением распространенности респираторных вирусных инфекций в зимние месяцы и чувствительности к ним эпителия верхних дыхательных путей в холодное время года.

Ведущая роль бактериального фактора в генезе развития обострения ХОБЛ является основанием для назначения АБП. Рациональность использования АБП при обострении ХОБЛ является предметом дискуссий и в настоящее время. Основным аргументом противников антибактериальной терапии (АБТ) при обострении ХОБЛ является возможность спонтанного разрешения обострения: в процесс воспаления вовлекается только слизистая бронхов, поэтому нередко наступает спонтанная ремиссия обострения даже без этиотропной терапии [20].

В наиболее часто цитируемом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *N.R. Anthonisen et al.* показано, что благоприятный эффект АБТ при обострении ХОБЛ зависит в первую очередь от тяжести заболевания [21]. В данном исследовании у больных ХОБЛ с 1-м типом обострения (наличие 3 кардинальных признаков обострения: усиление

одышки и гнойного характера мокроты, увеличение объема мокроты) успех терапии наблюдался в 63 % случаев в группе больных, получавших АБП, и в 43 % — у больных группы плацебо ($p < 0,05$). В то же время успешное разрешение обострения наблюдалось примерно с одинаковой частотой у больных с менее тяжелыми обострениями: при 2-м типе обострения (наличие 2 кардинальных признаков) — 70 и 60 % в группах терапии АБП и плацебо соответственно; при 3-м типе обострения (наличие 1 кардинального признака) — 74 и 70 % соответственно (различия недостоверны).

В.М. Roede et al. проанализированы эффекты АБТ у больных с обострением ХОБЛ ($n = 842$) [22]. Показано, что при назначении АБП в период обострения увеличивается интервал между обострениями: 189 дней vs 258 дней ($p < 0,01$). Долгосрочная летальность была существенно ниже в группе больных ХОБЛ, получавших АБТ во время обострения: 14 % vs 20 % ($p = 0,02$). Таким образом, при АБТ в случае обострения ХОБЛ не только ускоряется разрешение обострения, но и улучшаются функциональные показатели и прогноз.

С учетом имеющихся в настоящее время доказательств АБП назначается пациентам с обострением ХОБЛ в следующих случаях [23]:

- при наличии 3 кардинальных признаков по *Anthonisen* — усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнойного характера мокроты;
- при наличии 2 кардинальных признаков обострения, если 1 из 2 симптомов — усиление гнойного характера мокроты;
- нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких (при тяжелом обострении);
- при повышенном уровне сывороточных биомаркеров (СРБ $> 10\text{--}15$ мг / л) [24, 25].

Выбор АБП при обострении ХОБЛ

Выбор наиболее подходящих АБП для терапии обострения ХОБЛ зависит от многих факторов: тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии (пожилой возраст, низкие значения ОФВ₁, предшествующие частые обострения и сопутствующие заболевания) [26] и предшествующей АБТ [2, 23, 27].

Выбор АБТ при обострении ХОБЛ в зависимости от тяжести течения ХОБЛ представлен по данным недавно опубликованных рекомендаций Российского респираторного общества (см. таблицу) [28].

При неосложненных обострениях ХОБЛ (у пациентов ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения без

Таблица
Наиболее вероятные причинные возбудители обострения с учетом тяжести течения ХОБЛ
Table
Probable etiological pathogens of COPD exacerbation in according to disease severity

Тяжесть течения ХОБЛ	ОФВ ₁ , %	Наиболее часто встречающиеся микроорганизмы	Выбор АБП
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска	> 50	<i>H. influenzae</i>	Амоксициллин
		<i>M. catarrhalis</i>	Макролиды
		<i>S. pneumoniae</i>	Цефалоспорины III поколения (цефиксим и т. п.)
		<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, с факторами риска*	> 50	<i>H. influenzae</i>	АМК
		<i>M. catarrhalis</i>	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин)
		PRSP	
ХОБЛ тяжелого течения	30–50	<i>H. influenzae</i>	
		<i>M. catarrhalis</i>	
		PRSP	
		Грамотрицательные энтеробактерии	
ХОБЛ крайне тяжелого течения	< 30	<i>H. influenzae</i>	Ципрофлоксацин и т. п. препараты с антисинегнойной активностью
		PRSP	
		Грамотрицательные энтеробактерии <i>P. aeruginosa</i> **	

Примечание: АМК – амоксициллин / клавуланат; PRSP – пенициллинрезистентные *S. pneumoniae*; * – факторы риска: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год); ** – предикторы инфекции *P. aeruginosa*:

- частые курсы АБП (> 4 за последний год);
- ОФВ₁ < 30 %;
- выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*;
- частые курсы системных глюкокортикостероидов (> 10 мг преднизолона в последние 2 нед.);
- бронхоэктазы.

Notes: * – risk factors (age ≥ 65 years; cardiovascular disease; frequent exacerbations (≥ 2 for a year); ** – risk factors of *P. aeruginosa* infection (frequent antibiotic use (> 4 in the previous year); FEV₁ < 30 % pred.; identification of *P. aeruginosa* during previous exacerbations; *P. aeruginosa* colonization; frequent courses of systemic steroids (> 10 mg of prednisolone in the previous 2 weeks); bronchiectasis.

факторов риска) рекомендовано назначение амоксициллина, цефалоспоринов III поколения (цефиксим и т. п.) или современных макролидов при непереносимости β -лактамов АБП [29].

По данным метаанализа *I.I.Siempos et al.*, основанного на 19 РКИ ($n = 7\,405$), при обострении ХОБЛ бактериологическая эффективность макролидов оказалась достоверно ниже по сравнению со фторхинолонами (отношение шансов – ОШ – 0,47; 95%-ный доверительный интервал – ДИ – 0,31–0,69) [29]. При лечении обострения ХОБЛ установлена недостаточная активность макролидов в отношении *H. influenzae*. Несмотря на то, что во многих сравнительных исследованиях показана неплохая клиническая и бактериологическая эффективность макролидов при обострении ХОБЛ [30, 31], следует помнить, что в основном это были случаи нетяжелых обострений, где высока вероятность спонтанного улучшения [21], а доля *H. influenzae* среди патогенов, являющихся причиной обострений ХОБЛ, относительно мала [32]. Кроме того, определенный вклад в клиническую эффективность макролидов могут вносить и их противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [33]. По данным версии Экспертных правил по тестированию антимикробной чувствительности (2008) Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), *H. influenzae* обладает природной резистентностью к макролидам [34].

Среди цефалоспоринов III поколения наиболее эффективным и удобным в применении препаратом является цефиксим, который обладает выраженной активностью в отношении *H. influenzae* и *Enterobacteriaceae spp.*, что особенно важно при осложненных обострениях ХОБЛ [35]. Согласно данным российского исследования ПеГАС (1999–2009), число резистентных и умеренно резистентных штаммов *S. pneumoniae* к цефиксиму не превышает 7 % [36]. Препарат назначается 1 раз в сутки, что значительно повышает комплаенс больных терапии. Эффективность цефиксима при лечении обострений ХОБЛ доказана в нескольких рандомизированных исследованиях. При обострении хронического бронхита продемонстрирована сходная бактериологическая эффективность цефиксима, ципрофлоксацина (78 и 81 % соответственно) и АМК (82 %) [37]. Кроме того, в одном из исследований показано, что при обострении ХОБЛ терапия цефиксимом в течение 5 дней не уступает по эффективности 10-дневному курсу [38].

В большинстве международных и национальных руководств приводятся рекомендации по выбору в качестве препаратов 1-й линии для больных с осложненными обострениями ХОБЛ (у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения или при наличии факторов риска) либо АМК, либо респираторных фторхинолонов (левофлоксацин или моксифлоксацин) [2, 39].

Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) обладают высокой активностью по отношению к *S. pneumoniae*,

включая мультирезистентные штаммы [40]. Однако активность амоксициллина по отношению к пневмококку намного выше, чем у левофлоксацина (минимальная подавляющая концентрация 90 % исследованных штаммов амоксициллина составляет 0,06 мг / л, а левофлоксацина – 1 мг / л) [36]. Следует отметить, что у респираторных фторхинолонов сохраняется высокая активность по отношению к грамотрицательным микроорганизмам (*H. influenzae* и *M. catarrhalis*) и внутриклеточным патогенам [41]. Респираторные фторхинолоны обладают привлекательными фармакокинетическими свойствами: способностью к высокой концентрации в слизистой бронхов и мокроте и высокой биодоступностью (70–95 %) [41]. Длительный период полувыведения препаратов и постбиотический эффект делает возможным их назначение 1 раз в сутки. Высокая клиническая и микробиологическая эффективность новых фторхинолонов при обострении ХОБЛ продемонстрирована в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях [42–45].

Во многих клинических рекомендациях по лечению обострений ХОБЛ АМК рассматривается как АБП с наиболее широким спектром показаний к назначению [46, 47]. Достоинствами АМК являются его высокая биодоступность при приеме внутрь, хорошее проникновение в различные ткани и жидкости организма, широкий спектр антибактериальной активности препарата по отношению к грамотрицательным возбудителям, способным к продукции β -лактамаз (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*), некоторым энтеробактериям (*K. pneumoniae* и т. п.), метициллин-чувствительным *S. aureus* и неспорообразующим анаэробам [48], а также доказанная эффективность АМК во многих хорошо спланированных РКИ [29, 49].

A. Canut et al. создана модель терапевтических исходов АБТ при обострении ХОБЛ – ТОМ (*Therapeutic Outcome Model*), в которой учтены такие параметры, как пропорция больных с небактериальными причинами обострения ХОБЛ, вероятность спонтанного разрешения обострения, распространенность различных бактериальных патогенов при обострении ХОБЛ, антибактериальная эффективность различных АБП (в соответствии с критериями фармакокинетики / фармакодинамики) [50]. Согласно данной модели, прогнозируемая клиническая эффективность АМК в дозе 875 / 125 мг 3 раза в день составила 92,2 % для *S. pneumoniae*, 96 % – для *H. influenzae* и 100 % – для *M. catarrhalis*, а в дозе 2000 / 125 мг 2 раза в день – 95,6; 99,9 и 100 % соответственно.

Задачей рандомизированного плацебо-контролируемого исследования *C.Llor et al.* явилась оценка эффективности АБТ у пациентов ($n = 310$) со среднетяжелыми обострениями ХОБЛ [51]. В исследование были включены пациенты старше 40 лет, курильщики или бывшие курильщики с диагнозом ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения ($ОФВ_1 > 50\%$ долж., $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$). Пациенты были рандомизированы в 2 группы: АМК 500 / 125 мг 3 раза в сутки или

плацебо 3 раза в сутки в течение 8 дней. Первичной конечной точкой исследования являлось клиническое излечение на 9–11-й дни исследования. К концу периода терапии клиническое излечение было отмечено у 117 (74,1 %) пациентов, получавших терапию АМК и у 91 (59,9 %) пациента, получавшего плацебо, т. е. различие составило 14,2 % (95%-ный ДИ – 3,7–24,3 %). Достоинством данного исследования явилась оценка долгосрочных эффектов АБТ после разрешения обострения, таких, как время до следующего обострения. Ранее в нескольких исследованиях показана прямая зависимость между степенью бактериальной эрадикации и продолжительностью периода без обострений ХОБЛ [26, 44, 52]. В исследовании *C. Llor et al.* установлено достоверное увеличение периода до следующего обострения в результате терапии АМК – 233 дня (интерквартильный размах – 110–365 дней) против 160 дней (интерквартильный размах – 66–365 дней; $p < 0,05$) (рис. 3). Наилучшим предиктором неудач терапии в группе плацебо оказался уровень СРБ > 40 мг / л (площадь под характеристической кривой – 0,732; 95%-ный ДИ – 0,614–0,851). Продемонстрирована высокая эффективность лечения амбулаторных обострений ХОБЛ с помощью АМК, при этом значительно увеличивается период до следующего обострения по сравнению с плацебо.

При использовании диспергируемых таблеток (технология Солютаб) [53] обеспечивается более полное всасывание активных ингредиентов препарата из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При использовании диспергируемых таблеток АМП (Флемоклав) отмечена более быстрая и полная абсорбция клавулановой кислоты в кишечнике по сравнению с традиционной формой АМК (таблетки,

покрытые оболочкой) [54]. В результате скорейшего всасывания АМК обеспечивается не только меньшее раздражающее действие на слизистую ЖКТ и проявление наиболее благоприятного эффекта АБП, но и значительно сокращается время нахождения амоксициллина в кишечнике, а, следовательно, сводится к минимуму его негативное действие на кишечную микрофлору [55]. По данным российских исследователей, при использовании диспергируемой формы АМК сокращается продолжительность лечения обострения ХОБЛ ($5,9 \pm 1,0$ vs $6,8 \pm 2,5$ дня при использовании оригинального препарата) [56]. Отмечено достоверное снижение частоты побочных эффектов при назначении диспергируемой формы АМК по сравнению с традиционной его формой (15 и 31 % соответственно) [56].

Заключение

Характерной особенностью течения ХОБЛ является развитие обострений. Риск летального исхода у пациентов с ХОБЛ возрастает по мере увеличения числа перенесенных обострений. Ведущая роль бактериального фактора в генезе развития обострения ХОБЛ является основанием для назначения АБП. Доказано, что при назначении АБТ ускоряется разрешение обострения и улучшаются функциональные показатели и прогноз. При неосложненных обострениях ХОБЛ (у пациентов с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения, без факторов риска) рекомендовано назначение амоксициллина, цефалоспоринов III поколения (цефиксим и т. п.) или современных макролидов при непереносимости β -лактамов АБП. При осложненных обострениях ХОБЛ (у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения или при наличии факторов риска) рекомендовано назначение либо АМК, либо респираторных фторхинолонов (левофлоксацин или моксифлоксацин).

Продемонстрированы высокая эффективность АМК при амбулаторных обострениях ХОБЛ и значительное увеличение периода до следующего обострения по сравнению с плацебо. При использовании АМК в виде диспергируемых таблеток у пациентов с обострением ХОБЛ значительно уменьшается число побочных эффектов АБТ.

Литература / References

1. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
2. 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 2014. www.goldcopd.org
3. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5: 343–349.
4. O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations: Pathophysiology. *Thorax.* 2006; 61: 354–361.

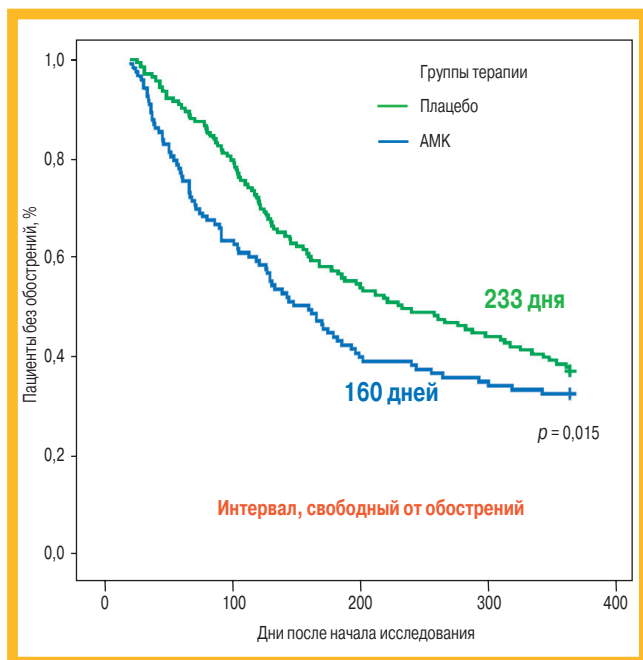


Рис. 3. Период до следующего обострения при терапии обострения ХОБЛ с использованием АМК и плацебо
Fig. 3. Time to the first exacerbation in patients treated with amoxicillin / clavulanate or placebo for COPD exacerbation

5. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57: 847–852.
6. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
7. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002; 121: 1449–1455.
8. Celli B.R., Barnes P.J. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
9. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995; 274: 1852–1857.
10. Connors A.F. Jr, Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 959–967.
11. Wouters E.F. The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. C): S51–59.
12. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 234–241.
13. Kong G.K., Belman M.J., Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest*. 1997; 111: 89–94.
14. 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.
15. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 662–671.
16. Aaron S.D., Donaldson G.C., Whitmore G.A. et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax*. 2012; 67: 238–243.
17. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F. et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1114–1121.
18. Veeramachaneni S.B., Sethi S. Pathogenesis of bacterial exacerbations of COPD. *COPD*. 2006; 3: 109–115.
19. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*. 1998; 113: 1542–1548.
20. Hirschmann J.V. Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest*. 2000; 118: 193–203.
21. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
22. Roede B.M., Bresser P., El Moussaoui R. et al. Three vs. 10 days of amoxicillin-clavulanic acid for type 1 acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13: 284–290.
23. Celli B.R., MacNee W. ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
24. Dev D., Sankaran E.W.R., Cunniffe J. et al. Value of C-reactive protein in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1998; 92: 664–667.
25. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Уральский медицинский журнал*. 2008; 13: 19–24. / Avdeev S.N., Baymakanova G.E., Zubairova P.A. A role of C-reactive protein for diagnosis of bacterial infection and pneumonia in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 13: 19–24 (in Russian).
26. Wilson R., Jones P., Schaberg T. et al. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax*. 2006; 61: 337–342.
27. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1138–1180.
28. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> / Federal guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. Available at: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (in Russian).
29. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P. et al. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1127–1137.
30. Anzueto A., Fisher C.L. Jr, Busman T., Olson C.A. Comparison of the efficacy of extended-release clarithromycin tablets and amoxicillin / clavulanate tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 2001; 23: 72–86.
31. Amsden G.W., Baird I.M., Simon S., Treadway G. Efficacy and safety of azithromycin versus levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2003; 123: 772–777.
32. Andre-Alves M.R., Jardim J.R., Silva R.F. et al. Comparison between azithromycin and amoxicillin in the treatment of infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Bras. Pneumol.* 2007; 33: 43–50.
33. Rubin B.K. Immunomodulatory properties of macrolides: overview and historical perspective. *Am. J. Med.* 2004; 117 (9A): 2S–4S.
34. EUCAST Expert rules in antimicrobial susceptibility testing, version 1, April 2008. <http://www.EUCAST.org>
35. Яковлев С.В. Цефиксим — новый препарат в арсенале антибиотиков для лечения обострений ХОБЛ. *Русский медицинский журнал*. 2011; 8: 494–497. / Yakovlev S.V. Cefixime as a new antibiotic for therapy of COPD exacerbation. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 8: 494–497 (in Russian).
36. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010; 12 (4): 329–341. / Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I. et al. *Streptococcus pneumoniae* antibiotic resistance trend in Russia, 1999–2009 (Results of multicenter prospective study PeGAS). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2010; 12 (4): 329–341 (in Russian).

37. Cazzola M., Vinsiguerra A., Beghi G. et al. Comparative evaluation of the clinical and microbiological efficacy of co-amoxiclav vs cefixime or ciprofloxacin in bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *J. Chemother.* 1995; 7 (5): 432–441.
38. Lorenz J., Steinfeld P., Drath L. et al. Efficacy and tolerability of 5- vs 10-day cefixime therapy in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Drug Investig.* 1998; 15: 13–20.
39. O'Donnell D.E., Hernandez P., Kaplan A. et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. *Can. Respir. J.* 2008; 15 (Suppl. A): 1A–8A.
40. O'Donnell J.A., Gelone S.P. The newer fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2004; 18: 691–716.
41. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. et al. Highlights on the appropriate use of fluoroquinolones in respiratory tract infections. *Pulm. Pharmacol. Therap.* 2006; 19: 11–19.
42. Lode H., Eller J., Linnhoff A., Ioanas M. The Evaluation of Therapy-Free Interval in COPD Patients Study Group. Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 947–953.
43. Sethi S., Fogarty C., Fulambarker A. A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2004; 98: 697–707.
44. Wilson R., Allegra L., Huchon G. et al. MOSAIC Study Group. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2004; 125: 953–964.
45. Geddes A.M., Klugman K.P., Rolinson G.N. Introduction: historical perspective and development of amoxicillin / clavulanate. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007; Suppl. 2: S109–S112.
46. McIvor R.A. Antibiotics in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Fam. Physician.* 2009; 55: 15–16, 19–21.
47. Сидоренко С.В., Козлов С.Н. Группа пенициллинов. В кн.: Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., ред. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: *Боргес*; 2002. 47–55. / Sidorenko S.V., Kozlov S.N. Penicillines. In: Strachunskiy L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N., eds. Practical handbook on antimicrobial chemotherapy. Moscow, *Borges*; 2002. 47–55 (in Russian).
48. Beghi G., Berni F., Carratu L. et al. Efficacy and tolerability of azithromycin versus amoxicillin clavulanic acid in acute purulent exacerbation of chronic bronchitis. *J. Chemother.* 1995; 7: 146–152.
49. Canut A., Martin-Herrero J.E., Labora A., Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60: 605–612.
50. Wilson R., Anzueto A., Miravittles M. et al. Moxifloxacin vs amoxicillin / clavulanic acid in outpatient AECOPD: MAESTRAL results. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 17–27.
51. Llor C., Moragas A., Hernández S. et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 716–723.
52. Puhan M.A., Vollenweider D., Latshang T. et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir. Res.* 2007; 8: 30.
53. Cortvriendt W.R., Verschoor J.S., Hespe W. Bioavailability study of a new amoxicillin tablet designed for several modes of oral administration. *Arzneimittelforschung.* 1987; 37: 977–979.
54. Sourgens H., Steinbrede H., Verschoor J.S. et al. Bioequivalence study of a novel Solutab tablet formulation of amoxicillin / clavulanic acid versus the originator film-coated tablet. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 39: 75–82.
55. Карпов О.И. Флемоклав Солутаб — новая лекарственная форма амоксициллина / клавуланата в лечении синусита. *Клиническая фармакология и терапия.* 2006; 15 (4): 1–4. / Karpov O.I. Flemoclav Solutab as a novel drug formulation of amoxicilline / clavulanate for therapy of sinusitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2006; 15 (4): 1–4 (in Russian).
56. Гучев И.А., Козлов Р.С. Безопасность и эффективность различных лекарственных форм амоксициллина / клавулановой кислоты при инфекциях нижних дыхательных путей у взрослых: Открытое проспективное рандомизированное исследование. *Пульмонология.* 2008; 2: 73–80. / Guchev I.A., Kozlov R.S. Safety and efficacy of amoxicilline / clavulanate different formulations in lower respiratory tract infections in adults: an open prospective randomized trial. *Pul'monologiya.* 2008; 2: 73–80 (in Russian).

Поступила 26.12.14
УДК 616.24-036.12-085.28

Received Desember 26, 2014
UDC 616.24-036.12-085.28

Информация об авторе

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

Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD. Professor, Head of Clinical Department, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких: фокус на тиотропий

А.И. Синопальников

ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1

Резюме

В последние несколько лет наблюдается лавинообразный рост числа новых лекарственных препаратов и их комбинаций, предлагаемых для лечения больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что, с одной стороны, увеличивает терапевтические возможности, с другой — затрудняет выбор лучших из имеющихся. До настоящего времени бронходилататоры остаются ведущим направлением фармакотерапии ХОБЛ, а монотерапия антихолинергическими препаратами (АХП) или их комбинация с другими лекарственными средствами (β_2 -агонисты длительного действия, глюкокортикоиды, рофлумиласт) — едва ли не наиболее востребованный лечебный подход у данной категории больных. Подобное утверждение базируется главным образом на беспримernih доказательствах эффективности и безопасности применения тиотропия бромид (ТБ) — прототипа длительно действующих АХП, опыт успешного клинического применения которого составляет свыше 10 лет. Во многом именно репутацией ТБ стимулирован результативный поиск других длительно действующих АХП, которые в настоящее время являются одним из наиболее активно разрабатываемых и высокоэффективных классов лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ. Очевидно, что у новых АХП база данных по оценке их клинической эффективности и безопасности ограничена, представлена исследованиями III фазы и потому не отражает в полной мере реальную популяцию больных ХОБЛ и не позволяет рассматривать их в качестве безусловной альтернативы ТБ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолитические препараты, антихолинергические препараты, тиотропия бромид.

Anticholinergics for therapy of chronic obstructive pulmonary disease: focus on tiotropium

A.I. Sinopal'nikov

State Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia: 2 / 1, Barrikadnaya ul., Moscow, 123995, Russia

Summary

Recently, there is a progressive growth in new drugs and combinations for treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) that, on the one hand, promotes therapeutic opportunities but, on the other hand, impedes the best choice of the drug. Bronchodilators have been still the cornerstone of the pharmacotherapy of COPD. Anticholinergics as monotherapy or in combination with other drugs, such as long-acting beta-2-agonists, inhaled steroids, or roflumilast, are widespread therapeutic approach for these patients. A huge body of evidence has been accumulated about the safety and efficacy of long-acting anticholinergic tiotropium bromide which has been successfully used worldwide for more than 10 years. Long-acting anticholinergics are one of the most actively developed and highly efficient drugs for management of COPD. There is limited evidence regarding clinical efficacy and safety of novel anticholinergics mostly obtained from phase III clinical trials which did not involve the real-life population of COPD patients; this fact prevents considering new long-acting anticholinergics as a definitive alternative for tiotropium bromide.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, anticholinergics, tiotropium bromide.

Несмотря на весьма противоречивые данные, касающиеся распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и смертности при этом заболевании (от 2,1 до 26,1 % и от 7,2 до 36,1 случая / 100 тыс. населения соответственно [1]), не будет преувеличением сказать, что в настоящее время мы переживаем глобальную пандемию ХОБЛ. О том свидетельствуют многочисленные эпидемиологические исследования [2, 3], позволяющие считать, что общее число больных ХОБЛ в мире сегодня превышает 600 млн человек [4]. Так, по результатам исследования GARD (*The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases*), проведенного в 12 регионах Российской Федерации ($n = 7\,164$: 57,2 % — женщины; средний возраст — 43,4 года), при обследовании в 21,8 % случаев выявлены спирометрические критерии бронхиальной обструкции (отношение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю

секунду и форсированной жизненной емкости легких — $\text{post ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 0,7$) [5]. Примечательно, что эти данные совпали с ожиданиями врачей общей практики, 58 % которых допускают столь же высокую распространенность ХОБЛ ($> 15\%$) в нашей стране [6].

Современные подходы к фармакотерапии ХОБЛ предполагают достижение двух основных целей:

- уменьшение влияния болезни на повседневную активность пациента;
- снижение риска развития таких событий, как обострения заболевания, прогрессирующее падение легочной функции и смерть больного.

Основным инструментом в достижении этих целей, согласно современным рекомендациям *Canadian Thoracic Society* (CTS) [7], *American College of Physicians* (ACP) / *American College of Chest Physicians* (ACCP) / *American Thoracic Society* (ATS) / *European Respiratory*

Society (ERS) [8], AGE.NA.S (National Agency for Regional Health Services) AGENAS [9], Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [10], Российского респираторного общества [11] и др., являются бронходилататоры (БД). Так, в рекомендациях GOLD роль и место БД в терапии ХОБЛ определяется следующим образом: "Стартовая терапия больных ХОБЛ предполагает назначение БД или их комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС), но не применение последних (в рамках монотерапии)" [10]. Бронходилатация достигается применением 2 основных фармакологических стратегий: прямой, осуществляемой через стимуляцию β_2 -адренорецепторов (β_2 -агонисты) и не прямой – посредством ингибирования влияния ацетилхолина на мускариновые рецепторы (антихолинергические препараты – АХП). Выбор БД в качестве терапии 1-й линии у больных ХОБЛ аргументируется их многочисленными саногенетическими эффектами (табл. 1).

Несмотря на то, что международными экспертами указано на отсутствие достоверных различий в клинической эффективности между β_2 -агонистами и АХП [17], в ряде исследований все-таки продемонстрировано превосходство последних во влиянии на частоту обострений ХОБЛ, в т. ч. требующих госпитализации [18, 19]. Данным обстоятельством, а также более привлекательным профилем безопасности АХП [20, 21] объясняется предпочтение практикующих врачей, отдаваемое данным препаратам при выборе стартовой терапии ХОБЛ [22].

История клинического применения

У АХП весьма продолжительная история применения в лечении бронхоспазма: сохранились упоминания об использовании в Юго-Восточной Азии несколько тысячелетий назад экстрактов растений *Atropa belladonna*, *Datura stramonium*, *Hyosциamus niger*

и *Scopolia carniolica*, содержащих алкалоиды атропин и скополамин [23]. Лечение приступов бронхиальной астмы посредством приема экстрактов или ингаляции дыма некоторых из упомянутых растений получило распространение в Европе в начале XIX века [24]. В середине XIX века атропин был выделен в лабораторных условиях; в отчете *М.А. Courty*¹ впервые сообщалось о его использовании при лечении приступа бронхиальной астмы и купировании бронхоспазма посредством инъекции атропина в блуждающий нерв; впоследствии были разработаны другие лекарственные формы упомянутых субстанций.

Прием препаратов атропина и скополамина вследствие неселективности действия и системной абсорбции сопровождался выраженными нежелательными явлениями, прежде всего со стороны вегетативной и центральной нервной систем. Это обстоятельство являлось препятствием для широкого их распространения; в подавляющем числе случаев предпочтение отдавалось неселективным адреномиметикам (эфедрин, затем адреналин), несмотря на известную небезопасность их применения [25]. Поиски препарата, оказывающего более избирательное действие, заняли более полувека: результатом их стал синтез четвертичных аммониевых производных – ипратропия бромид (ИБ) [26], а затем и окситропия бромид [27]. В отличие от третичных аммониевых производных – атропина и скополамина – новые препараты не характеризовались липофильностью, что препятствовало проникновению через биологические мембраны и, как следствие, полностью устранялось их влияние на центральную нервную систему и в значительной степени – на М-холинорецепторы экстрапульмональной локализации при ингаляционном приеме даже доз, многократно превышавших среднетерапевтические. Стойкий бронходилатационный эффект при применении ИБ достигал 6–8 ч, продолжительность действия окситропия бромида

Таблица 1
Фармакологические и клинические эффекты БД [12, с изм.]
Table 1
Pharmacological and clinical effects of bronchodilators (adopted from [12])

Фармакологические эффекты
А. Релаксация гладкомышечных клеток бронхов: БД (↑ ОФV ₁) ↓ воздушных ловушек, ↓ гиперинфляции
Б. Небронходилатирующие эффекты: β_2 -агонисты: блокада высвобождения провоспалительных медиаторов из эпителиальных клеток, мастоцитов, эозинофилов, нейтрофилов [13]; цитопротекция слизистой бронхов [14]; стимуляция мукоцилиарного транспорта [15] и др. АХП: блокада высвобождения провоспалительных медиаторов (ERK 1/2 – зависимое высвобождение лейкотриена В4) – антинейтрофильный эффект (?) [16] Клинические эффекты: ↓ одышки (↓ сопротивления дыхательных путей; ↓ гиперинфляции) ↑ толерантности к физической нагрузке (↓ динамической гиперинфляции) ↑ качества сна (↓ ночного бронхоспазма) ↑ КЖ ↓ частоты обострений заболевания

Примечание: КЖ – качество жизни.

¹ Цит. по R.A.Dweik. Role of anticholinergic therapy in COPD. www.uptodate.com

была еще выше. Спустя почти 3 десятилетия был разработан АХП нового поколения — тиотропия бромид (ТБ)², основными преимуществами которого перед ИБ и окситропия бромидом стали продолжительность эффекта ≥ 24 ч и большая селективность действия [28, 29].

Растущее число доказательств непревзойденной эффективности ТБ в лечении ХОБЛ стимулировали результативный поиск новых АХП длительного действия, итогом которого явилось создание гликопиррония, аклидиния, умеклидиния, тропспия, дексиррония и других молекул [25].

Механизм действия

Бронходилатационный эффект АХП объясняется подавлением активности блуждающего нерва: передача нервного импульса по эфферентному отделу *n. vagus* повышает тонус гладкомышечной мускулатуры бронхов, что приводит к усугублению бронхоспазма и бронхиальной гиперсекреции у пациентов с обструктивными вентиляционными нарушениями [30, 31]. В настоящее время известно о существовании 5 типов мускариновых холинергических рецепторов, 4 из которых найдены в различных тканях человека [32, 33]. Влияние блуждающего нерва на тонус мускулатуры дыхательных путей осуществляется посредством М1-, М3-холинорецепторов (рис. 1). Здесь важно подчеркнуть, что, хотя вагусная иннервация малых дыхательных путей отсутствует, но М-холинорецепторы локализируются практически на

всем протяжении трахеобронхиального дерева и активируются экстранейрональным ацетилхолином. Этим объясняется бронходилатационный эффект АХП не только на уровне проксимальных, но и дистальных воздухоносных путей [34].

Топографией М-холинорецепторов определяется функция и характер эффектов, развивающихся при их блокаде:

- М1-холинорецепторы располагаются в парасимпатических ганглиях *n. vagus*; их блокада вызывает нарушение передачи нервных импульсов между пре- и постганглионарными волокнами блуждающего нерва и, как следствие — расслабление мускулатуры бронхов;
- М2-холинорецепторы находятся на пресинаптической мембране постганглионарных волокон блуждающего нерва и их блокада вызывает высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель;
- М3-холинорецепторы располагаются на мембранах гладкомышечных клеток бронхов, а также на мембранах бокаловидных клеток и секреторных желез бронхиального эпителия; блокада рецепторов этого типа способствует бронходилатации и уменьшению продукции бронхиального секрета.

Необходимо заметить, что упомянутые топографические особенности касаются лишь дыхательной системы — М-холинорецепторы в значимых концентрациях находятся и в других органах и тканях, однако вследствие малой абсорбции АХП при их ингаляционном приеме данная информация имеет ограниченное значение.

Таким образом, при блокаде М1- и М3-холинорецепторов уменьшается выраженность основного симптома ХОБЛ — одышки; при блокаде М3-холинорецепторов уменьшается количество мокроты, избыточная продукция которой также является элементом клинической картины данного заболевания. При блокаде же М2-рецепторов бронхоспазм, напротив, усугубляется. Применительно к ХОБЛ важной особенностью М-холинорецепторов является то, что в отличие от β_2 -адренорецепторов их чувствительность не снижается с возрастом.

ИБ и ТБ блокируют М-холинорецепторы всех 3 типов, однако скорость диссоциации ИБ с рецепторами различного типа различается незначительно, тогда как ТБ быстро диссоциирует с М2-рецепторами и во много раз дольше — с М1- и М3-рецепторами. Данными особенностями действия ТБ объясняется его большая по сравнению с ИБ бронхолитическая активность и продолжительность действия.

Новые АХП имеют определенные фармакокинетические отличия от ТБ, но их клиническое значение не стоит переоценивать. Так, например, гликопирроний характеризуется более быстрой, чем у ТБ, диссоциацией в отношении М3-рецепторов по сравнению с М2-рецепторами (коэффициент кинетической селективности) — 10,7 и 4,3 соответственно [35].

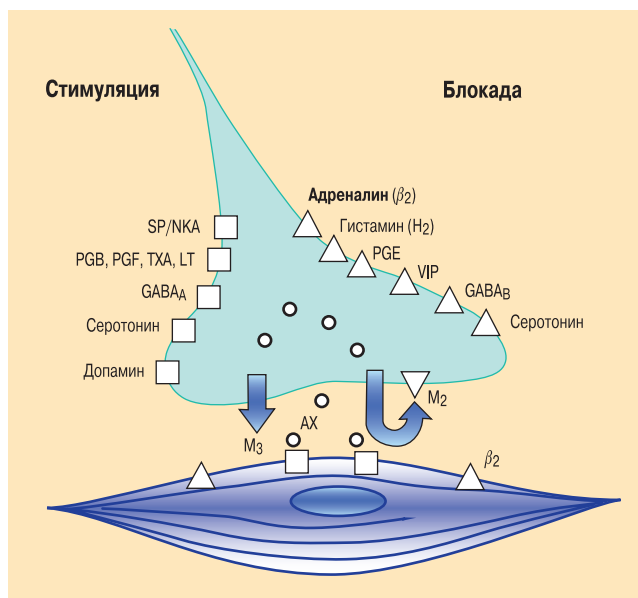


Рис. 1. Парасимпатический нейромускулярный синапс [34]

Примечание: SP/NKA — тахикинины; PG — простагландины; TXA — тромбоксаны; LT — лейкотриены; GABA — гамма-аминомасляная кислота; VIP — вазоактивный интестинальный пептид; AX — ацетилхолин.

Fig. 1. A simplified image of parasympathetic neuromuscular synapse [34]
Notes: SP/NKA, tachykinin neuropeptides; PG, prostaglandins; TXA, thromboxanes; LT, leukotrienes; GABA, γ -Aminobutyric acid; VIP, vasoactive intestinal peptide; AX, acetylcholine.

² ТБ (Спирива) был разрешен к клиническому применению в большинстве стран Евросоюза в 2002 г., а в США и Российской Федерации — в 2003 г.

Однако при оценке этого различия с клинических позиций следует принять во внимание, что период связи гликопиррония с М3-рецепторами (период полувыведения – $T_{1/2}$) менее продолжителен, чем у ТБ – 3,4–6,1 и 27–34,7 ч соответственно [36–38]. Следует полагать, что снижение концентрации ТБ в дыхательных путях не отражается на взаимодействии с М3-рецепторами ($T_{1/2}$ – 27–35 ч), но при этом ослабевает связь с М2-рецепторами ($T_{1/2}$ – 2,6–6,0 ч). При снижении же концентрации гликопиррония ослабевает также и связь не только с М2- ($T_{1/2}$ – 0,36 ч), но и с М3-рецепторами ($T_{1/2}$ – 3,4–6,1 ч). Косвенным подтверждением клинической значимости данного факта являются результаты исследования *D.Singh et al.* [39], в ходе которого длительность бронхолитического эффекта при небулизации гликопиррония (< 50 мкг) не достигала 24 ч. Еще одним фармакокинетическим различием является скорость "оккупации" М3-рецепторов, которая при применении гликопиррония в 4–5 раз превышает таковую при назначении ТБ, что отражается на скорейшем достижении максимальной БД [35]. Действительно, прирост ОФВ₁ в первые дни назначения гликопиррония оказывается более демонстративным по сравнению с ТБ, но к 7-му дню эти различия полностью нивелируются [40].

Концепция "фармакологического стентирования"

С внедрением в клиническую практику длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) (формотерол, сальметерол) и в большей степени – ТБ стало очевидно, что при лечении больных со стабильным течением ХОБЛ у этих препаратов имеются клинические преимущества перед бронхолитическими препаратами (БП) короткого действия [10]. Причем это касается не только меньшей частоты применения соответствующих лекарственных средств и, как следствие, лучшей приверженности пациентов врачебным рекомендациям [41, 42], но и оптимизации клинических исходов. В этом контексте особый интерес представляет концепция "фармакологического стентирования" у больных ХОБЛ [43]. На рис. 2 проиллюстрирована модель улучшения бронхиальной проходимости в течение 24 ч при назначении БП короткого (ИБ, сальбутамол), длительного (формотерол, сальметерол) и ультрадлительного (ТБ и т. п.) действия. Несмотря на то, что ингаляция БД короткого и длительного действия сопровождается заметным расширением просвета воздухоносных путей, однако только при назначении БП ультрадлительного действия отмечается сглаживание суточного профиля тонуса бронхов, что обуславливает, во-первых, увеличение площади под 24-часовой кривой динамики ОФВ₁ (AUC), во-вторых, достижение наивысших утренних (предбронхолитических) значений ОФВ₁ непосредственно перед очередной ингаляцией БП, т. е. обеспечивается собственно "фармакологическое стентирование". При этом можно предположить, что, хотя между актуальными значениями ОФВ₁ и ощущением одышки у больных ХОБЛ зачас-

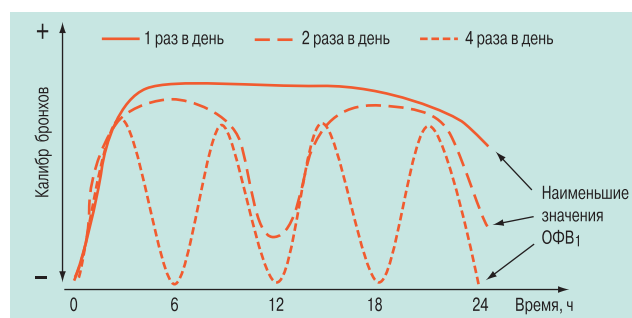


Рис. 2. Динамика калибра бронхов под влиянием БП короткого (4 раза в сутки) и длительного (1 или 2 раза в сутки) действия [43] (объяснения в тексте)

Fig. 2. A simplified image demonstrating bronchial lumen change influenced by short-acting (q.i.d.) and long-acting (once daily or twice-daily) bronchodilators [43]

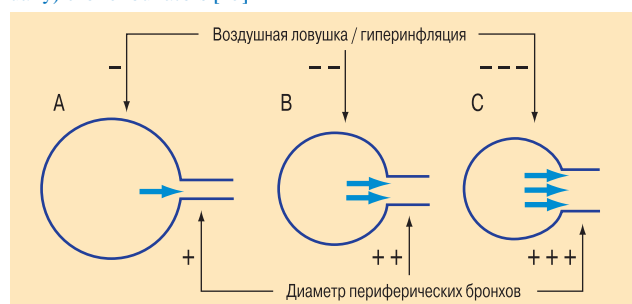


Рис. 3. Опорожнение легких под влиянием БП короткого и длительного действия [43]: А – короткодействующие; В – применяемые 2 раза в день; С – 1 раз в день

Fig. 3. A simplified image describing effects of short-acting and long-acting bronchodilators on the lung deflation [43]

Notes: A – short-acting bronchodilators; B – twice-daily bronchodilators; C – once-daily bronchodilators.

тую отсутствует очевидная связь [44], но достижение максимальных значений AUC сопровождается лучшими условиями для оптимального опорожнения легких, поскольку увеличивается количество воздуха, обмениваемого за одно дыхание (рис. 3).

Клиническая эффективность

В настоящее время имеются многочисленные свидетельства непревзойденной клинической эффективности ТБ в лечении среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ стабильного течения. Применение ТБ в сравнении с плацебо или ИБ сопровождалось значительным улучшением КЖ, повышением толерантности к физическим нагрузкам, снижением гиперинфляции и уменьшением частоты обострений ХОБЛ [45–49]. В рамках этих же исследований показано, что на фоне применения ТБ (18 мкг в сутки) наблюдался стойкий прирост предбронхолитического (утреннего) ОФВ₁ на 100–150 мл и постбронхолитического (пикового) ОФВ₁ – на 15–200 мл, причем регулярный прием БП на протяжении 12 мес. не сопровождался развитием к нему толерантности.

В ходе одного из первых исследований (*Veterans Administration Trial*), проведенных у больных с тяжелым течением ХОБЛ ($n = 1\,829$), показано, что назначение ТБ сопровождается значимым снижением частоты обострений заболевания в сравнении с плацебо, в т. ч. требующих госпитализации [50]. В более поздних исследованиях продемонстрировано подоб-

ное преимущество ТБ над салметеролом [51–53] и другими ДДБА [54].

Особое место в ряду доказательств клинической эффективности ТБ в лечении пациентов со стабильным течением ХОБЛ занимает самое масштабное 4-летнее проспективное исследование UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) [55]. В результате ретроспективного анализа полученных в ходе этого исследования данных показано, что при многолетнем регулярном приеме ТБ на 14 % снижалась частота обострений ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, 62 и 73 % входивших в которую больных принимали не только плацебо, но и ингаляционные ГКС и / или ДДБА соответственно [56].

Обнадеживающими оказались данные исследования UPLIFT о снижении смертности от любой причины в группе больных ХОБЛ, принимавших ТБ на момент окончания терапии ($p = 0,034$); однако через 30 дней после этого различие между исследуемой и контрольной группами нивелировалось ($p = 0,086$) [57]. Эти данные отчасти противоречат результатам ранее проведенного исследования, в ходе которого при наблюдении больных ($n = 7\,218$) в возрасте ≥ 65 лет в течение 180 дней после их выписки из стационара смертность в группе пациентов, принимавших ТБ, оказалась на 20 % ниже по сравнению с принимавшими ДДБА (отношение рисков – 0,8; 95%-ный доверительный интервал – 0,70–0,93) [58]. Объяснение этому, очевидно, следует искать в неоднородности популяции больных, включенных в исследование UPLIFT, у 41 % которых отмечался низкий риск летального исхода [59].

Комбинированная терапия

Фармакологическая основа кооперативного взаимодействия между АХП и β_2 -агонистами очень сильна. Действительно, β_2 -агонисты вызывают БД посредством релаксации гладкомышечных клеток бронхов независимо от характера констриктивных стимулов, т. е. выступают в качестве функциональных антагонистов бронхоконстрикции. В противоположность этому, действием АХП ингибируются бронхоконстрикторные эффекты ацетилхолина, вступающего с ним в конкурентный антагонизм за взаимодействие с эффекторными мускариновыми рецепторами, дополняя и потенцируя функциональный антагонизм β_2 -агонистов [60].

Вероятно, начало изучения возможной терапевтической привлекательности комбинированного применения АХП и β_2 -агонистов у больных ХОБЛ следует датировать 1994-м годом, когда были опубликованы результаты масштабного исследования COMBIVENT, по результатам которого продемонстрировано превосходство комбинации ИБ + салбутамол по сравнению с назначением каждого из препаратов в отдельности [61]. Сходные результаты были получены и при использовании комбинации ИБ + салметерол по сравнению с монотерапией тем или иным БП [62].

Особую привлекательность концепция комбинированной терапии приобрела с появлением ТБ. В ряде исследований показано, что при комбинированном применении ТБ с ДДБА (формотерол) и ультрадлительного (индакатерол) действия по сравнению с монотерапией БП превосходит не только БД-эффект, но и оказывает большее клиническое влияние на такие конечные точки, как выраженность одышки и другие симптомы ХОБЛ, объем бронхолитической терапии по требованию, КЖ пациентов, частота повторных обострений заболевания [63–65].

Очевидно, что применение доступных в настоящее время АХП (ТБ, гликопирроний, аклидиний, умеклидиний) и β_2 -агонистов (формотерол, салметерол, индакатерол и т. п.), отличающихся между собой временем начала действия, его продолжительностью (как следствие – режимом дозирования), устройством доставки и необходимостью в этой связи использовать "свободные" комбинации, может оказаться неудобным и негативным образом может отразиться на приверженности пациента врачебным рекомендациям. В этой связи особый интерес вызывают появляющиеся фиксированные комбинации АХП и ДДБА: гликопирроний / индакатерол (препарат разрешен к применению *European Medicines Agency* и Министерством здравоохранения Японии), умеклидиний / вилантерол (препарат разрешен к применению *Food and Drug Administration – FDA*, США; *Drug Administration and Health*, Канада; подан на одобрение в регуляторные органы Евросоюза и Японии) [66], ТБ / олодатерол (устройство доставки Респимат, III фаза клинических испытаний [67]).

Имеющиеся экспериментальные свидетельства *in vitro* взаимодействия между мускариновыми рецепторами и ГКС создают предпосылки для комбинированного применения последних с АХП [68]. Свидетельствами высокой эффективности тройной терапии (ТБ, салметерол и флутиказона пропионат – ФП) явились результаты нескольких недавно проведенных исследований. Так, тройная терапия у больных со среднетяжелым / тяжелым течением ХОБЛ сопровождалась более демонстративным приростом ОФВ₁ и емкости вдоха по сравнению с монотерапией ТБ или салметеролом / ФП [69]. Сходные данные были продемонстрированы и в исследовании [70], по данным которого, при назначении ТБ больным с тяжелым течением ХОБЛ, уже принимавшим салметерол / ФП, увеличивались спирометрические параметры (ОФВ₁, ФЖЕЛ, емкость вдоха) и улучшалось КЖ. Несмотря на то, что в исследовании, инициированном *Canadian Respiratory Clinical Research Consortium* и *Canadian Thoracic Society*, не удалось подтвердить достоверных различий в частоте обострений ХОБЛ (первичная конечная точка) среди больных, получавших ТБ, ТБ + салметерол или тройную терапию, показано, что последняя характеризуется более выраженной динамикой показателей бронхиальной проходимости, улучшением КЖ, уменьшением числа госпитализаций в связи с обострениями заболевания и общего числа госпитализаций, независимо от их причины по сравнению с монотерапией ТБ [71].

По результатам ретроспективного анализа показано, что у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста при тройной терапии смертность снижается на 40 % по сравнению с терапией салметеролом / ФП [72].

В опубликованном систематическом обзоре (2012) продемонстрировано, что наряду с терапевтическим превосходством над монотерапией АХП (*postОФВ₁*, КЖ), тройная терапия не сопровождается увеличением числа интеркуррентных пневмоний среди больных с тяжелым / крайне тяжелым течением ХОБЛ, что отчасти может быть объяснено своеобразным протективным эффектом ТБ [73].

Среди многочисленных свидетельств эффективности и безопасности ингибитора фосфодиэстеразы 4-го типа – рофлумиласта – отдельное место занимают исследования, в результате которых доказано клиническое превосходство его комбинации с ТБ (по сравнению с монотерапией последним) влияния на частоту обострений ХОБЛ [74]. Эта комбинация характеризуется и определенной фармакоэкономической привлекательностью (меньшими прямыми затратами на лекарственные препараты) в лечении больных с тяжелым / крайне тяжелым течением ХОБЛ [75].

Своеобразной легитимизацией указанных режимов комбинированной терапии является их позиционирование GOLD в качестве терапии 2-й линии у больных с манифестным течением ХОБЛ и / или высоким риском повторных обострений заболевания (категории больных В, С и D) [10].

Профиль безопасности

Несмотря на то, что основной конечной точкой беспрецедентного по масштабам и продолжительности рандомизированного двойного слепого-контролируемого исследования UPLIFT являлась скорость падения ОФВ₁ за 4-летний период наблюдения, в протоколе данного проекта предполагалась также проспективная оценка смертности и кардиоваскулярных событий [57]. По результатам итогового анализа полученных результатов продемонстрировано снижение смертности от любой причины в группе больных ХОБЛ, принимавших ТБ (18 мкг в сутки; устройство доставки *HandiHaler*) на момент окончания лечебного периода; это же касалось и частоты кардиоваскулярных событий. Данные были представлены в регуляторные органы (FDA, США) и получено согласие с соответствующими выводами о безопасности ТБ [76].

Однако позднее были опубликованы 2 метаанализа, результаты которых свидетельствовали о повышении смертности среди больных ХОБЛ, принимавших ТБ (5 или 10 мкг в сутки; устройство доставки Респимат) по сравнению с больными, принимавшими плацебо или ТБ (18 мкг в сутки; устройство доставки *HandiHaler*) [77, 78]. Неожиданные обстоятельства заставили часть экспертов скептически высказаться в отношении перспектив дальнейшего применения ТБ с устройством доставки Респимат [79].

Впрочем, практически в это же время публикуются данные масштабного исследования TIOSPIR (*Tiotropium Safety and Performance in Respimat*) ($n > 17\,000$), по результатам которого не подтвердились существенные различия показателей смертности между группами пациентов, принимавших ТБ при помощи устройств доставки *HandiHaler* (18 мкг в сутки) и Респимат (2,5 и 5 мкг в сутки) [80].

Требуется отдельное обсуждение столь противоречивых результатов. С появлением первых метаанализов и систематических обзоров высказано предположение, что при объединении данных различных исследований появится более достоверная оценка результатов лечения, чем их выборочное цитирование. С течением времени данный методологический подход совершенствовался и в настоящее время часто используется для изучения влияния того или иного воздействия на относительно редко встречающиеся события, которые не являлись первичной точкой того или иного исследования и потому нередко оценивались менее строго и систематично. Данное обстоятельство особенно важно при оценке таких событий, как смерть или другие неблагоприятные исходы, поскольку они нередко не учитываются среди пациентов, выбывающих из исследования по разным причинам. В противоположность этому в проспективных исследованиях с более совершенным дизайном (UPLIFT, TIOSPIR) предпринимаются беспрецедентные усилия по уточнению состояния каждого из включенных в исследование пациентов. Следует также учитывать, что новый лекарственный препарат / устройство доставки (Респимат) мог назначаться более тяжелым пациентам, у которых прежние методы лечения были признаны недостаточно эффективными. В исследовании [78] в группе больных, получавших ТБ с помощью устройства доставки Респимат, преобладали лица с исходно более тяжелым течением ХОБЛ и большей частотой сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с группой получавших ТБ с помощью устройства доставки *HandiHaler* [81]. Эти обстоятельства дают основание считать результаты проекта TIOSPIR более надежными, притом характеристика пациентов, отобранных для исследования TIOSPIR, была идентична той, которая учитывалась при проведении цитируемых метаанализов.

Заключение

В последние несколько лет наблюдается лавинообразный рост числа новых лекарственных препаратов и их комбинаций, предлагаемых для лечения больных ХОБЛ. При этом, с одной стороны, увеличиваются терапевтические возможности, однако с другой – затрудняется выбор лучших из имеющихся. Следует признать, что до настоящего времени БД остаются ведущим направлением фармакотерапии ХОБЛ, а монотерапия АХП или их комбинация с другими лекарственными средствами (ДДБА, ГКС, рофлумиласт) – едва ли не наиболее востребованный лечебный подход у данной категории боль-

Таблица 2
Клиническая эффективность АХП длительного действия у больных ХОБЛ
Table 2
Clinical efficacy of long-acting anticholinergics in patients with COPD

Клинический эффект	АХП длительного действия							
	ТБ	Источник	Гликопирроний	Источник	Аклидиний	Источник	Умеклидиний	Источник
Снижение общей летальности	+	[55]	–		–		–	
Снижение летальности от сердечно-сосудистых причин	+	[55]	–		–		–	
Снижение частоты госпитализаций вследствие обострений	+	[45, 48, 55, 83, 84]	+		+	[88, 89]	+	[87]
Улучшение КЖ	+	[85]	–	[90]	+	[86]	–	
Снижение частоты обострений	+	[45, 48, 55, 83, 84]	+	[90]	+	[88, 89]		

ных [7–11]. Подобное утверждение базируется главным образом на беспримерных доказательствах эффективности и безопасности ТБ – первого из длительно действующих АХП, опыт успешного клинического применения которого составляет свыше 10 лет [82]. Во многом именно репутацией ТБ стимулирован результативный поиск других длительно действующих АХП, которые в настоящее время являются одним из наиболее активно разрабатываемых и высокоэффективных классов лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ [66]. Очевидно, что у новых АХП база данных по оценке их клинической эффективности и безопасности ограничена, представлена исследованиями III фазы и потому не отражает в полной мере реальную популяцию больных ХОБЛ и не позволяет рассматривать их в качестве безусловной альтернативы ТБ (табл. 2).

Литература / References

1. Atsou K., Chouaid C., Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe; systematic review. *BMC Med.* 2011; 9: 7–16. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/7>
2. Buist A.S., Vollmer W.M., McBurnie M.A. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12: 703–708.
3. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Hallal P.C. et al. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12: 709–712.
4. <http://www.internationalcod.org>
5. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD.* 2014; 12: 963–974.
6. Aisanov Z., Bai 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. *Int. J. COPD.* 2012; 7: 1–12.
7. O'Donnell D.E., Aaron S., Bourbeau J. et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007. *Can. Respir. J.* 2007; 14 (Suppl. B): 5B–32B.
8. Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary dis-

ease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 179–191.

9. Broncopneumopatia cronica ostruttiva. Linee guida nazionali di riferimento er la prevenzione e la terapia. <http://www.agenas.it/images/agenas/pnlg/BPCO.pdf>
10. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Oct30.pdf
11. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2014; 3: 15–54. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2014; 3: 15–54 (in Russian).
12. Ohar J.A., Donohue J.F. Mono- and combination therapy of long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids in advanced COPD. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 31: 321–333.
13. Johnson M., Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting beta(2)-adrenergic agonists in COPD. *Chest.* 2001; 120: 258–270.
14. Hanania N.A., Moore R.H. Anti-inflammatory activities of beta2-agonists. *Cur. Drug Targets Inflam. Allergy.* 2004; 3: 271–277.
15. Bennett W.D., Almond M.A., Zeman K.L. et al. Effect of salmeterol on mucociliary and cough clearance in chronic bronchitis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 96–100.
16. Profita M., Giorgi R.D., Sala A. et al. Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy.* 2005; 60: 1361–1369.
17. CG101 chronic obstructive pulmonary disease (update): full guideline. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010. <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance>
18. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1103.
19. Chong J., Karner C., Poole P. Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 9: CD009157.
20. Kesten S., Jara M., Wentworth C., Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest.* 2006; 130: 1695–1703.

21. Kesten S., Celli B., Decramer M. et al. Tiotropium HandiHaler in the treatment of COPD: a safety review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2009; 4: 397–409.
22. Toy E.L., Beaulieu N.U., McHale J.M. et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource, and cost. *Respir. Med.* 2011; 105: 435–441.
23. Gandevia B. Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders. *Postgrad Med. J.* 1975; 51 (Suppl. 7): 13–20.
24. Jackson M. "Divine stramonium": the rise and fall of smoking for asthma. *Med. Hist.* 2010; 54: 171–194.
25. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 450–504.
26. Simons F.E. Anticholinergic drugs and the airways: "time future contained in time past". *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 80: 239–242.
27. Restrepo R.D. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir. Care.* 2007; 52: 833–851.
28. Barnes P.J. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest.* 2000; 117 (2, Suppl.): 63S–66S.
29. Littner M.R., Ilowite J.S., Tashkin D.P. et al. Long acting bronchodilation with once daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1136–1142.
30. Gross N.J., Co E., Skorodin M.S. Cholinergic bronchomotor tone in COPD. Estimates of its amount in comparison with that in normal subjects. *Chest.* 1989; 96: 984–987.
31. Gross N.J., Skorodin M.S. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 421–425.
32. Meurs H., Dekkers B.G., Maarsingh H. et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26: 145–155.
33. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting β_2 -agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 23: 257–267.
34. Nardini S., Camiciottoli G., Locicero S. et al. COPD: maximization of bronchodilation. *Multidiscip. Respir. Med.* 2014; 9: 50–60.
35. Sykes D.A., Dowling M.R., Leighton-Devies J. et al. The influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012; 343: 520–528.
36. Disse B., Reichl R., Seck G. et al. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52: 537–544.
37. Casarosa P., Bouyssou T., Germeyer S. et al. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 330: 660–668.
38. Haddad E.B., Patel H., Keeling J.E. et al. Pharmacological characterization of the muscarinic receptor antagonists, glycopyrrolate, in human and guinea-pig airways. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 127: 413–420.
39. Singh D., Leaker B., Tutunueu A. Efficacy and safety of nebulized glycopyrrolate (EP-101) for administration using high efficiency nebulizer in patients with COPD (Abstract). *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 147s.
40. Verkindre C., Fucuchi Y., Flemale A. et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104: 1482–1489.
41. Breeckveldt-Postma N.S., Koerselman J., Erkens J.A. et al. Enhanced persistence with tiotropium compared with other respiratory drugs in COPD. *Respir. Med.* 2007; 101: 1398–1405.
42. Cramer J.A., Bradley-Kennedy C., Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2007; 14: 25–29.
43. Beeh K.M., Beier J. The short, the long, and the "ultra-long": why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv. Ther.* 2010; 27: 150–159.
44. Taube C., Lehnigk B., Paasch K. et al. Factor analysis of changes in dyspnoea and lung function parameters after bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 216–220.
45. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
46. O'Donnell D.E., Voduc N., Fitzpatrick M., Webb K.A. Effect of salmeterol on the ventilator response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 86–94.
47. Anzueto A., Tashkin D., Menjoge S., Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18: 75–81.
48. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P. et al. Dutch / Belgian Tiotropium Study Group. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
49. Gauhar U., Dransfield M., Cooper J.A. Sequential comparison of tiotropium to high-dose ipratropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a practice setting. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2009; 4: 391–395.
50. Niewoehner D.E., Rice K., Cote C. et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 317–326.
51. Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest.* 2002; 122: 47–55.
52. Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax.* 2003; 58: 399–404.
53. Briggs D.D. Jr, Covelli H., Lapidus R. et al. Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18: 397–404.
54. Rodrigo G.J., Nannini L.J., Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest.* 2008; 133: 1079–1087.
55. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. for UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
56. Anzueto A., Miravittles M. Efficacy of tiotropium in the prevention of exacerbations of COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3: 103–111.
57. Celli B., Decramer M., Kesten S. et al. Mortality in the 4-year of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 15: 948–955.
58. Gershon A.S., Wang L., To T. et al. Survival with tiotropium compared to long-acting beta-2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2008; 4: 229–234.

БУДЬ НА ШАГ ВПЕРЕДИ АСТМЫ!



Для дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с бронхиальной астмой с сохраняющимися симптомами на фоне приема по крайней мере ИГКС*†

Спирива® Респимат®: теперь и для лечения астмы!



*Краткая информация по применению

Рег. номер: ЛП-000890. **Торговое название:** СПИРИВА® Респимат®. **Международное название:** титропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит активное вещество: титропий – 2,5 мкг (соответственно, титропия бромид моногидрат – 3,1235 мкг). **Показания:** для поддерживающего лечения пациентов с ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких; поддерживающей терапии при сохраняющейся одышке; улучшения качества жизни, нарушенного вследствие ХОБЛ, и снижения частоты обострений; в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с бронхиальной астмой, с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема по крайней мере ингаляционных кортикостероидов; для уменьшения симптомов бронхиальной астмы, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений. **С осторожностью:** закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. **Противопоказания:** препарат СПИРИВА® Респимат® противопоказан больным, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к атропины или его производным, например ипратропия бромиду, оксипропия бромиду, или к любому компоненту этих препаратов. Препарат СПИРИВА® Респимат® не рекомендуется к применению у детей до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности). **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляционные дозы спрея из ингалятора Респимат® (5 мкг/доза) один раз в день, в одно и то же время. При лечении бронхиальной астмы полный терапевтический эффект наступает через несколько дней. **Побочные действие** (приведены данные о побочных реакциях, наблюдавшихся нечасто (≥0,1% и <1%): головокружение; мерцательная аритмия; тахикардия (включая суправентрикулярную тахикардию), ощущение сердцебиения; кашель, носовое кровотечение, фарингит, дисфония; незначительная проходящая сухость слизистой оболочки глотки*; запор, кандидоз полости рта, дисфагия; сыпь, зуд; дизурия, задержка мочи (чаще у мужчин с наличием предпологаемых факторов). **Срок годности:** 3 года. Для получения более подробной информации обратитесь к инструкции по применению лекарственного препарата СПИРИВА® Респимат®.

*** Данная побочная реакция наблюдалась часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$).

† Ингаляционные глюкокортикостероиды

ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingenelheim.ru
На правах рекламы



RU/SPI-141385

59. Burgel P.-R., Paillasseur J.-L., Dusser D. et al. Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality. *Respir. Res.* 2014; 15 (64): 1–10.
60. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta-2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23: 257–267.
61. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. A 85-day multicenter trial. *Chest.* 1994; 105: 1411–1419.
62. van Nord J.A., de Munck D.R., Bantje T.A. et al. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 878–885.
63. Cazzola M., Tashkin D.P. Combination of formoterol and tiotropium in the treatment of COPD: effects on lung function. *COPD.* 2009; 6: 404–415.
64. van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21: 101–108.
65. Mahler D.A., D'Urzo A., Bateman E.D. et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomized, double-blind comparison. *Thorax.* 2012; 67: 781–788.
66. Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. Muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2014; 15: 961–977.
67. Aalbers R., Maleki-Yazdi M.R., Hamilton A. et al. Dose-finding study for tiotropium and olodaterol when administration in combination via Resimat inhaler in patients with COPD [abstract]. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 525–526s.
68. Johnson M. Corticosteroids: potential beta2-agonist and anticholinergic interactions in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 320–325; discussion 340–341.
69. Singh D., Brooks J., Hagan G. et al. Superiority of "triple" therapy with salmeterol / fluticasone propionate and tiotropium bromide versus in individual components in moderate to severe COPD. *Thorax.* 2008; 63: 592–598.
70. Perng D.W., Wu C.C., Su K.C. et al. Additive benefits of tiotropium in COPD patients treated with long-acting beta agonists and corticosteroids. *Respirology.* 2006; 11: 598–602.
71. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Canadian Thoracic Society / Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.
72. Lee T.A., Wilke C., Joo M. et al. Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 1403–1410.
73. Rodrigo G.J., Plaza V., Casto-Rodriguez J.A. Comparison of three combined pharmacological approaches with tiotropium monotherapy in stable moderate to severe COPD: a systematic review. *Ulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25: 40–47.
74. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomized clinical trials. *Lancet.* 2009; 374: 695–703.
75. Sun S.X., Marynchenko M., Banerjee R. et al. Cost-effectiveness analysis of roflumilast / tiotropium therapy versus tiotropium monotherapy for treating severe-to-very severe COPD. *J. Med. Econ.* 2011; 14: 805–815.
76. Michele T.M., Pinheiro S., Iyasu S. The safety of tiotropium – the FDA's conclusions. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1097–1099.
77. Singh S., Loke Y.K., Enright P.L. et al. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. Med. J.* 2011; 342: d3215.1–9.
78. Verhamme K., Afonso A., Romio S. et al. Use of tiotropium Respimat SMI versus tiotropium HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 606–615.
79. Jenkins C.R., Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality. *Thorax.* 2013; 68: 5–7.
80. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1491–1501.
81. Barnes N.C., Jones P.W., Davis K.J. Safety of tiotropium through the Handihaler: why did meta-analyses and database studies appear to give a false alarm? *Thorax.* 2014; 69: 598–599.
82. Yohanes A.M., Connolly M., Hanania N.A. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives. *Intern. J. COPD.* 2013; 8: 117–125.
83. Dusser D., Bravo M.L., Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 547–555.
84. Powrie D.J., Wilkinson T.M., Donaldson G.C. et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 472–478.
85. Tonnel A.B., Perez T., Grosbois J.M. et al. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD. *Int. J. COPD.* 2008; 3: 301–310.
86. Reid D.J., Carlson A.A. Clinical use of aclidinium in patients with COPD. *Intern. J. COPD.* 2014; 9: 369–379.
87. Donohue J.F., Niewoehner D., Brooks J. et al. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium / vilanterol 125 / 25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir. Res.* 2014; 15: 78–86.
88. Kerwin E.M., D'Urzo A.D., Gelb A.F. et al. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD.* 2012; 9: 90–101.
89. Jones P.W., Singh D., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 830–836.
90. D'Urzo A.D., Ferguson G.T., van Noord J.A. et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir. Res.* 2011; 12: 156–163.

Поступила 18.12.14

УДК 616.24-036.12-085.217.34

Received December 18, 2014

UDC 616.24-036.12-085.217.34

Информация об авторе

Синопальников Александр Игоревич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России; тел.: (495) 263-53-72; e-mail: aisyn@list.ru

Author information

Sinopal'nikov Aleksandr Igorevich, MD, Professor, Head of Chair of Pulmonology, State Budget Educational Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 263-53-72; e-mail: aisyn@list.ru

Режим единого ингалятора в ступенчатой терапии бронхиальной астмы: изменения GINA 2014

Н.М.Ненашева

ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1

Резюме

Рассматриваются некоторые основные изменения в Глобальной инициативе по бронхиальной астме (БА) (*Global Initiative for Asthma* – GINA, 2014), касающиеся определения, фенотипов и ступенчатой терапии БА. Обсуждается обоснование применения режима единого ингалятора с помощью препарата будесонид / формотерол в ступенчатой терапии БА, являющегося, наряду с применением ингаляционных кортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия в качестве поддерживающей терапии + β_2 -агонисты короткого действия по потребности, предпочтительным выбором при контролирующей терапии БА у взрослых и подростков на ступенях лечения 3–4 (GINA).

Ключевые слова: бронхиальная астма, GINA (2014), режим единого ингалятора, будесонид / формотерол.

Single inhaler strategy in stepwise therapy of bronchial asthma: GINA 2014 update

N.M.Nenasheva

State Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia, 2 / 1, Barrikadnaya ul., Moscow, 123995, Russia

Summary

Major advances of GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2014 pertinent to definition, phenotypes and stepwise approach for adjusting treatment of asthma have been viewed in the article. The attention was focused on combinations of low-dose inhaled steroid (ICS) / formoterol (FOR) both as maintenance and reliever therapy (single inhaler strategy) or ICS / long-acting β_2 -agonist (LABA) as maintenance therapy plus short-acting β_2 -agonist (SABA) as-needed that are preferred options for treatment steps 3–4 in adults and adolescents. GINA experts emphasize that the single inhaler strategy is the treatment of choice for asthma patients with steps 3–4 experienced ≥ 1 exacerbation during the previous year. Administration of budesonide (BUD) / FOR as a single inhaler is recommended for patients > 18 years old with insufficient asthma control and frequent need in SABA. BUD / FOR as a single maintenance and reliever inhaler could reduce frequency of severe asthma exacerbations requiring hospitalizations and use of systemic steroids, improve asthma symptoms and lung function when compared to other treatment regimens. Preventive effects of BUD / FOR combination are provided by anti-inflammatory effect which is timely amplified by additional inhalations of the drug.

Key words: bronchial asthma, GINA 2014, single inhaler strategy, budesonide / formoterol.

GINA (2014): определение и фенотипы бронхиальной астмы (БА)

Глобальная инициатива по БА (*Global Initiative for Asthma* – GINA) – основной международный документ по БА, служащий для развития взаимодействия между врачами, лечебными учреждениями и официальными инстанциями с целью распространения информации о подходах к диагностике и лечению БА, а также для внедрения результатов научных исследований в стандарты лечения БА. Начиная с 2002 г., доклад рабочей группы GINA (Ассамблеи GINA) ежегодно пересматривается и публикуется на сайте www.ginasthma.org [1]. Многие национальные рекомендации по диагностике и лечению БА, в т. ч. Российского респираторного общества, базируются на принципах GINA [2]. В новой версии GINA (2014) содержатся значимые изменения и существенные дополнения, которые касаются:

- определения заболевания;
- подтверждения диагноза БА, в т. ч. у пациентов, уже получающих лечение;

- практических инструментов оценки контроля над симптомами и факторами риска неблагоприятных исходов БА;
- комплексного подхода к терапии БА, при котором признается основная роль ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и обеспечивается индивидуализированная терапия с учетом характеристик пациента, факторов риска, предпочтений больного и практических аспектов;
- акцента максимальной пользы, которая может быть получена при использовании доступных лекарственных препаратов при правильной технике их применения и адекватной приверженности больного лечению, что позволяет избежать увеличения объема (*step-up*) терапии;
- континуума ведения пациента с ухудшением БА, начиная от самоведения с использованием письменного плана действий при БА, до первичной медицинской или скорой помощи при необходимости. Кроме того, в GINA (2014) включены 2 новые главы: глава 5, посвященная диагнозам БА, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и синдрому сочетания или перекреста БА

и ХОБЛ (*asthma-COPD overlap-syndrome*, ACOS); глава 6, посвященная диагностике и лечению БА у детей не старше 5 лет.

Обновленное определение заболевания заключается в следующем: БА является гетерогенным заболеванием, обычно характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей. Оно определяется историей респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Этим определением, принятым на основании консенсуса экспертов, подчеркивается гетерогенность БА в отношении различных фенотипов заболевания. Впервые в GINA приводятся фенотипы БА, которые довольно легко могут быть идентифицированы:

- *аллергическая БА*: наиболее легко распознаваемый фенотип, который часто начинается в детстве, связан с наличием аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия) в анамнезе или у родственников. При исследовании индуцированной мокроты до лечения у пациентов с этим фенотипом БА часто выявляется эозинофильное воспаление дыхательных путей. У пациентов с фенотипом аллергической БА обычно отмечается хороший ответ на терапию ИГКС;
- *неаллергическая БА*: у некоторых взрослых БА не связана с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть нейтрофильным, эозинофильным или малогранулоцитарным. У этих пациентов часто отмечается не очень хороший ответ на ИГКС;
- *БА с поздним дебютом*: у некоторых больных, особенно женщин, БА впервые возникает уже во взрослом возрасте. У этих больных чаще отсутствует аллергия, требуются более высокие дозы ИГКС или отмечается относительная рефрактерность к терапии ГКС;
- *БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей*: у некоторых пациентов с длительным анамнезом БА отмечается фиксированная обструкция дыхательных путей, которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки;
- *БА у больных с ожирением*: у пациентов с ожирением и БА отмечаются выраженные респираторные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление.

Выделение этих фенотипов БА значимо, прежде всего, для подбора эффективной фармакотерапии БА. Как известно, ИГКС являются самыми эффективными фармакологическими препаратами для длительного контроля над БА и показаны для лечения персистирующих симптомов БА у всех пациентов. Однако в исследовании по изучению прогнозирования ответа на ИГКС (PRICE), в котором было показано, что краткосрочный ответ на ИГКС определяет долгосрочную эффективность, у 40 % больных

ответа на ИГКС не установлено [3]. Наибольший эффект от лечения ИГКС отмечается у лиц с эозинофильной БА [4]. Формирование не эозинофильного, а, скорее, нейтрофильного воспаления при БА обуславливается курением [5] и сопутствующим ожирением [6, 7]. Показан нейтрофильный тип воспаления у женщин с поздней менопаузальной БА [8]. У этих пациентов, равно как и у больных БА с фиксированной, малообратимой обструкцией дыхательных путей, вряд ли будет отмечен оптимальный ответ на монотерапию ИГКС, им целесообразно назначение комбинированных препаратов: ИГКС + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) или в качестве альтернативы – ИГКС + антилейкотриеновые препараты (АЛП). При терапии ИГКС и ДДБА отмечаются спарринговые эффекты, способствующие эффективному редуцированию воспаления в дыхательных путях, снижению бронхиальной гиперреактивности и, возможно, ремоделированию бронхиальной стенки, уменьшению симптомов и потребности в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), увеличению функции легких, сокращению числа обострений и риска летального исхода от БА [9]. В результате комбинации ИГКС + ДДБА достигается контроль над БА у многих больных при меньшей дозе ИГКС, улучшаются качество жизни и приверженность лечению [10, 11].

Ступенчатая терапия БА согласно GINA (2014)

Целью терапии является достижение контроля над БА, причем важна оценка контроля не только над симптомами, но и над рисками неблагоприятных исходов БА. Для правильного выбора лечения экспертами GINA (2014) рекомендуется классификация контроля над симптомами и оценка рисков обострений, развития фиксированной обструкции бронхов и побочных эффектов лекарственной терапии (табл. 1).

Лекарственные препараты для лечения БА делятся на следующие 3 категории:

- препараты для контроля над симптомами: применяются для регулярного поддерживающего лечения. При их применении уменьшается воспаление дыхательных путей, контролируются симптомы и редуцируются будущие риски обострений и снижения функции легких;
- препараты, при помощи которых купируются симптомы ("скорая помощь"): ими обеспечиваются все пациенты с БА для применения по необходимости, при возникновении симптомов затрудненного дыхания, включая периоды ухудшения и обострения БА. Их применение также рекомендуется для профилактического использования перед физической нагрузкой. Уменьшение потребности в этих препаратах (в идеале – полное ее отсутствие), является важной целью и мерой успеха лечения БА;
- дополнительная терапия для пациентов с тяжелой БА: эти препараты могут применяться при наличии персистирующих симптомов и / или

Таблица 1
Оценка контроля над БА у взрослых, подростков и детей (адаптировано из GINA 2014, Box 2–2)
Table 1
Assessment of asthma control in adults, adolescents and children according to GINA (adopted from GINA 2014, Box 2–2)

А. Контроль над симптомами БА				
За последние 4 нед. у пациента отмечались:		Уровень контроля над БА		
		хорошо контролируемая	частично контролируемая	неконтролируемая
дневные симптомы чаще 2 раз в неделю	да ☐	Ничего из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
	нет ☐			
ночные пробуждения из-за БА	да ☐			
	нет ☐			
потребность в препарате для купирования симптомов чаще 2 раз в неделю	да ☐			
	нет ☐			
любое ограничение активности из-за БА	да ☐			
	нет ☐			

В. Факторы риска для неблагоприятных исходов	
Оценка факторов риска с момента постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями	
Измерение ОФВ ₁ в начале терапии, спустя 3–6 мес. лечения препаратами для длительного контроля с целью определения лучшей персональной легочной функции пациента, затем периодически – для продолжения оценки риска	
Потенциально модифицируемые независимые факторы риска обострений БА:	Наличие ≥ 1 из этих факторов повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются
неконтролируемые симптомы	
чрезмерное использование КДБА (> 1 ингалятора 200 доз в месяц)	
неадекватная терапия ИГКС (ИГКС не назначались; плохая приверженность; неправильная техника ингаляции)	
низкий ОФВ ₁ , особенно при < 60 % _{долг.}	
существенные психологические или социально-экономические проблемы	
контакт с триггерами (курение, аллергены)	
коморбидные состояния (ожирение, риносинуситы, подтвержденная пищевая аллергия)	
эозинофилия мокроты или крови	
беременность	
Другие важные независимые факторы риска обострений:	
интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА	
≥ 1 тяжелого обострения за последние 12 мес.	
Факторы риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей	
Отсутствие или недостаточная ИГКС-терапия	
Экспозиция табачного дыма, вредных химических, профессиональных агентов	
Низкий исходный ОФВ ₁ , хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия мокроты или крови	
Факторы риска развития НЭ при приеме лекарственных препаратов:	
системные: частое применение системных ГКС; длительное применение высоких доз или сильнодействующих ИГКС, а также Р ₄₅₀ -ингибиторов	
локальные: высокие дозы или сильнодействующие ИГКС, плохая техника ингаляции	

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; НЭ – нежелательные эффекты.

обострения, несмотря на лечение высокими дозами препаратов для контроля над симптомами (обычно высокие дозы ИГКС и ДДБА) и терапию модифицируемых факторов риска.

В табл. 2 представлена рекомендованная GINA (2014) ступенчатая терапия БА, которая в основном осталась прежней, но в нее внесены некоторые дополнения, касающиеся возможности применения низких доз ИГКС уже на ступени 1, а также использования комбинации ИГКС / формотерол (ФОРМ) в качестве препарата для купирования симптомов, т. е. возможность применения режима единого ингалятора на ступенях 3–5 терапии. Регулярная терапия низкими дозами ИГКС в дополнение к КДБА по потребности на ступени 1 рассматривается для пациентов с риском обострений (категория доказательности В).

Режим единого ингалятора в ступенчатой терапии БА по GINA (2014)

Предпочтительным выбором контролирующей терапии БА у взрослых и подростков на ступени 3–5 (см. табл. 2) является комбинация ИГКС / ДДБА в качестве поддерживающей терапии + КДБА по потребности или комбинация низких доз ИГКС / ФОРМ (БУД или беклометазон) в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов по потребности, т. е. применение режима единого ингалятора. Причем на ступени 4 приоритетно применение низких доз ИГКС / ФОРМ в качестве поддерживающей терапии и по потребности.

Экспертами GINA отмечается, что режим единого ингалятора с помощью ИГКС / ФОРМ является первостепенным выбором у пациентов, которым

требуется лечение БА, соответствующее ступени 3–4 и имеющих в анамнезе ≥ 1 обострения за последний год (категория доказательности А) [1].

Препарат Симбикорт® Турбухалер (БУД / ФОРМ) в режиме единого ингалятора зарегистрирован в Российской Федерации в декабре 2006 г. Имеется обширный опыт применения данного препарата в реальной клинической практике в режиме единого ингалятора для базисной терапии и купирования симптомов.

Режим единого ингалятора, или SMART (*Symbicort Maintenance and Reliever Therapy*) заключается в применении БУД / ФОРМ (Симбикорт®) в дозе 80 / 4,5 мкг или 160 / 4,5 мкг утром и вечером + по потребности. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. В случае дальнейшего нарастания симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но ≤ 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения > 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до ≤ 12 в сутки на непродолжительное время. У пациентов, применяющих > 8 ингаляций в сутки, рекомендуется пересмотр терапии. Симбикорт® Турбухалер 80 / 4,5 мкг / доза и 160 / 4,5 мкг / доза в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам в возрасте до 18 лет [12]. Применение препарата Симбикорт® в режиме единого ингалятора показано пациентам старше 18 лет с недостаточ-

ным контролем над БА и необходимостью в частом применении КДБА.

Профилактика обострений БА с помощью режима единого ингалятора БУД / ФОРМ (Симбикорт®)

БА — заболевание, характеризующееся вариабельным проявлением клинических симптомов; обострение может развиваться у любого пациента, независимо от тяжести БА, хотя, безусловно, при тяжелой БА обострения развиваются значимо чаще, чем при легкой и среднетяжелой БА [13]. Частые обострения у больных БА связаны с более выраженным снижением функции легких, а тяжелые обострения, кроме того, — также с риском смертельного исхода [14, 15].

В исследовании *T.R.Bai et al.* [14] на протяжении 11 лет оценивалась функция легких и частота обострений у взрослых больных ($n = 93$) среднетяжелой и тяжелой БА. По результатам исследования, у больных с частыми обострениями БА отмечалась более низкая функция легких и ускоренное снижение ОФВ₁ в среднем за 1 год (30,2 мл) по сравнению с пациентами с редкими обострениями БА (16,9 мл). Персистирующие неконтролируемые симптомы БА связаны с риском развития тяжелого обострения БА, а значимым предиктором тяжелого обострения является уже перенесенное обострение в предыдущий год, потребовавшее применения оральных ГКС или госпитализации, или обращения за неотложной помощью, а также низкий показатель отношения

Таблица 2
Ступенчатый подход к контролю над симптомами и минимизации будущих рисков БА
(адаптировано из GINA, 2014, Box 3–5)

Table 2
Stepwise approach to control of symptoms and minimizing the future risk (adopted from GINA 2014, Box 3–5)

Предпочтительный выбор контролирующей терапии	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
	Низкие дозы иГКС		Низкие дозы иГКС / ДДБА*	Средние / высокие дозы иГКС / ДДБА	Назначить добавочную терапию, например анти-IgE
Другие варианты контролирующей терапии	Рассмотреть дозы иГКС	Антагонисты АЛП	Средние / высокие дозы иГКС	Высокие дозы иГКС + АЛП или + теофиллин*	Добавить низкие дозы оральных ГКС
		Низкие дозы теофиллина*	Низкие дозы иГКС + АЛП или + теофиллин*		
Купирование симптомов	КДБА по потребности		КДБА по потребности или низкие дозы иГКС / ФОРМ**		
Не забудьте:					
• обучить пациента и обеспечить информацией (индивидуальный план действий при БА, самоконтроль, регулярный осмотр)					
• провести лечение сопутствующих заболеваний и факторов риска (курение, ожирение, депрессия)					
• посоветовать нефармакологические методы лечения и стратегии (физическая активность, снижение массы тела, меры по избеганию контактов с аллергенами и триггерами)					
• рассмотреть переход на ступень вверх (<i>step-up</i>), если не контролируются симптомы и есть риски обострений и других неблагоприятных исходов, но вначале – проверить правильность диагноза, технику ингаляции и комплаентность пациента					
• рассмотреть переход на ступень вниз (<i>step-down</i>), если симптомы контролируются на протяжении 3 мес. + низкий риск обострений					
Прекращение лечения иГКС не рекомендуется					

Примечание: * – для детей 6–11 лет теофиллин не рекомендуется и предпочтительным выбором контролирующей терапии на ступени 3 являются средние дозы иГКС; ** – низкие дозы иГКС / ФОРМ в качестве препарата, купирующего симптомы для пациентов, которым предписаны низкие дозы будесонида (БУД) / ФОРМ или низкие дозы беклометазона / ФОРМ в качестве единого лечения (поддерживающего / контролирующего и облегчающего / купирующего симптомы).

Notes: * theophylline is not recommended for children 6–11 years old; the preferred maintenance treatment step 3 is average-dose ICS; ** low doses of ICS / formoterol as-needed in patients to whom low-dose budesonide / formoterol or low-dose beclomethasone / formoterol was administered as single treatment for maintenance / control and reliever symptoms.

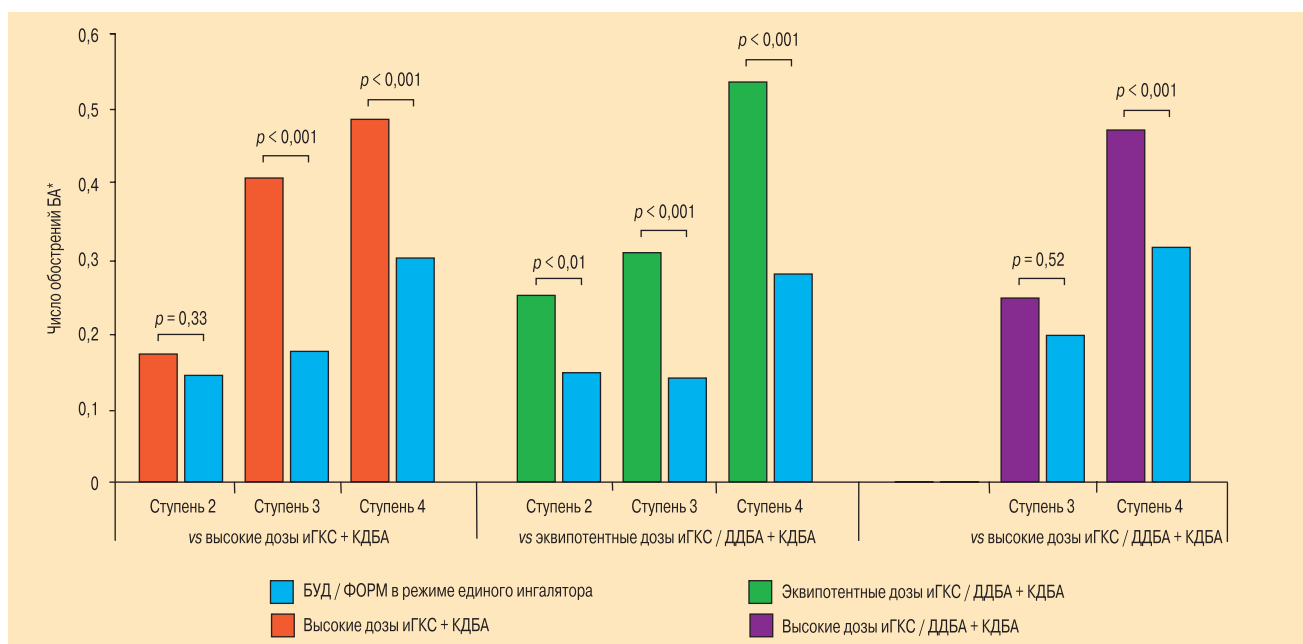


Рис. 1. При применении БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора снижается частота обострений БА по сравнению с традиционными режимами фармакотерапии на всех ступенях терапии БА по GINA [19]

Примечание: * — на 1 пациента в год.

Fig. 1. Administration of budesonide / formoterol as a single inhaler reduced asthma exacerbation rate in comparison to standard pharmacotherapy in all treatment steps according to GINA [19]

ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких, высокая бронхиальная гиперреактивность и эозинофилия крови и мокроты [15].

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях продемонстрировано снижение частоты обострений у пациентов с персистирующей БА в результате терапии различными комбинациями ИГКС / ДДБА [10], но при применении БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора проявляется максимальный эффект в отношении профилактики обострений БА. Эта стратегия изучалась в нескольких обширных сравнительных рандомизированных клинических исследованиях. Показано, что в случае применения БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора снижается частота тяжелых обострений БА, требующих госпитализации и назначения системных ГКС, уменьшаются симптомы БА и улучшается функция легких при сравнении с терапией 4-кратной дозой БУД или применением БУД / ФОРМ для поддерживающей терапии и КДБА для купирования симптомов [16–18]. Этот эффект наблюдался у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, не контролируемой средними дозами ИГКС или их комбинацией с ДДБА, имеющих к тому же в анамнезе тяжелые обострения БА.

В ретроспективном анализе 5 больших рандомизированных клинических исследований ($n > 12\,000$) сравнительной эффективности БУД / ФОРМ, применяемого в режиме единого ингалятора, по сравнению с различными режимами традиционной терапии показаны преимущества данной стратегии на всех ступенях терапии (GINA) в отношении снижения числа тяжелых обострений БА (рис. 1) [19].

Самой частой причиной обострений БА у взрослых и детей являются вирусные респираторные ин-

фекции, часто приводящие к потере контроля над БА и развитию обострения даже у пациентов с хорошо контролируемой БА. Снижение риска их развития было показано на фоне терапии ИГКС / ДДБА по сравнению с монотерапией ИГКС [20], что свидетельствует о выраженном противовоспалительном эффекте комбинированных препаратов.

В ретроспективном аналитическом исследовании изучалась связь респираторных инфекций (простудных заболеваний) и тяжелых обострений БА у больных ($n = 12\,507$), участвовавших в 5 крупных рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях, в ходе которых оценивалась стратегия применения БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора в сравнении с другими режимами терапии (ИГКС / ДДБА в фиксированных тех же или более высоких дозах + КДБА или ФОРМ по потребности) [21]. Тяжелыми обострениями БА считались обострения, потребовавшие назначения системных ГКС на ≥ 3 дня и / или госпитализации, или обращения за неотложной помощью. Обострением БА, связанным с острой респираторной инфекцией (ОРИ), считалось обострение, развившееся в течение 14 дней с момента начала простудного заболевания. Как и ожидалось, в результате анализа показано, что частота ОРИ не различалась у пациентов, получавших разные режимы терапии ИГКС / ДДБА (20–22 % за 1 год наблюдения). Увеличение частоты ОРИ отмечалось в осенне-зимний период, средняя продолжительность составляла 7 дней. Частота тяжелых обострений БА была значимо ниже среди пациентов, получавших БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора по сравнению с другими стратегиями (9–13 и 12–22 % соответственно). В период ОРИ также установлено преимущество БУД / ФОРМ в режиме

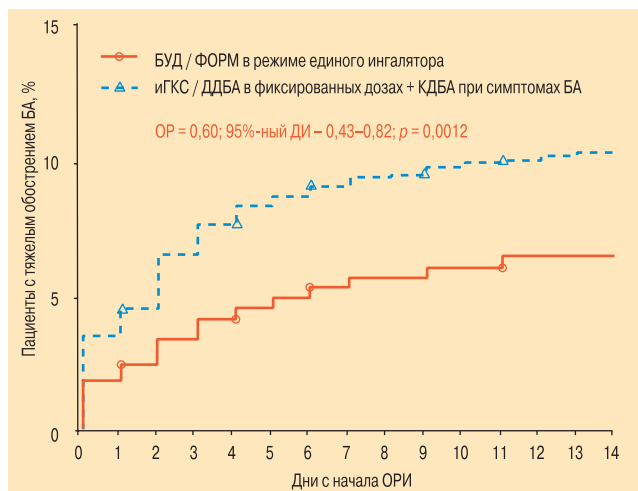


Рис. 2. При применении БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора снижается частота обострений БА, связанных с ОРИ [21]
Примечание: ОР — отношение рисков.
Fig. 2. Administration of BUD / FOR as a single inhaler reduced frequency of asthma exacerbations related to acute respiratory infections (HR is hazard ratio) [21]

единого ингалятора в отношении снижения риска обострений БА на 36 % по сравнению с режимом поддерживающей терапии фиксированными дозами иГКС / ДДБА + КДБА по потребности (рис. 2). Максимальная разница в частоте тяжелых обострений БА, связанных с ОРИ, была выявлена между режимами единого ингалятора БУД / ФОРМ (снижение обострений на 52 %) и эквивалентных фиксированных доз иГКС / ДДБА + КДБА по потребности, что может указывать на значимость своевременного увеличения противовоспалительной терапии БА с помощью дополнительных доз иГКС в сочетании с ДДБА в отношении профилактики развития обострения БА.

В 2 кохрейновских обзорах (2013), включавших в анализ 13 и 4 клинических исследования сравнительной эффективности режима единого ингалятора с помощью БУД / ФОРМ и традиционных режимов фармакотерапии БА, показано явное преимущество режима SMART в отношении снижения риска развития тяжелых, требующих применения системных ГКС, обострений БА [22, 23].

Таким образом, у пациентов из группы риска по развитию обострений БА при использовании

иГКС / ФОРМ (БУД / ФОРМ, Симбикорт®) в качестве единого ингалятора значительно редуцируются обострения и обеспечивается такой же уровень контроля над БА на относительно низких дозах иГКС по сравнению с фиксированными дозами иГКС / ДДБА в качестве поддерживающей терапии + КДБА по потребности или по сравнению с высокими дозами иГКС + КДБА по потребности (категория доказательности А) [1].

Механизм действия режима единого ингалятора БУД / ФОРМ (Симбикорт®) при БА

При вариабельном течении БА требуется быстрое реагирование на появление симптомов, которые в большинстве случаев купируются КДБА. В случае назначения препарата Симбикорт® в режиме единого ингалятора для купирования симптомов применяется дополнительная ингаляция БУД / ФОРМ, что возможно благодаря быстрому наступлению бронхолитического эффекта ФОРМ (в течение 1–3 мин). Кроме того, ФОРМ характеризуется дозозависимым бронхолитическим действием, в отличие от сальметерола. ФОРМ, как и другие ДДБА, помимо расслабления гладкомышечной мускулатуры бронхов, обладает и небольшим противовоспалительным эффектом, проявляющимся в подавлении высвобождения медиаторов из тучных клеток, снижении экссудации плазмы и торможении нейтрофильного воспаления [24]. Обоснованием стратегии единого ингалятора, помимо эффектов ФОРМ, является и дополнительный противовоспалительный эффект БУД (рис. 3), ингалируемого одновременно с ФОРМ для купирования симптомов, что, как и ожидалось, проявится в дополнительном клиническом эффекте в отношении снижения частоты развития обострений БА. Быстрое противовоспалительное действие иГКС было продемонстрировано при использовании 1 высокой дозы БУД (2 400 мкг). В данном случае уже через 6 ч после ингаляции значительно снизились уровень эозинофилов в мокроте и бронхиальная гиперреактивность в тесте с гипертоническим раствором у больных БА легкой степени [25]. Сейчас уже хорошо известен синергизм иГКС и ДДБА на клеточном уровне при воздействии на рецепторы [9, 24].

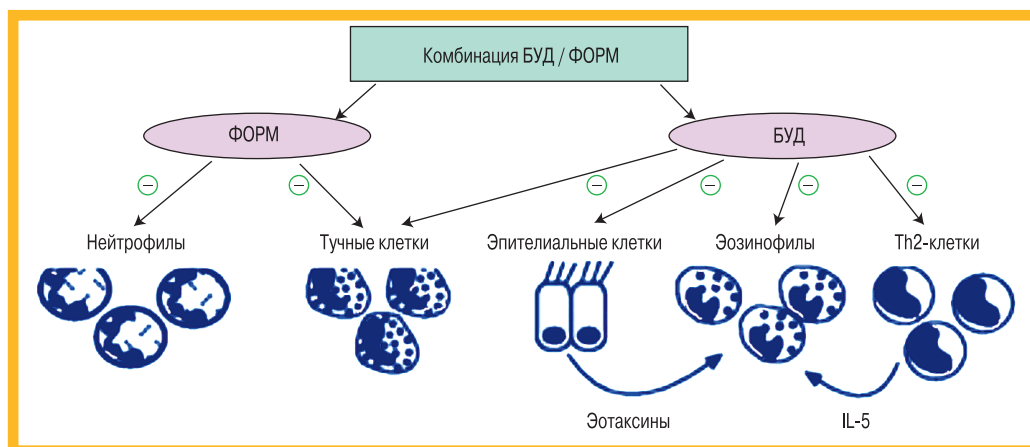


Рис. 3. Противовоспалительный эффект БУД / ФОРМ (по P.J.Barnes) [24]
Fig. 3. Antiinflammatory effect of BUD / FOR according to P.J.Barnes [24]

Путем увеличения внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата и, как следствие, активации протеинкиназы, при воздействии β_2 -агонистов увеличивается ядерная транслокация глюкокортикоидных рецепторов и непрямым путем оказывается влияние на них через активацию митогенактивированной протеинкиназы. При воздействии ДДБА активируются неактивные глюкокортикоидные рецепторы, которые становятся более чувствительными для стероидзависимой активации. В свою очередь, иГКС повышают экспрессию гена β_2 -адренорецептора, тем самым активируя синтез этих рецепторов и увеличивая их экспрессию на клеточной мембране. Помимо этого, иГКС препятствуют десенситизации β_2 -адренорецепторов. В нескольких исследованиях продемонстрирован противовоспалительный эффект комбинации БУД / ФОРМ, который значительно превышает таковой при монотерапии БУД. При воздействии БУД / ФОРМ значительно редуцируется индуцированная специфическим аллергеном эозинофилия мокроты, ранняя и поздняя астматические реакции, предотвращается бронхиальная гиперреактивность и увеличивается число миофибробластов в подслизистом слое бронхов с одновременным уменьшением площади гладких мышц в ответ на провокацию аллергена [26].

При увеличении дозы иГКС одновременно с дополнительными ингаляциями ДДБА в период появления первых признаков обострения БА (нарастание симптомов), который продолжается обычно 5–7 дней, возможно предотвращение дальнейшего развития обострения (рис. 4) [27] при условии, что пациент ощущает и адекватно оценивает данные симптомы. Установлена зависимость эффекта БУД от дозы и частоты применения во время периодов нестабильного течения БА [28]. При увеличении не только дозы (400–1 600 мкг), но и кратности применения БУД (2–4 раза в день в одной и той же суточной дозе) более выраженно улучшалась функция легких и снижалось эозинофильное воспаление. Данный факт, вероятно, также принимает участие в механизме защитного эффекта режима SMART в отношении обострений БА [28].

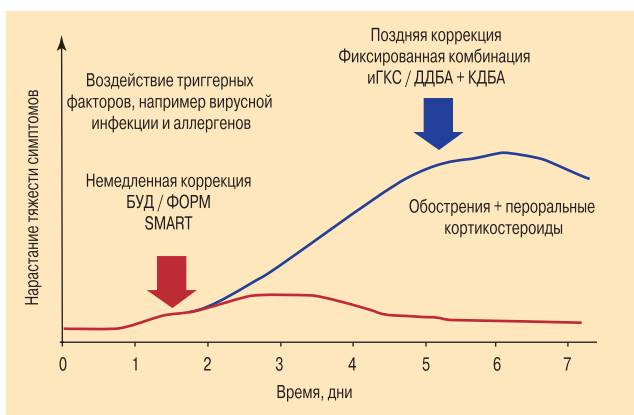


Рис. 4. Возможные исходы при использовании различных режимов терапии БА при ухудшении симптомов заболевания [23]
Fig. 4. Possible outcomes in different treatment strategies for asthma worsening [23]

Таким образом, в основе профилактического действия БУД / ФОРМ, применяемого в режиме единого ингалятора, в отношении обострений БА лежит противовоспалительный эффект, своевременно и многократно усиленный дополнительными ингаляциями препарата, что позволяет в большинстве случаев предотвратить развитие обострения БА.

Эффективность режима единого ингалятора в отношении контроля над БА

Долгосрочные цели терапии БА заключаются в следующем:

- достижение хорошего контроля над симптомами БА и поддержание нормального уровня активности;
- минимизация риска будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и НЭ терапии [1, 2].

Как уже обсуждалось, применение БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора по сравнению с традиционными режимами фармакотерапии БА является эффективной стратегией в отношении не только профилактики обострений БА, но и контроля над симптомами.

В исследовании, проведенном с участием больных БА из 12 городов России ($n = 1\,000$), оценивался уровень контроля над БА (клинически и с применением вопросников ACQ-5 и АСТ) в зависимости от тяжести течения заболевания и получаемой терапии [29]. Самые высокие показатели контроля над БА были зарегистрированы в подгруппе больных, получавших БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора (рис. 5), причем шансы установления контроля над БА у этих пациентов оказались значительно выше, чем при использовании любой другой терапии (отношение шансов – ОШ – 1,96 (1,189–36 219); $p = 0,135$) [29].

В недавнем исследовании, проведенном в азиатских странах в условиях реальной клинической практики, показано, что при использовании БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора на протяжении 12 нед. у взрослых ($n = 862$) с неконтролируемой БА (при

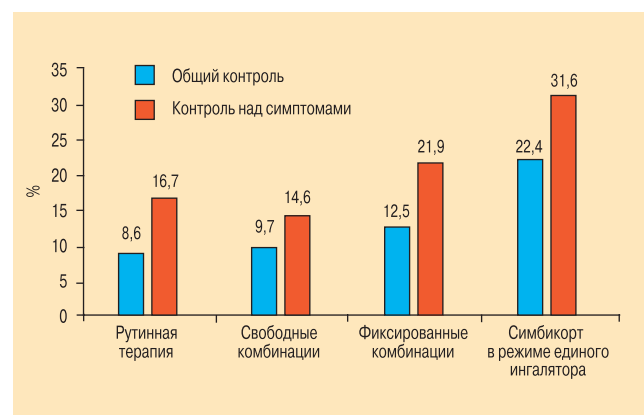


Рис. 5. Доля больных, достигших общего контроля и контроля над симптомами БА на фоне различной базисной терапии [29]
Fig. 5. Proportion of patients achieved the general control and asthma symptom control with different maintenance therapy [29]

различной терапии) значительно улучшился контроль: результат теста ACQ-5 существенно снизился с базального уровня $1,62 \pm 1,00$ на $0,58 \pm 0,93$ балла (95%-ный доверительный интервал — $0,51-0,64$; $p < 0,0001$), повысились уровень ОФВ₁, редукция дневных и ночных симптомов, улучшилось качество жизни [30].

В североамериканском исследовании, в которое были включены взрослые пациенты с неконтролируемой БА ($n = 1\,835$), рандомизированные в 26-недельное лечение БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора в сравнении со стандартными режимами лечения, в соответствии с рекомендациями GINA продемонстрировано, что пропорция пациентов с хорошо контролируемой БА значимо повысилась среди больных, получавших лечение в режиме единого ингалятора по сравнению с традиционными стратегиями (45 % vs 40 %; ОШ — 1,39; $p < 0,01$), несмотря на существенное уменьшение ($p < 0,0001$) у этих пациентов средней суточной дозы иГКС на 31 % [31].

В упоминавшемся анализе 5 больших рандомизированных клинических исследований ($n > 12\,000$) сравнительной эффективности БУД / ФОРМ, применяемого в режиме единого ингалятора по сравнению с различными режимами традиционной терапии, показано, что пропорция больных, достигших контроля на различных ступенях терапии по GINA в результате режима SMART, была такой же или несколько выше, что и в результате лечения иГКС / ДДБА в тех же или более высоких дозах, применяемых в режиме стабильного дозирования с КДБА по потребности [19].

Клинический опыт показывает, что приверженность лечению БА уменьшается с усложнением режима терапии [27]. В частности, применение нескольких ингаляторов, особенно разных, вводят пациентов в заблуждение [32]. Кроме того, многие из них склонны прекратить терапию иГКС при уменьшении симптомов БА, что особенно опасно в случае применения иГКС и ДДБА из отдельных ингаляторов. Фиксированные комбинации иГКС / ДДБА позволяют избежать монотерапии ДДБА, а применение БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора гарантирует применение иГКС даже по потребности, т. е. при любом эпизоде дыхательного дискомфорта, когда пациент пользуется препаратом для купирования симптомов БА.

Таким образом, преимущества стратегии единого ингалятора заключаются в упрощении режима лечения, что, вероятно, способствует более высокой приверженности лечению, а стало быть, и лучшему контролю над БА, который достигается у такой же или чуть выше пропорции больных, но при меньшей дозе иГКС по сравнению с традиционными стратегиями лечения БА.

Безопасность режима единого ингалятора с помощью БУД / ФОРМ (Симбикорт®)

Безопасность БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора проанализирована в 6 двойных слепых рандо-

мизированных клинических исследованиях, проведенных у подростков и взрослых со среднетяжелой и тяжелой БА ($n = 14\,346$) в сравнении с традиционными режимами терапии персистирующей БА (5 584 пациента получали БУД / ФОРМ / SMART, 8 762 — фиксированные дозы БУД / ФОРМ, или флутиказона пропионата / салметерола, или монотерапию иГКС + КДБА по потребности) [33]. Показано, что при использовании БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора не повышается риск смертельного исхода или развития тяжелых НЭ, в т. ч. кардиологических, а, напротив, снижается риск тяжелых НЭ вследствие БА (госпитализация по поводу БА). Применение БУД / ФОРМ для поддерживающей терапии БА и купирования симптомов не сопровождается повышением частоты возможных НЭ, характерных для иГКС или ДДБА, обусловленных дополнительными ингаляциями БУД и ФОРМ (табл. 3) [33]. Как видно из табл. 3, все НЭ возникали очень редко как в группе пациентов, получавших БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора, так и среди больных, получавших иГКС / ДДБА или иГКС + КДБА по потребности.

Примечательно, что среднее число дополнительных ингаляций БУД / ФОРМ, применяемого в режиме SMART, как правило, не превышает 1 в день, а в течение 59 % дней у больных вообще не возникало потребности в дополнительных ингаляциях, что было продемонстрировано в нескольких ключевых исследованиях [16, 34, 35].

При субанализе, проведенном среди больных 50 лет и старше ($n = 4\,347$), показана аналогичная всей популяции пациентов безопасность режима единого ингалятора с помощью БУД / ФОРМ. По результатам этого обширного анализа убедительно продемонстрировано, что применение дополнительных доз ФОРМ совместно с БУД в случае необходимости при ухудшении контроля над БА сопровождается снижением риска НЭ, связанных с БА; не увеличи-

Таблица 3
Частота развития НЭ, возможно, связанных с применением β_2 -агонистов или иГКС, у больных, получавших БУД / ФОРМ в режиме SMART или препараты сравнения [33]

Table 3
Frequency of adverse events probably related to use of β_2 -agonists or ICS in patients treated with BUD / FOR as a single inhaler (SMART strategy) or comparator [33]

НЭ	Пациенты, отметившие, по крайней мере 1 НЭ, n (%)	
	БУД / ФОРМ SMART, n = 5 584	Препараты сравнения, n = 8 762
Дисфония	61 (1,1)	91 (1,0)
Оральный кандидоз	58 (1,0)	96 (0,8)
Тремор	33 (0,6)	67 (0,8)
Сердцебиение	34 (0,6)	37 (0,4)
Пневмония	33 (0,6)	68 (0,8)
Катаракта	3 (0,05)	4 (0,05)
Глаукома	4 (0,07)	3 (0,03)

вается также и риск развития класс-специфических НЭ, связанных с ДДБА и / или иГКС. Этот вывод имеет особое значение, т. к. опровергается гипотеза о потенциальном риске длительного применения ДДБА в отношении развития десенситизации β_2 -адренорецепторов. По крайней мере, при совместном применении с БУД эффективность ФОРМ в отношении купирования острых симптомов БА и предотвращения развития обострений не снижается. Известно, что изолированное применение ДДБА при БА категорически не рекомендуется.

Таким образом, применение БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора является безопасной стратегией лечения БА у подростков и взрослых.

Заключение

Согласно современным международным и национальным рекомендациям, при оценке контроля над БА включаются 2 домена: контроль над симптомами и факторами риска неблагоприятных исходов БА (прежде всего, обострений), определяющих объем фармакотерапии. Основным принципом лечения БА является ступенчатый подход с увеличением объема терапии при отсутствии контроля и / или наличии факторов риска обострений и снижении объема терапии при достижении и сохранении стабильного контроля и отсутствии факторов риска. Режим единого ингалятора с помощью иГКС / ФОРМ (БУД / ФОРМ в России) является предпочтительным выбором у взрослых и подростков с БА на ступенях 3 и 4, наравне с применением фиксированных низких (средних) доз иГКС / ДДБА + КДБА по потребности. При использовании БУД / ФОРМ в режиме единого ингалятора снижается риск развития тяжелых обострений и достигается контроль над БА на относительно низких дозах иГКС. У взрослых и подростков с БА, имеющих ≥ 1 обострения в предшествующий год, применение БУД / ФОРМ в качестве единого ингалятора является более эффективным при уменьшении обострений, чем те же самые дозы иГКС / ДДБА в качестве постоянной поддерживающей терапии фиксированными дозами, или более высокие дозы иГКС.

Литература / References

- GINA 2014. www.ginasthma.org
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2014; 2: 11–32. / Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2014; 2: 11–32 (in Russian).
- Martin R.J., Szefer S.J., King T.S. et al. National Heart, Lung, and Blood Institutes Asthma Clinical Research Center. The Predicting Response to Inhaled Corticosteroid Efficacy (PRICE) trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (1): 73–80.
- Berry M., Morgan A., Shaw D.E. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Thorax*. 2007; 62: 1043–1049.

- Thomson N.C., Chaudhuri R., Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 822–833.
- Holguin F., Bleecker E.R., Busse W.W. et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 1486–1493.
- Berthon B., Macdonald-Wicks L., Gibson P., Wood L. Investigation of the association between dietary intake, disease severity and airway inflammation in asthma. *Respirology*. 2013; 18: 447–454.
- Foschino Barbaro M.P., Costa V.R., Resta O. et al. Menopausal asthma: a new biological phenotype? *Allergy*. 2010; 65: 1306–1312.
- Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (1): 182–191.
- Ducharme F.M., Ni Chroinin M., Greenstone I., Lasser-son T.J. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; Apr. 14; (4): CD005533. DOI: 10.1002/14651858.CD005533.pub2.
- Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт Турбухалер 80 / 4,5 мкг и 160 / 4,5 мкг. Регистрационное удостоверение П № 13167/01. (Изменение № 2 от 21.02.13). / Prescription Drug Leaflet for Symbicort Turbuhaler 80 / 4.5 μ g and 160 / 4.5 μ g. Registration number П № 13167/01 (change N2, 21.02.13) (in Russian).
- Moore W.C., Bleecker E.R., Curran-Everett D. et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 405–413.
- Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 452–456.
- Wu A.C., Tantisira K., Li L. et al. Predictors of symptoms are different from predictors of severe exacerbations from asthma in children. *Chest*. 2011; 140: 100–107.
- O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P. et al. Budesonide / formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 129–136.
- Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368: 744–753.
- Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J. et al. Budesonide / formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol / fluticasone. *Respir. Med.* 2007; 101: 2437–2446.
- Bateman E.D., Harrison T.W., Quirce S. et al. Overall asthma control achieved with budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir. Res.* 2011; 12: 38.
- Prazma C.M., Kral K.M., Gul N. et al. Controller medications and their effects on asthma exacerbations temporally associated with upper respiratory infections. *Respir. Med.* 2010; 104: 780–787.
- Reddel H., Jenkins C., Quirce S. et al. Effect of different asthma treatments on risk of cold-related exacerbations. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 584–593.
- Cates C.J., Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current

- best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD007313.pub3.
23. Kew K.M., Karner C., Mindus S.M., Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Dec 16; 12:CD009019.
 24. Barnes P.J. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (3): 587–595.
 25. Gibson P.G., Saltos N., Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 32–36.
 26. Kelly M., O'Connor T., Leigh R. et al. Effects of budesonide and formoterol on allergen-induced airway responses, inflammation, and airway remodeling in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 349–356.
 27. Ankerst J. Combination inhalers containing inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists: improved clinical efficacy and dosing options in patients with asthma. *J. Asthma.* 2005; 42 (9): 715–724.
 28. Toogood J.H., Baskerville J.C., Jennings B. et al. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982; 70 (4): 288–298.
 29. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология.* 2011; 6: 87–93. / Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Asthma control in Russia: results of the multicenter observational study NIKA. *Pul'monologiya.* 2011; 6: 87–93 (in Russian).
 30. Nanshan Zhong, Jiangtao Lin, Parthiv Mehta et al. Real-life effectiveness of budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy in Asthma Patients Across Asia. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13 (22). DOI: 10.1186/1471-2466-13-22.
 31. Söes-Petersen U., Kava T., Dahle R. et al. Budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best standard treatment in asthma in an attempted 'real life' setting. *Clin. Respir. J.* 2011; 5 (3): 173–182.
 32. van der Palen J., Klein J.J., van Herwaarden C.L.A. et al. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (5): 1034–1037.
 33. Sears M., Radner F. Safety of budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy in asthma trials. *Respir. Med.* 2009; 103: 1960–1968.
 34. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D. et al. Efficacy and safety of budesonide / formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1403–1418.
 35. Rabe K.F., Pizzichini E., Ståhlberg B. et al. Budesonide / formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: A randomised, double-blind trial. *Chest.* 2006; 129: 246–256.

Поступила 22.12.14
УДК 616.248-085.243

Received December 22, 2014
UDC 616.248-085.243

Информация об авторе

Ненашева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Author information

Nenasheva Natal'ya Mikhaylovna, MD, Professor of Chair of Clinical Allergology, State Budget Educational Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

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



Жизнь становится лучше, если правильные вещи вместе



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

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

Регистрационный номер: П N013167/01 (Изменение №2 от 21.02.2013); ЛСР-002623/07 (Изменение №2 от 21.02.2013). 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 4,5 мкг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат. Показания к применению: бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных ГКС и β2-адреностимуляторов короткого действия, в качестве терапии по требованию или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и β2-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 лет при применении Будесонида/Формотерола 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза, детский возраст до 12 лет при применении Будесонида/Формотерола 320/9 мкг/доза. С осторожностью: туберкулез легких (активная и неактивная форма); грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитома, сахарный диабет, неконтролируемая гипокалиемия, идиопатический гипертрофический субартериальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием Формотерола может вызывать удлинение QTc-интервала). Применение во время беременности и кормления грудью: нет клинических данных об использовании Симбикорта® или совместном использовании 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 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 еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 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. Дети до 12 лет: Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза не рекомендован детям до 12 лет ввиду 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-адреностимуляторов 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, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению.

* SMART – Симбикорт® Турбухалер® в режиме единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования приступов БА. 1. Rabe K. F., Pizzichini E. et al., Chest. 2006 Feb; 129(2): 246-256. 2. Balanag V. H. et al. Pulm. Pharmacol. Ther. 2006; 19(2): 139-147. Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза. Регистрационное удостоверение П N013167/01. (Изменение от 17.10.2014).

Дополнительная информация предоставляется по требованию.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс»

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

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

SYM_671 736 011_06/02/2015

AstraZeneca

Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей

Д.С. Фомина^{1,2}, Л.А. Горячкина¹, Ю.Г. Алексеева², Е.Н. Бобрикова³

1 – ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1;

2 – ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52" Департамента здравоохранения Москвы: 123182, Москва, ул. Пехотная, 3;

3 – ГБУЗ "Филиал № 2 Городская поликлиника № 62" Департамента здравоохранения Москвы: 125083, Москва, ул. Юннатов, 12

Резюме

Все большее внимание экспертов уделяется фенотип-обоснованному подходу к лечению пациентов с бронхиальной астмой (БА). Одним из основных клинических фенотипов является сочетание БА и избыточной массы тела, а в некоторых случаях – ожирения. Ряд клинических особенностей этого тандема объясняется результатами молекулярно-генетических исследований. Активный поиск взаимосвязей между фенотипом, генотипом и механизмом развития заболевания позволит разработать эффективный терапевтический алгоритм, наиболее прогностически оправданный у данной подгруппы пациентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, фенотип.

Bronchial asthma and obesity: search for therapeutic models

D.S. Fomina^{1,2}, L.A. Goryachkina¹, Yu. G. Alekseeva², E.N. Bobrikova³

1 – State Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia: 2 / 1, Barrikadnaya ul., Moscow, 123995, Russia;

2 – State Institution "City Clinical Hospital N 52", Moscow Healthcare Department: 3, Pekhotnaya ul., Moscow, 123182, Russia;

3 – State Institution "City Outpatient Hospital N 62, Branch N 2", Moscow Healthcare Department: 12, Yunnatov ul., Moscow, 125083, Russia

Summary

A phenotype-based approach to treatment of bronchial asthma draws the growing attention of experts worldwide. One of asthma phenotypes is comorbidity of asthma and overweight (including obesity). Some features of this phenotype have recently been described in molecular studies. An intensive search of relationships between phenotype, genotype and pathogenic mechanisms of the disease is suggested to be useful for development of effective therapeutic algorithm with the highest predictive value in this cohort of patients.

Key words: bronchial asthma, obesity, phenotype.

Современный взгляд на терапию пациентов с бронхиальной астмой (БА) характеризуется развитием персонализированного подхода и попытками выделить отдельные клинические фенотипы болезни с последующей разработкой индивидуального лечебного плана (GINA, 2014) [1]. В настоящее время ведется активный поиск связей между фенотипом, генотипом, механизмом развития заболевания, сопутствующей патологией и ответом на проводимую терапию. В дальнейшем это позволит разработать алгоритм назначения лекарственных препаратов в зависимости от варианта течения заболевания [2, 3].

У пациентов с неконтролируемым вариантом БА отмечается высокий уровень распространенности сопутствующего ожирения. Значимость этой проблемы хорошо иллюстрируется имеющейся статистикой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение и БА приблизились к рубежам пандемии: в мире насчитывается 300 млн больных БА, а к 2025 г. ожидается увеличение этого числа еще на 100 млн; кроме того, БА ежегодно является причиной преждевременной смерти 250 тыс. пациентов. Избыточная масса тела (МТ) отмечается у ≈ 1 миллиарда взрослого населения планеты, а у 475 млн – ожирение. Согласно статистике Министерства здраво-

охранения Российской Федерации, у 40 % трудоспособного населения России установлена избыточная МТ, данные по БА аналогичны. Распространенность БА среди взрослых с ожирением выше, чем среди лиц без избыточной МТ (соотношение составляет 9 : 5 % соответственно) [4]. Сочетание БА и ожирения тяжелым бременем ложится и на педиатров. Так, > 60 % детей с ожирением после 12 лет страдают БА [5].

В настоящее время неоспоримо доказано, что при ожирении повышается риск развития БА и ухудшается контроль над ней, при этом формируется трудноконтролируемый фенотип с проявлениями дозозависимости или резистентности к ингаляционным глюкокортикостероидам (иГКС) [6]. Взрослые и дети, страдающие БА на фоне ожирения, чаще госпитализируются и дольше пребывают в стационаре, имеют больше дней нетрудоспособности и нуждаются в завышенных объемах лекарственной терапии, чем пациенты с БА и нормальной МТ [7]. При имеющихся вариативности клинической картины, анамнеза, ответа на терапию у детей и взрослых данного клинического фенотипа необходим поиск причин и улучшения тактики терапии этого сочетания.

С клинической точки зрения комбинация БА + ожирение – проблема междисциплинарная, требую-

шая совместных усилий врачей и исследователей разных специальностей.

В ряде последних публикаций установлены клинические особенности сочетания БА + ожирение. В данной статье рассматриваются особенности течения БА на фоне ожирения и возможные терапевтические подходы при терапии данного заболевания согласно результатам только больших рандомизированных исследований с высоким уровнем статистической достоверности, проиллюстрированы предполагаемые эффективные подходы к лечению [8, 9].

За основу данной работы приняты современные и общепринятые нозологические концепции: принцип фенотипирования согласно рекомендациям Европейского респираторного общества (ERS) при БА и классификации ожирения согласно рекомендациям ВОЗ. Для определения степени ожирения с 1990-х годов ВОЗ рекомендуется применение индекса МТ (ИМТ, кг / м²) [10]. В табл. 1 представлена классификация изменений МТ в зависимости от ИМТ.

Взаимовлияние БА и ожирения традиционно объясняется 4 группами факторов: генетическими, механическими, гормональными и воспалительными [12].

В результате анализа больших рандомизированных исследований по генетической предрасположенности к сочетанной патологии БА и ожирения сделан вывод, что имеющиеся генные девиации оказывают плейотропный эффект на оба состояния и влияют на общие патофизиологические механизмы. В исследовании *T.S.Hallstrand et al.* [13] был проведен анализ монозиготных ($n = 1\,001$) и дизиготных ($n = 383$) пар девочек-близнецов. Показано, что 8 % генетического компонента ожирения перекликаются с БА. Этим фактом объясняется гетерогенность проявлений БА в ассоциации с ожирением. Генетический дефект, который встречается в большинстве

случаев описываемого фенотипа, проявляется в дисрегуляции β_2 -адренергических и глюкокортикоидных рецепторов на хромосоме 5q [5].

Механическая концепция формирования БА при ожирении остается малоизученной. При ожирении снижается эластичность грудной клетки, уменьшается ее экскурсия; при высоком стоянии диафрагмы у пациентов с висцеральным типом ожирения уменьшается дыхательный объем легких, а застойные явления по малому кругу кровообращения вызывают вентиляционно-перфузионное несоответствие [14, 15]. Сужение диаметра периферических дыхательных путей основано на уменьшении вытяжения гладкой мускулатуры, а именно — медленной циклической активности актинмиозиновых мостиков миоцитов вместо характерного для них нормального быстрого ритма. Считается, что этот механизм усугубляет бронхообструкцию.

Хроническое латентное системное воспаление при ожирении является одним из "подводных камней" патогенеза ожирения и виновником увеличения частоты встречаемости и распространенности тяжелых форм БА у пациентов с избыточной МТ. Считается, что медиаторы воспаления, выделяемые жировой тканью, могут активировать иммунный ответ в легких, пока хроническое вялотекущее воспаление при ожирении влияет на формирование гиперчувствительности дыхательных путей и склонности их к обструкции. Адипоциты выделяют ряд гормонов, таких как лептин и адипонектин. При ожирении значительно увеличивается выделение лептина в основном из жировых клеток, при помощи которого одновременно регулируется МТ и ряд иммунных и воспалительных процессов. В эксперименте было показано, что увеличенный показатель лептина в сыворотке крови и сниженный уровень адипонектина при ожирении могут оказывать влияние на особенности аллергического воспаления дыхательных путей [4, 16]. Доказано, что лептин участвует в регуляции Т-клеточной пролиферации и способен активировать макрофаги, а также способствовать ангиогенезу [17, 18]. У женщин с БА уровень лептина плазмы значительно выше, чем у здоровых женщин [19]. Структура лептина идентична интерлейкину (IL)-6 из группы цитокинов [20, 21]. При помощи ряда изоформ данных цитокинов запускается альтернативный путь активации нейтрофилов. Помимо своего воздействия на гипоталамические рецепторы (регуляция приема пищи и энергетический баланс), лептин благодаря описанному механизму воздействует на все клетки приобретенного и врожденного иммунитета [22–24].

Таким образом, лептин является активным провоспалительным гормоном, который провоцирует не-ТН2-тип воспаления дыхательных путей. В эксперименте у мышей с БА + ожирение лептин сочетается с высоким уровнем гиперреактивности бронхов, но при снижении его уровня этот синдром подавляется не полностью, т. е. лептин может рассматриваться только как один из факторов гиперреактивности бронхов данного фенотипа [25, 26].

Таблица 1
Классификация изменений МТ
в зависимости от ИМТ

Table 1
Classification of body weight change in relation to BMI

ИМТ, кг / м ²	Классификация МТ
< 18,5	Ниже нормы
18,50–24,99	Норма
25,00–29,99	Выше нормы
30,00–34,99	Ожирение I степени
35,00–39,99	Ожирение II степени
≥ 40,0	Ожирение III степени

Примечание: ИМТ напрямую не определяется масса жировой ткани и не учитываются различия в распределении жира, это информация о состоянии МТ. В случаях выраженного типа висцерального (мужского) ожирения у пациентов с БА при нормальных значениях ИМТ более информативен показатель объема талии (ОТ). Этот показатель считается наиболее точным при определении объема жировой ткани в организме. У детей нормальные показатели МТ зависят от возраста и пола, поэтому у них чаще применяются перцентильные таблицы и диаграммы, данные которых формировались на основании отношения к сложившейся норме возрастной группы специфично от пола и возраста. Значение индекса ИМТ у детей с ожирением превышает 95-й перцентиль [11].

В дополнение к адипоцитам, ключевыми резидентами жировой ткани являются макрофаги и тучные клетки. На сегодня им отводится основная роль в механизме переключения метаболических эффектов ожирения в иммунный ответ. Множеством свободных жирных кислот вместе с цитокинами метаболический гомеостаз смещается к провоспалительному статусу и увеличению пула воспалительных клеток, которые впоследствии формируют определенный функциональный эндотип, т. е. идет тотальная перестройка клеточных медиаторов иммунитета и сигнальных молекул. Макрофагами выделяются воспалительные факторы — фактор некроза опухоли (TNF), IL-6, фактор хемотаксиса макрофагов и т. д.

Кроме того, при фенотипе БА + ожирение определяется прямая зависимость ИМТ и уровня TNF. Увеличение этого показателя может свидетельствовать об активном воспалении легочной ткани, при этом снижается ответ на терапию ИГКС [27].

Не менее значимым гормоном, синтезируемым белой жировой тканью, является адипонектин. В отличие от лептина, плазменные уровни адипонектина снижены при ожирении, диабете и атеросклерозе, однако они возрастают при снижении МТ. Помимо основного действия на метаболизм жирных кислот и чувствительности к инсулину, он оказывает противовоспалительный эффект [28, 29]. Введение адипонектина снижает аллерген-спровоцированную гиперреактивность бронхов. Роль адипонектина в патогенезе фенотипа БА + ожирение требует дальнейшего изучения. Недавно были определены R1- и R2-рецепторы адипонектина, причем тип R1 представлен во многих тканях, в т. ч. на эпителии дыхательных путей [30].

Адипоцитокнины связаны с аллергическим воспалением и тучными клетками, которые, в свою очередь, задействованы в патогенезе БА и метаболическом синдроме. Кроме того, ожирение является социально-психологической проблемой детей и взрослых с избыточной МТ, которые ежедневно сталкиваются с дискриминацией, низкой самооценкой и депрессией [6].

Психологическое состояние пациента с БА играет большую роль в процессе достижения контроля над заболеванием и приверженности терапии. Активация тучных клеток тесно связана со стрессовыми реакциями организма. При БА на фоне ожирения одновременно может развиваться стресс 2 видов, стимулирующих тучные клетки, оба связаны с влиянием окружающей среды: это метаболический стресс, связанный с повышенным потреблением свободных жирных кислот и легкоусвояемых углеводов, и эмоциональный психологический стресс. В результате ухудшается течение аллергических заболеваний в целом, в т. ч. и БА [31–34]. Тучные клетки больных БА инфильтрируют гладкомышечную ткань легкого, прикрепляясь через 1-й тип молекул коллагена. Выделяющийся при стрессе кортикотропин активирует тучные клетки и через IL-10 и васкулярно-эндотелиальный фактор роста усугубляют воспаление воздухоносных путей [35]. Этот меха-

низм тоже является одним из факторов гормонорезистентности при фенотипе БА + ожирение.

Одним из триггеров тяжелой БА давно и по праву считается кризис окислительно-восстановительного гомеостаза. Наиболее полно оксидативный стресс изучен при тяжелой БА у детей. Он проявляется увеличением недоокисленных продуктов, которые усугубляют бронхоспазм и увеличивают продукцию слизи в просвет бронхов. Увеличение малонового диальдегида и снижение уровня глутатиона в выдыхаемом воздухе и плазме свидетельствуют о повреждении липидного компонента клеточных мембран и крайне тяжелом течении БА у детей [36–38]. У взрослых пациентов отмечены высокие уровни изопростана в плазме, но при снижении МТ значения нормализуются без существенно влияния на течение БА. По-видимому, оксидативный стресс в большей степени связан с патогенезом ожирения, но не БА. Но недоокисленные продукты могут служить дополнительным фактором в процессе активации провоспалительных клеток. На рис. 1 схематично представлено формирование воспаления при БА на фоне ожирения [39].

Таким образом, специфический эндотип БА с варибельным ответом на терапию на фоне ожирения обусловлен специфическими патофизиологическими особенностями воспалительной реакции [40].

Разнообразие БА по проявлениям и патогенетическим механизмам не исключает гетерогенную популяцию самих пациентов внутри данного фенотипа. Какие характеристики присущи фенотипу БА

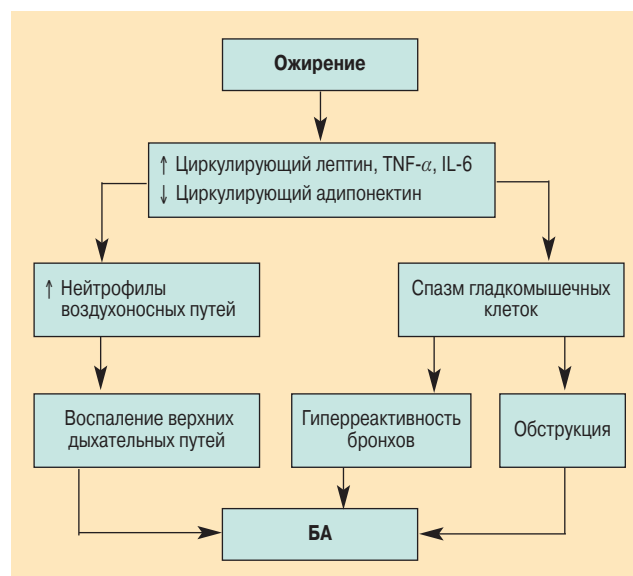


Рис. 1. Механизмы формирования воспаления (воспалительная активность жировой ткани) БА + ожирение

Примечание: при превышении МТ жировой тканью продуцируются провоспалительные цитокины, что приводит к системному воспалению с высоким уровнем лептина, IL-6, TNF. Циркулирующие моноциты мигрируют в легочную ткань и трансформируются в макрофаги. Лептин играет ключевую роль в пролиферации и дифференциации макрофагов, последующей секреции провоспалительных цитокинов. У пациентов с БА на фоне ожирения содержание продуктов оксидативного стресса повышено и происходит активный лейкотриеновый синтез. Эти патологические изменения не могут не отражаться негативно на эффективности фармакотерапии ИГКС и, как следствие, на уровне контроля над заболеванием.

Fig. 1. Asthma and obesity: mechanisms (fat tissue inflammatory activity)

в сочетании с избыточной МТ и ожирением? Считается, что фенотип БА при ожирении предполагает включение 2 основных субпопуляций пациентов:

- с ранним дебютом БА в детстве, атопией, Тх2-доминирующим механизмом воспаления;
- с поздним дебютом, гиперактивностью бронхов, без атопии, с вариабельной связью с атопическими маркерами, Тх1–Тх17-механизмом воспаления, улучшением ответа на терапию ИГКС на фоне потери МТ [41–45].

Хроническое латентное воспаление при ожирении является причиной многих патологических состояний (диабет 2-го типа, жировая дистрофия печени, атеросклероз), причем с БА их объединяют единые патофизиологические механизмы. В табл. 2 показана патофизиологическая связь ожирения с сопутствующими нозологиями.

При характеристике клинического фенотипа имеют значение гендерный и возрастной факторы.

Доминирование женщин в данной подгруппе, а также снижение или отсутствие эозинофильного компонента воспаления можно объяснить несколькими причинами. При женском типе ожирения большая масса жировой прослойки распределена по туловищу, когда как у мужчин преобладает ограниченный абдоминальный тип ожирения, а метаболизм подкожной жировой ткани превышает по активности обменные функции внутреннего жира [46]. Например, распределенной по поверхности туловища жировой тканью секретируется в 2–3 раза больше лептина, чем внутренней [47]. Кроме того, повышенное содержание эстрогенов является независимым фактором риска БА из-за взаимовлияния с адипокинами и воспалением дыхательных путей [48].

Огромное внимание в современных научных обзорах посвящается особенностям фенотипа БА + ожирение в детском возрасте. Ожирение в детском возрасте связано с риском развития БА больше у девочек, причем преобладают неспецифические симптомы — апноэ, ночные пробуждения. По результатам других исследований установлено, что эти проявления могут быть симптомами атипичного течения БА.

Таблица 2
Комбинация БА + ожирение как фактор риска
развития ряда коморбидных состояний
Table 2
Asthma and obesity as a risk factor for several
comorbidities

Влияние ожирения на клетки иммунитета	Влияние клеток иммунитета на органы-мишени
↑ M1-макрофаги	Атеросклероз
↑ CD4 ⁺ Th1-клетки	Апноэ во сне
↑ CD8 ⁺ -эффекторы Т-клеток	БА
↑ Тучные клетки	Септицемия
↓ M2-макрофаги	Жировая дистрофия печени
↓ Th2-клетки	Артриты
↓ Т-регуляторы	ГЭР

Примечание: ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс.

В клинической картине БА отмечается также значимость наличия у пациента с ожирением ГЭР, который часто встречается при БА как коморбидное состояние с рефлекторным усилением кашля.

Детская БА существенно зависит от выраженности гиперплазии жировой клетчатки. Отмечено существенное повышение соотношения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких при снижении МТ даже на 10 %, при этом подавляется воспаление и гиперактивность бронхов. Установлено принципиальное отличие гиперплазии жировой ткани у детей и взрослых при ожирении: у детей до 12 лет адипоциты способны к делению и увеличение объема жировых тканей дополняется увеличением их числа. Предполагается, что это одна из причин наличия тяжелых неконтролируемых, резистентных к терапии форм БА у людей, страдающих ожирением с детства. Жировые отложения могут депонироваться в подкожной клетчатке, вокруг внутренних органов, образуя эктопические очаги.

Терапевтические приемы при сочетании БА и ожирения основаны на разнообразии патогенеза и гетерогенности популяции самих пациентов внутри группы.

Снижение ИМТ является одной из первостепенных задач лечения данного фенотипа, причем успех зависит от активного участия группы специалистов: диетолога, эндокринолога, а при III–IV степени ожирения — хирурга. У детей даже изолированное снижение МТ может служить терапевтически приемлемым для коррекции течения БА: так, по результатам исследований, снижение МТ на 10 % отражается на клиническом течении и уровне контроля над БА [49].

Патофизиологическая цепочка событий показана на рис. 2.

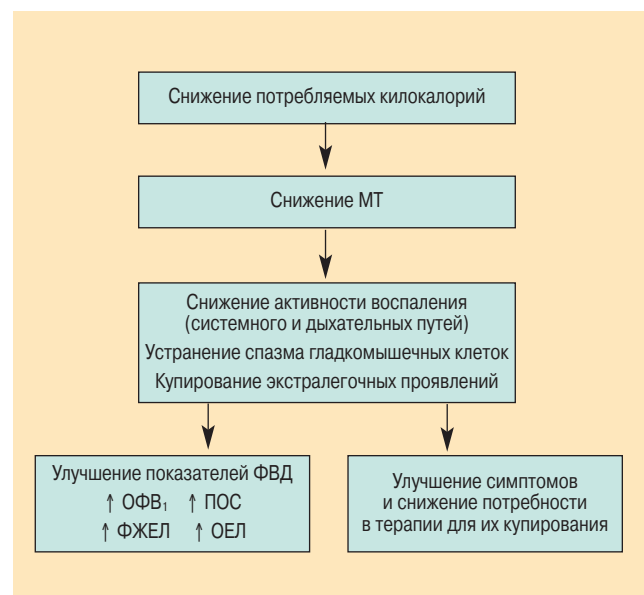


Рис. 2. Последствия снижения МТ у пациентов с сочетанием БА + ожирение. ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ПОС — пиковая объемная скорость; ОЕЛ — общая емкость легких.
Fig. 2. Consequences of weight reduction in patients with asthma and obesity

При анализе исследований выявлено, что наличие избыточной МТ у пациентов с БА связано с низким ответом на терапию иГКС по данным клинического контроля и показателям функции внешнего дыхания (ФВД). *A.E.Dixon et al.* указывается на существенно меньшее улучшение после 2 нед. терапии иГКС показателей ФВД по ОФВ₁ при ожирении, чем у лиц с пониженной МТ [5]. Еще в 2 публикациях эти данные подтверждаются [50, 51]. В других работах делается акцент только на снижение частоты и выраженности показателей клинического контроля над БА в группе пациентов с ожирением без существенных различий динамики ОФВ₁. *M.Peters-Golden et al.* установлено значительно меньше дней хорошего контроля над БА у пациентов с БА и ожирением, чем при отсутствии такового после лечения бекламетазоном [52]. Показано, что пациенты с ожирением реже достигают хорошего контроля над БА после 12 нед. лечения флутиказоном или сочетанием флутиказона с салметеролом [53].

В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, у пациентов с БА на фоне ожирения преобладает эндотип с выраженным нейтрофильным воспалением. Установлено, что значения концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе не отличаются у пациентов с БА на фоне ожирения от таковых у больных БА с нормальной МТ [54, 55], имеется обратная корреляция между выраженностью эозинофилии в индуцируемой мокроте и показателями ИМТ или ОТ. Абсолютное количество нейтрофилов крови и нейтрофилов в индуцируемой мокроте у пациенток с БА и ожирением выше, чем у пациенток с БА и нормальной МТ, и прямо связано с ИМТ [56]. Это различие не зафиксировано у пациентов мужского пола. Достоверно, что в группе описываемого фенотипа БА преобладают женщины с нейтрофильным эндотипом воспаления [56, 57].

В кросс-функциональном исследовании *H.A.Scott et al.* подтверждаются данные о преобладании в группе БА + ожирение воспаления у женщин с Тх1–Тх17-механизмом и указано на сочетание его с высоким уровнем С-реактивного белка и IL-6, тяжелой формой БА с низким ответом на иГКС [58, 59]. В исследовании *A.E.Dixon et al.* для объективности исключены пациенты с риском нейтрофильного воспаления иного происхождения, например, курящие [5].

Не менее важной задачей является пересмотр медикаментозной терапии неконтролируемой БА у пациентов с ожирением. Комплексный подход к диагностике, включая маркеры воспаления, необходим для коррекции лечения.

В настоящее время не нуждаются в доказательствах преимущества сочетанной терапии в фиксированных комбинациях иГКС с длительно действующими β_2 -агонистами перед монотерапией иГКС. На современном этапе рассматриваются несколько возможных схем коррекции сниженного ответа на иГКС при доминирующем нейтрофильном эндотипе воспаления. Это применение антибактериальных средств группы макролидов, разработка таргетных

препаратов и назначение препаратов с дополнительным противовоспалительным потенциалом — антилейкотриенов.

Эффективность лейкотриеновых антагонистов и ингибиторов 5-липоксигеназы (5-ЛОГ) в лечении БА доказана, они применяются в клинической практике, но их роль остается неясной при ожирении. В эксперименте показано повышение уровней протеина, активирующего 5-ЛОГ и LTB₄ у мышей с ожирением [60]. Кроме того, инфильтрация макрофагами и секреция свободных жирных кислот возрастает параллельно с изменением уровня протеина, активирующего 5-ЛОГ. При инкубации жировой ткани с производными 5-ЛОГ отмечается рост секреции провоспалительных цитокинов, включая TNF [60, 61]. В ряде работ приводятся свидетельства об улучшении контроля над БА при применении лейкотриеновых антагонистов при ожирении, без уточнения специфического влияния ожирения [5]. Для расшифровки точного механизма влияния применения антилейкотриеновых препаратов при данном фенотипе требуется дальнейшее изучение.

Антибактериальные препараты группы макролидов широко применяются для лечения хронических воспалительных заболеваний легких. Их эффективность сейчас широко обсуждается при БА. Есть данные об отличном ответе при муковисцидозе, диффузном панбронхиолите и хронической обструктивной болезни легких. Все исследования по данной проблеме носят поисковый научный характер, а назначение их с целью коррекции чувствительности к иГКС при БА является назначением *off-label* и не могут быть широко рекомендованы.

Говоря о терапевтических приемах, нельзя не упомянуть о новых концепциях патогенетического лечения БА на фоне ожирения. Сейчас обсуждается вопрос снижения ответа на иГКС из-за недостатка витамина D. Недостаточность витамина D характерна при ожирении и обратно пропорциональна ИМТ [62]. Важно, что низкий уровень витамина D связан с низким ответом на иГКС при БА [62].

Натуральные флавоноиды (квертицин, лютеолин), обладающие антиоксидантным, противовоспалительным и блокирующим тучные клетки эффектами, являются потенциальной терапией будущего в профилактике БА и метаболического синдрома при ожирении [63–65]. Лютеолин, флавоноид флавоноидного квертицина могут оказывать ингибирующее воздействие на тучные клетки человека и подавлять адипоцит-зависимую активацию макрофагов. Лютеолин повышает чувствительность эндотелия к инсулину [66]. Однако флавоноиды плохо абсорбируются при приеме *per os* и быстро выводятся из организма [63]. Необходима разработка форм с лучшей биодоступностью.

Заключение

При ожирении наиболее очерченным фенотипом БА является фенотип с выраженным нейтрофильным воспалительным компонентом, в этой группе преоб-

ладают женщины. Наличием выраженного неэозинофильного воспаления объясняется распространенность гормон-резистентных форм БА при ожирении.

Требуется дальнейшее детальное изучение терапевтических подходов при фенотипе БА + ожирение ввиду гетерогенности клинического фенотипа внутри группы. Прежде всего необходима дальнейшая детализация в области эндотипирования. Уже сейчас возможно сформулировать несколько особенностей ведения пациентов с БА на фоне ожирения:

- в лечении пациентов должны участвовать, помимо аллерголога, специалисты смежных специальностей (диетолог, эндокринолог, психолог);
- необходима комплексная оценка ожирения, включающая ИМТ и определение ОТ, чтобы не пропустить увеличение МТ за счет абдоминального компонента. "Золотым стандартом" остается метод магнитно-резонансной томографии;
- желательно дополнять клинико-функциональную оценку уровня контроля над БА показателями воспаления вне зависимости от формы БА;
- в зависимости от эндотипа при данном клиническом фенотипе целесообразна стартовая терапия фиксированными комбинациями ИГКС с длительно действующими β_2 -агонистами и / или добавление к базисной терапии антилейкотриеновых препаратов, что может быть предпочтительной для подавления воспалительного процесса.

Литература / References

1. Global Initiative for Asthma (GINA) Guidelines 2014. <http://www.ginasthma.org>
2. Luskin A.T. What the asthma end points we know and love do and do not tell us. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: S539–S545.
3. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr. *Asthma. N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 350–362.
4. Claessen H., Brenner H., Drath C., Arndt V. Repeated measures of body mass index and risk of health related outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2012; 27 (3): 215–224.
5. Dixon A.E. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7: 325–335.
6. Burgess J.A., Walters E.H., Byrnes G.B. et al. Childhood adiposity predicts adult-onset current asthma in females: a 25-yr prospective study. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 668–675.
7. Taylor B., Mannino D., Browne C. et al. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax.* 2008; 63 (1): 14–20.
8. Aaron S.D., Fergusson D., Dent R. et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest.* 2004; 125: 2046–2052.
9. Moreira A., Bonini M., Garcia-Larsen V. et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Part I). *Allergy.* 2013; 68: 425–439.
10. Gray D.S., Fujioka K. Use of relative weight and Body Mass Index for the determination of adiposity. *J. Clin. Epidemiol.* 1991; 44 (6): 545–550.
11. Flegal K.M., Ogden C.L., Wei R. et al. Prevalence of overweight in US children: comparison of US growth charts from the Centers for Disease Control and Prevention with other reference values for body mass index. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73 (6): 1086–1093. PMID 11382664.
12. Shore S.A. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1087–1093. Quiz 94–95.
13. Hallstrand T.S., Fischer M.E., Wurfel M.M. et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 1235–1241.
14. Beuther D.A., Weiss S.T., Sutherland E.R. Obesity and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 112–119.
15. Canoz M., Erdenen F., Uzun H. et al., The relationship of inflammatory cytokines with asthma and obesity. *Clin. Invest. Med.* 2008; 31 (6): E373–E379.
16. Sierra-Honigsmann M.R., Nath A.K., Murakami C. et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science.* 1998; 281 (5383): 1683–1686.
17. Sood A., Ford E.S., Camargo C.A. Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax.* 2006; 61 (4): 300–305.
18. Strissel K.J., Stancheva Z., Miyoshi H. et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes.* 2007; 56: 2910–2918.
19. Alkhouri N., Gornicka A., Berk M.P. et al. Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. *J. Biol. Chem.* 2010; 285: 3428–3438.
20. Abreu Velez A.M., DeJoseph L.M., Howard M.S. HAM56 and CD68 antigen presenting cells surrounding a sarcoid granulomatous tattoo. *N. Am. J. Med. Sci.* 2011; 3: 475–477.
21. Sethi J.K., Vidal-Puig A.J. Thematic review series: Adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J. Lipid. Res.* 2007; 48: 1253–1262.
22. Osborn O., Olefsky J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat. Med.* 2012; 18: 363–374.
23. Mantovani A., Sozzani S., Locati M. et al. Macrophage polarization: Tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.* 2002; 23: 549–555.
24. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: In vivo veritas. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 787–795.
25. Mosser D.M. The many faces of macrophage activation. *J. Leukoc. Biol.* 2003; 73: 209–212.
26. Shore S.A., Lang J.E., Kasahara D.I. et al. Pulmonary responses to subacute ozone exposure in obese vs. lean mice. *J. Appl. Physiol.* 2009; 107 (5): 1445–1452.
27. Shore S.A. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *J. Appl. Physiol.* 2010; 108 (3): 735–743.
28. Fjeldborg K., Christiansen T., Bennetzen M. et al. The macrophage specific serum marker, soluble CD163, is increased in obesity and reduced after dietary induced weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21 (12): 2437–2443. DOI:10.1002/oby.20376.
29. Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., Bindahman L.S. et al. Soluble CD163 is associated with body mass index and blood pressure in hypertensive obese Saudi patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42, 1221–1226.
30. Kristiansen M., Graversen J.H., Jacobsen C. et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature.* 2001; 409: 198–201.
31. Theoharides T.C., Cochrane D.E. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J. Neuroimmunol.* 2004; 146: 1–12.
32. Chida Y., Hamer M., Steptoe A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom. Med.* 2008; 70: 102–116.

33. Theoharides T.C., Enakuu S., Sismanopoulos N. et al. Stress contributes to asthma worsening through mast cell activation. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109: 14–19.
34. Girodet P.O., Ozier A., Trian T. et al. Mast cell adhesion to bronchial smooth muscle in asthma specifically depends on CD51 and CD44 variant 6. *Allergy.* 2010; 65: 1004–1012.
35. Oh S.H., Park C.O., Wu W.H. et al. Corticotropin-releasing hormone downregulates IL-10 production by adaptive fork-head box protein 3-negative regulatory T-cells in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 151–159.
36. Dut R., Dizdar E.A., Birben E. et al. Oxidative stress and its determinants in the airways of children with asthma. *Allergy.* 2008; 63 (12): 1605–1609.
37. Sackesen C., Ercan H., Dizdar E. et al. A comprehensive evaluation of the enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (1): 78–85.
38. Ercan H., Birben E., Dizdar E.A. et al. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (5): 1097–1104.
39. Lugogo N.L., Bappanad D., Kraft M. Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1810 (11): 1120–1126.
40. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 495–503.
41. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a metaanalysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 661–666.
42. Castro-Rodriguez J.A., Holberg C.J., Morgan W.J. et al. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1344–1349.
43. Gold D.R., Damokosh A.I., Dockery D.W., Berkey C.S. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr. Pulm.* 2003; 36: 514–521.
44. Oddy W.H., Sherriff J.L., de Klerk N.H. et al. The relation of breastfeeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years. *Am. J. Public. Hlth.* 2004; 94: 1531–1537.
45. Mamun A.A., Lawlor D.A., Alati R. et al. Increasing body mass index from age 5 to 14 years predicts asthma among adolescents: evidence from a birth cohort study. *Int. J. Obes.* 2007; 31: 578–583.
46. Kotani K., Tokunaga K., Fujioka S. et al. Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1994; 18: 207–212.
47. Van Harmelen V., Reynisdottir S., Eriksson P. et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes.* 1998; 47: 913–917.
48. Troisi R.J., Speizer F.E., Willett W.C. et al. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1183–1188.
49. Jensen M.E., Collins C.E. The obesity phenotype in children with asthma. *Pediatr. Respir. Rev.* 2011; 12 (3): 152–159.
50. Camargo C.A. Jr, Boulet L.P., Sutherland E.R. et al. Body mass index and response to asthma therapy: Fluticasone propionate / salmeterol versus montelukast. *J. Asthma.* 2010; 47: 76–82.
51. Sutherland E.R., Lehman E.B., Teodorescu M., Wechsler M.E. Body mass index and phenotype in subjects with mild-to-moderate persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 1328–1334.
52. Peters-Golden M., Swern A., Bird S.S. et al. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 495–503.
53. Boulet L.P., Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir. Med.* 2007; 101: 2240–2247.
54. Kazaks A., Uriu-Adams J.Y., Stern J.S., Albertson T.E. No significant relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in people with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 929–930.
55. Leung T.F., Li C.Y., Lam C.W. et al. The relation between obesity and asthmatic airway inflammation. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2004; 15: 344–350.
56. Telenga E.D., Tideman S.W. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy.* 2012; 67: 1060–1068.
57. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 218–224.
58. Scott H.A., Gibson P.G., Garg M.L., Wood L.G. Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 594–602.
59. Stream A.R., Sutherland E.R. Obesity and asthma disease phenotypes. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12: 76–81.
60. Horrillo R., González-Pérez A., Martínez-Clemente M. et al. 5-lipoxygenase activating protein signals adipose tissue inflammation and lipid dysfunction in experimental obesity. *J. Immunol.* 2010; 184 (7): 3978–3987.
61. Chakrabarti S.K., Wen Y., Dobrian A.D. et al. Evidence for activation of inflammatory lipoxygenase pathways in visceral adipose tissue of obese Zucker rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011; 300 (1): E175–E187.
62. Sutherland E.R., Goleva E., Jackson L.P. et al. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (7): 699–704.
63. Middleton E. Jr, Kandaswami C., Theoharides T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52: 673–751.
64. Kimata M., Schchijo M., Miura T. et al. Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells. *Clin. Exp. Allergy.* 1999; 30: 501–508.
65. Kempuraj D., Madhappan B., Christodoulou S. et al. Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 145: 934–944.
66. Dequ Z., Kang L., Jiali Y. et al. Luteolin inhibits inflammatory response and improves insulin sensitivity in the endothelium. *Biochimie.* 2011; 93: 506–512.

Поступила 26.12.14
УДК 616.248-06:616-056.52

Received December 26, 2014
UDC 616.248-06:616-056.52

Информация об авторах

Фомина Дарья Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России, зав. аллергологическим отделением ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52" ДЗ Москвы; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: daria.s.fomina@gmail.com

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

**НОВОЕ:
СИНГУЛЯР^{®†}
для пациентов
с астмой
и аллергическим
ринитом^{1,2}**



на правах рекламы

**Для лечения пациентов с астмой
и аллергическим ринитом,
которым показан СИНГУЛЯР^{®†}**

**ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР[®]
(монтелукаст натрия, MSD)**

**Инструкция для специалистов по медицинскому применению
лекарственного препарата СИНГУЛЯР^{®**} / SINGULAIR^{®**}**

Торговое название: СИНГУЛЯР[®].

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст - 10 мг; 5 мг; 4 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 2 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириновой чувствительности пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 2 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 2 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток - по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯРА один раз в сутки вечером. Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом. Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами. Дозировка для детей 2-5 лет составляет одну жевательную таблетку 4 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Назначение СИНГУЛЯРА одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯРА, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко - судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данные о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯРА пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯРА у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРОМ нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данные, свидетельствующие о том, что прием СИНГУЛЯРА влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15-85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР[®]1 назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n=415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература:

1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference, www.whiar.org.
2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086-1096.
3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of mонтелукаст on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549-1558.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.



ООО «МСД Фармасьютикалс»: Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7, Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены
+СИНГУЛЯР[®] - зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, RESP-1044455-0017; 09.2012

Горячкина Людмила Александровна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической аллергологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: gorkash@yandex.ru

Алексеева Юлия Геннадьевна – врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ "Городская клиническая больница № 52" ДЗ Москвы; тел.: (499) 196-29-88, e-mail: solnjshko@hotmail.com

Бобрикова Елена Николаевна – врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ "Филиал № 2 Городская поликлиника № 62" ДЗ Москвы, главный внештатный аллерголог САО Москвы; тел.: (962) 962-00-96; e-mail: bobrikova.e@icloud.com

Author information

Fomina Dar'ya Sergeevna, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Allergology, State Budget Educational Institution of Additional Education

"Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia; Head of Department of Allergology, State Budget Healthcare Institution "City Clinical Hospital N 52", Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: daria.s.fomina@gmail.com

Goryachkina Lyudmila Aleksandrovna, MD, Professor, Head of Chair of Clinical Allergology, State Budget Educational Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: gorkash@yandex.ru

Alekseeva Yuliya Gennad'evna, allergist, immunologist, State Budget Healthcare Institution "City Clinical Hospital N 52", Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 196-29-88, e-mail: solnjshko@hotmail.com

Bobrikova Elena Nikolaevna, allergist, immunologist, State Budget Healthcare Institution "City Outpatient Hospital N 62, Branch N 2", Moscow Healthcare Department; Chief Allergist of the Northern Administrative District of Moscow; tel.: (962) 962-00-96; e-mail: bobrikova.e@icloud.com

Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм?

В.А.Иванов, Л.Н.Сорокина, В.Н.Минеев, Н.Э.Шестакова, А.А.Быстрова, В.И.Трофимов

ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8

Резюме

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание, распространенность которого за последние 50 лет увеличилась. Некоторые эндокринные нарушения, включая сахарный диабет (СД) и ожирение, определяются как важные факторы, влияющие на заболеваемость БА. В этом аспекте представляют интерес нарушение функционирования системы интерлейкинов при сочетании БА и СД 2-го типа, проявляющееся наличием дисбаланса Th1/Th2-дифференцировки CD4⁺-клеток, а также патогенетическое значение гормонов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа, CD4⁺, интерлейкины-4, -6, -10, фактор некроза опухоли- α , лептин, адипонектин, глюкагон, инсулин.

Comorbidity of asthma and diabetes: synergism or antagonism?

V.A.Ivanov, L.N.Sorokina, V.N.Mineev, N.E.Shestakova, A.A.Bystrova, V.I.Trofimov

State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia: 6 / 8, L'va Tolstogo ul., Saint-Petersburg, 197022, Russia

Summary

Asthma is a chronic inflammatory disease with the growing prevalence over the last 50 years. Some endocrine disorders including diabetes mellitus and obesity were identified as important factors affecting asthma course. Currently, controversial data on probable role of Th2-imbalance for pathogenesis of type 2 diabetes mellitus have been published. Diabetes and asthma could have similar pathogenic mechanisms which are poorly understood. There is a lack of Russian publications on this problem. Comorbidity of asthma and diabetes could be synergic or antagonistic. *Conclusion.* Further investigations of comorbidity of asthma and diabetes is necessary.

Key words: asthma, type 2 diabetes, CD4⁺, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , leptin, adiponectin, glucagon, insulin.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание, распространенность которого за последние 50 лет увеличилась. Необходимо отметить, что некоторые эндокринные нарушения, такие как сахарный диабет (СД) и ожирение, вероятно, могут оказывать влияние на течение и утяжеление БА. Так, важное патогенетическое значение придается гипергликемическим и гипогликемическим гормонам. Представляет интерес и нарушение функционирования системы интерлейкинов (IL) при сочетании БА и эндокринной патологии, проявляющееся наличием дисбаланса Th1/Th2-дифференцировки CD4⁺-клеток.

Воспалительный ответ, наблюдаемый в воздухоносных путях пациентов с БА, сопровождается накоплением лаброцитов, эозинофилов и Th2-клеток, участвующих в развитии аллергического воспалительного ответа при БА, включая повышение экспрессии Th2-цитокинов, синтез иммуноглобулина (Ig)-Е, созревание и поддержание жизнеспособности эозинофилов и тучных клеток, увеличение численности базофилов [1].

При СД 1-го типа (СД-1) секреция глюкагона и инсулина α - и β -клетками поджелудочной железы нарушается в сторону гиперсекреции глюкагона и гипосекреции инсулина соответственно, что при-

водит к гипергликемии. Установлено, что среди пациентов с низким уровнем контроля над СД-1 наблюдается более низкая распространенность аллергических заболеваний, включая БА [2]. Согласно существующей гипотезе, объясняющей эту отрицательную корреляцию между СД-1 и БА, аутоиммунные заболевания, включая СД-1, вовлекают в ответ Th1, в то время как аллергические заболевания связаны с фенотипом Th2 [3].

На базе Клиники госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России проводилось изучение БА как мембранно-рецепторной патологии. Высказана гипотеза о рассмотрении аллергической БА (АБА) как антидиабета [4]. Согласно современным представлениям, по-видимому, это подтверждается на примере СД-1, что связано с наличием сдвига дифференцировки Th0 в сторону Th1 при СД-1 [3]. Проводилась сравнительная характеристика АБА и инсулинонезависимого СД при использовании ранней классификации СД (см. таблицу) [4].

Установлено, что АБА характеризуется обратным парадоксальным эффекторным током глюкозы наружу из эритроцитов взамен внутреннего тока, вы-

явленного у здоровых. У пациентов с неаллергической АБА подобных эффектов не отмечалось [7].

Имеются сведения об увеличении количества госпитализаций больных, имеющих сочетание БА и СД 2-го типа (СД-2), вне зависимости от присутствия другой сопутствующей патологии [8]. Обнаружено также, что СД-2 ассоциирован с увеличением распространенности БА преимущественно среди мужчин. Показано также, что у пациентов с дыхательной недостаточностью чаще отмечается нарушение толерантности к глюкозе, при этом симптомы БА уменьшались после назначения пиоглитазона. Установлено, что у беременных, страдающих БА, повышается риск возникновения гестационного СД по сравнению с беременными без таковой [9]. Однако в проспективных исследованиях, проведенных среди молодых женщин, не установлено какой-либо связи между БА и СД-2.

При анализе данных литературы, посвященных БА без сочетания с СД-2, прослеживается связь наличия заболевания с увеличением уровня экспрессии цитокинов IL-1 β , IL-4–6, IL-10, IL-13, фактора некроза опухоли- α (TNF- α). При наличии СД-2 (в отсутствие БА) обнаружено достоверное повышение уровня экспрессии IL-1 α , IL-2R, IL-4, IL-10, TNF- α , IL-18, некоторые из которых являются Th2-цитокинами, что делает возможным предположить наличие общих патогенетических механизмов у этих заболеваний.

В многочисленных работах, посвященных изучению биологической роли IL-10, указывается на его противовоспалительную активность, реализующуюся через активацию гетеродимерного рецептора (IL-10R1, IL-10R2), с последующей внутриклеточной активацией сигнальной системы JAK-STAT. Это обуславливает выраженные изменения в профилях

экспрессии различных иммуномодуляторных генов, увеличение экспрессии сигнальных молекул с противовоспалительной активностью, таких как антагонист рецептора IL-1 (IL-1R1), растворимый рецептор TNF- α , IL-27 — один из активаторов пула Т-регуляторных лимфоцитов. У больных с впервые выявленным СД-1 отмечается значительное снижение секреции IL-10 мононуклеарными лейкоцитами крови [10].

В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости СД во всех возрастных и этнических группах. Среди пациентов с СД в возрасте 20–44 лет обозначилась особая группа больных латентным аутоиммунным СД взрослых (*latent autoimmune diabetes mellitus in adults* – LADA) [11]. Установлено, что у больных LADA и СД-2 имеется более высокая базальная продукция мононуклеарными лейкоцитами IL-4 по сравнению с пациентами с СД-1. Фитогеммагглютинин (ФГА)-стимулированная продукция IL-4 при LADA и СД-2 также достоверно выше, чем при СД-1. Это, вероятно, отражает патогенетические особенности функционирования Т-клеточного звена иммунной системы при LADA, отличные от механизмов развития СД-1 и определяющие медленное повреждение β -клеток при этом заболевании, что фенотипически приближает LADA к СД-2 [12]. Также достоверно показано более высокое содержание IL-10 в супернатантах у больных, страдающих LADA: менее высокое — при СД-2, наименьшее — при СД-1. Наиболее высокий уровень ФГА-стимулированной продукции IL-10 отмечался у пациентов, страдающих LADA и СД-2, минимальный — у больных СД-1, что, вероятно, свидетельствует в пользу Th1-поляризации иммунного ответа при СД-1 [12].

Таблица
Сравнительная характеристика АБА и СД
Table
Comparison of allergic asthma and diabetes mellitus

АБА	СД
Редко встречается СД [5]	Редко встречается АБА [6]
При сочетании АБА и СД – ухудшение течения АБА приводит к ухудшению течения СД [6]	При сочетании АБА и СД – улучшение течения СД приводит к ухудшению течения АБА [6]
При беременности – часто недоношенность, выкидыши	При беременности – часто переносимость, макросомия плода
Лечебный эффект контринсулярных гормонов (адреналина, ГКС, глюкагона)	Лечебный эффект инсулина
Сдерживающее влияние на развитие атеросклероза [6]	Способствует развитию атеросклероза
Повышение активности блуждающего нерва	Снижение активности блуждающего нерва
Снижение гипергликемического ответа на адреналин	Повышение гипергликемического ответа на адреналин
Снижение уровня глюкозы крови	Повышение уровня глюкозы крови
Снижение содержания глюкозы в эритроцитах	Повышение содержания глюкозы в эритроцитах
Снижение уровня гликированного гемоглобина	Повышение уровня гликированного гемоглобина
Гипогликемический тип кривой глюкозотолерантного теста	Гипергликемический тип кривой глюкозотолерантного теста
Малый размер эритроцитов	Большой размер эритроцитов
Повышение деформальности и снижение агрегации эритроцитов	Снижение деформальности и повышение агрегации эритроцитов
Повышение специфического связывания 125 I-инсулина, повышение сродства инсулиновых рецепторов	Снижение количества рецепторов, снижение сродства рецепторов к инсулину
Снижение уровня цАМФ и повышение активности фосфодиэстеразы	Увеличение уровня цАМФ и снижение активности фосфодиэстеразы

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат.

Известно, что для поддержания уровня глюкозы, помимо синтеза глюкозы печенью и выхода ее в кровоток, требуется существование тонкой регуляции утилизации глюкозы печенью, мускулатурой и жировой тканью. Этим гомеостатическим процессом управляют гормоны 2 классов:

- гипогликемические — увеличивающие потребление глюкозы периферическими тканями;
- гипергликемические — стимулирующие печеночный гликогенолиз и глюконеогенез [13].

Гипогликемические гормоны. У больных СД, у которых проводилось лечение ингаляциями инсулина, уменьшался объем форсированного выдоха за 1-ю секунду [14], а также существенно снижалась гиперреактивность бронхов после ингаляции 5%-го изосмолярного раствора глюкозы [15].

Кроме того, среди больных СД с низким уровнем контроля, получающих инсулин, заболеваемость БА встречалась реже. По-видимому, в воспалительных и структурных клетках, вовлеченных в патогенез БА, при помощи инсулина изменяется дифференцировка Т-клеток, вызывая изменение ответа Th2-клеток (одного из ключевых в патогенезе БА) и увеличение числа Th2-клеток и Th2-цитокинов [16]. Установлено, что гипореактивность к антигенам, наблюдаемая в дыхательных путях и плевральной полости у крыс с СД, полностью изменялась после лечения животных инсулином [5]. Выявленные особенности позволяют предполагать, что инсулин, вероятно, ухудшает течение БА [6].

В последние годы активно изучается роль лептина. Гипогликемический эффект лептина при СД связан с понижением уровня циркулирующего глюкагона. По результатам экспериментальных данных установлено, что лептин и адипонектин участвуют в патогенезе БА. Как известно, лептин оказывает провоспалительный эффект, включающий активацию тучных клеток, пролиферацию CD4⁺ Т-клеток, индукцию высвобождения цитокинов и миграцию эозинофилов. Кроме того, с помощью лептина увеличивается мобилизация клеток воспаления в бронхоальвеолярной жидкости и гиперреактивность дыхательных путей после введения аллергена [17].

При воздействии адипонектина уменьшается системный уровень глюкозы и увеличивается ее потребление, что обуславливает уменьшение печеночного глюконеогенеза и улучшение чувствительности к инсулину [18]. В отличие от лептина, адипонектин, по-видимому, обладает антиастматическим эффектом. Так, по данным литературы, у мышей с дефицитом адипонектина увеличивалось аллергическое воспаление дыхательных путей, а при введении адипонектина уменьшались вызванная аллергеном гиперреактивность и воспаление дыхательных путей [19]. Однако он может обладать и провоспалительным эффектом при тяжелой БА, особенно у резистентных к ГКС пациентов.

Гипергликемические гормоны. Глюкагон секретируется α -клетками поджелудочной железы и считается основным защитным фактором организма при снижении глюкозы в плазме крови. У больных БА

глюкагон оказывает расслабляющее действие на гладкие мышцы дыхательных путей, улучшая функцию легких [20], однако в некоторых исследованиях не установлено какого-либо бронходилатирующего влияния глюкагона у больных БА [21]. Известно, что *in vitro* у морских свинок под действием глюкагона расслаблялась гладкая мускулатура бронхов, воздействуя, в свою очередь, на рецепторы к глюкагону (GCGR), независимо от стимуляции β -адренергических рецепторов. Кроме того, при ежедневном внутрибрюшинном введении глюкагона в течение 7 дней индуцировалось снижение количества перитонеальных и брыжеечных тучных клеток в ассоциации с уменьшением уровня инсулина в плазме крови. Другими важными в развитии воспалительного процесса при БА клетками, действие которых, возможно, негативно модулирует глюкагон, являются лимфоциты, также экспрессирующие GCGR. При воздействии глюкагона может снижаться продукция цитокинов Th2-лимфоцитами с момента активации GCGR, вызывая увеличение уровня внутриклеточного цАМФ и форсколина — активатора аденилатциклазы, повышающего уровень цАМФ и вызывающего индукцию апоптоза Т-клеток *in vitro* [22].

Помимо глюкагона, при воздействии других гормонов, включая адреналин и ГКС, повышался уровень глюкозы в крови в ответ на гипогликемию и стресс. Как и глюкагон, адреналин вызывает гликогенолиз и глюконеогенез, увеличивая внутриклеточный уровень цАМФ через активацию β -адренорецепторов. Активации β -адренорецепторов в гладких мышцах дыхательных путей способствуют противоположные эффекты: в то время как α -адренорецепторы вызывают сокращение, β -адренорецепторы расслабляют гладкую мускулатуру бронхов. Дисбаланс в экспрессии этих рецепторов в гладкой мускулатуре дыхательных путей может играть роль в патогенезе БА. Отмечено, что у больных БА снижен уровень эндогенного адреналина, чем объясняется его высокая эффективность, связанная с введением экзогенного адреналина при БА [23]. Кроме того, при активации β_2 -адренорецепторов ингибируется функция различных воспалительных клеток, участвующих в патогенезе БА, в т. ч. тормозится IgE-опосредованное высвобождение гистамина [24], овальбумин-индуцированная инфильтрация эозинофилами дыхательных путей и адгезия эозинофилов на фибробластах легких, продукция IL-4 и IL-13 Т-клетками человека [25].

В настоящее время ГКС рекомендуются в качестве терапии 1-й линии для больных БА. При воздействии ГКС повышается содержание глюкозы в крови, увеличивается продукция глюкозы в печени, снижается количество глюкозы в периферических тканях, ингибируется высвобождение инсулина из поджелудочной железы β -клетками [26]; в воспалительных клетках ингибируется активация и пролиферация Т-клеток, индуцируется апоптоз Т- и В-клеток, эозинофилов и тучных клеток [27]; подавляется активность транскрипционного фактора GATA-3, который регулирует экспрессию генов ци-

токинов, участвующих в патогенезе БА, в т. ч. IL-4, IL-5 и IL-13 в Th2-клетках, в результате снижается концентрация этих цитокинов [28]; подавляется сокращение гладких мышц дыхательных путей, вызванное гистамином, брадикинином и ацетилхолином *in vitro* благодаря увеличению внутриклеточного уровня цАМФ в гладкомышечных клетках дыхательных путей [29]; увеличивается экспрессия β_2 -адренорецепторов в легких человека в пробирке и в слизистой оболочке носа — в естественных условиях, предотвращается подавление этих рецепторов после продолжительного применения β_2 -адреноагонистов и тем самым повышается эффект этих препаратов [30].

PI3K и цАМФ в реактивности дыхательных путей и воспалении при БА. Действие гормонов, контролирующих гомеостаз глюкозы, реализуется посредством внутриклеточных сигнальных систем. В то время как некоторые гипогликемические гормоны, включая инсулин и лептин, активируют PI3K, главные гипергликемические гормоны, такие как глюкагон и адреналин, вызывают увеличение внутриклеточного уровня цАМФ [31]. Активация PI3K играет важную роль в патогенезе БА: стимулируется увеличение количества тучных клеток, нейтрофилов и эозинофилов, а также продолжительность жизни тучных клеток и нейтрофилов; активируются тучные клетки, нейтрофилы и Т-клетки; происходит пролиферация Т-клеток, гладкомышечных клеток дыхательных путей, Th0-клетки дифференцируются в Th2- и Th17-клетки; стимулируется сократимость гладкомышечных клеток дыхательных путей. Кроме того, у PI3K-дефицитных мышей уменьшались бронхореактивность, вызванная аллергеном, а также воспаление и ремоделирование дыхательных путей [32].

Заключение

При обсуждении особенностей сочетания и, возможно, взаимовлияния БА и СД необходимо обратить внимание на противоречивость данных о вероятном превалировании Th2-дисбаланса в патогенезе СД-2, что, вероятно, может позволить установить общие механизмы патогенеза с БА. Патогенетические механизмы, лежащие в основе БА в сочетании с сопутствующим СД, остаются недостаточно изученными, а в отечественной литературе они практически отсутствуют.

Особенности сочетания и взаимодействия патогенетических механизмов заболевания БА и СД, по-видимому, могут характеризоваться как синергизмом, так и антагонизмом. При этом предполагается, что при одних вариантах пульмонологической и эндокринной патологии наблюдаются антагонистические взаимодействия, а при других — синергические.

Необходимо дальнейшее изучение особенностей этой сочетанной коморбидной патологии при отдельных клинико-патогенетических вариантах как БА, так и СД, учитывая многоликость этих распространенных и социально значимых заболеваний [33].

Литература / References

1. Lowder T.W., Kunz H.E. Regulatory T cells in asthma and airway hyperresponsiveness. *J. Allergy Ther.* 2011; Suppl. 1: 1–8.
2. Karlstad O., Nafstad P., Tverdal A. et al. Comorbidities in an asthma population 8–29 years old: a study from the Norwegian Prescription Database. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 2012; 21: 1045–1052.
3. Shi H.N., Walker W.A. T helper cell subclasses and clinical disease states. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2002; 18: 711–716.
4. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2005; 3: 68–85. / Mineev V.N. An approach to bronchial asthma as to membrane and receptor pathology. *Immunopatologiya, allergologiya, infektolegiya.* 2005; 3: 68–85 (in Russian).
5. Vianna E.O., Garcia-Leme J. Allergen-induced airway inflammation in rats. Role of insulin. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1995; 151: 809–814.
6. Insuela D.B.R., Silva P.M.R., Martins M.A., Carvalho V.F. The Yin Yang of hormones that control glucose homeostasis in asthma. *J. Allergy Ther.* 2013; 11: 3–8.
7. Колычев А.П., Минеев В.Н., Булатова Н.Ю., Федосеев Г.Б. Особенности инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме. *Пульмонология.* 1994; 2: 48–51. / Kolychev A.P., Mineev V.N., Bulatova N.Yu., Fedoseev G.B. Insulin-receptor interactions in bronchial asthma. *Pul'monologiya.* 1994; 2: 48–51 (in Russian).
8. Hashemzadeh M., Movahed M.R. The occurrence of asthma in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern. Med. J.* 2009; 39 (10): 699–701.
9. Sheiner E., Mazor M., Levy A. et al. Pregnancy outcome of asthmatic patients: a population-based study. *J. Matern. Fetal Neonat. Med.* 2005; 18: 237–40.
10. Rapaport M.J., Bistrizter T., Aharoni D. Th1/Th2 cytokine secretion of first degree relatives of T1DM patients. *Cytokine.* 2005; 30 (5): 219–227.
11. Кононенко И.В., Прокофьев С.А., Смирнова О.М. Функциональное состояние β -клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2004; 50 (1): 18–22. / Kononenko I.V., Prokofev S.A., Smirnova O.M. Functional status of β -cells and immunological, clinical and biochemical features of adult patients with slowly-progressive autoimmune diabetes mellitus. *Problemy endokrinologii.* 2004; 50 (1): 18–22 (in Russian).
12. Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Прохоренко Т.С. и др. Роль Th1/Th2 дисбаланса иммунного ответа в детерминации клинических особенностей аутоиммунного сахарного диабета взрослых. *Сахарный диабет.* 2011; 2: 12–17. / Saprina T.V., Lazarenko F.E., Prokhorenko T.S. et al. A role of Th1/Th2 immune imbalance for clinical course of diabetes mellitus in adults. *Sakharnyy diabet.* 2011; 2: 12–17 (in Russian).
13. Brealey D., Singer M. Hyperglycemia in critical illness: a review. *J. Diabet. Sci. Technol.* 2009; 3: 1250–1260.
14. McMahon G.T., Arky R.A. Inhaled insulin for diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 497–502.
15. Минеев В.Н., Булатова Н.Ю. Особенности влияния ингаляций глюкозы на реактивность бронхов при бронхиальной астме. *Клиническая медицина.* 2001; 79 (8): 37–39. / Mineev V.N., Bulatova N.Yu. An influence of

- inhalational glucose on bronchial reactivity in patients with asthma. *Klinicheskaya meditsina*. 2001; 79 (8): 37–39 (in Russian).
16. Viardot A., Grey S.T., Mackay F., Chisholm D. Potential antiinflammatory role of insulin via the preferential polarization of effector T cells toward a T helper 2 phenotype. *Endocrinology*. 2007; 148: 346–353.
 17. Shore S.A., Schwartzman I.N., Mellema M.S. et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 103–109.
 18. Giannessi D., Maltinti M., Del Ry S. Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol. Res.* 2007; 56: 459–467.
 19. Shore S.A., Terry R.D., Flynt L. et al. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118: 389–395.
 20. Sherman M.S., Lazar E.J., Eichacker P. A bronchodilator action of glucagon. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1988; 81: 908–911.
 21. Imbruce R., Goldfedder A., Maguire W. et al. The effect of glucagon on airway resistance. *J. Clin. Pharmacol.* 1975; 15: 680–684.
 22. Olsen P.C., Coelho L.P., Costa J.C. et al. Two for one: cyclic AMP mediates the anti-inflammatory and anti-spasmodic properties of the non-anesthetic lidocaine analog JMF2-1. *Eur. J. Pharmacol.* 2012; 680: 102–107.
 23. Hu C.P., Zou Y.Q., Feng J.T., Li X.Z. The effect of unilateral adrenalectomy on transformation of adrenal medullary chromaffin cells in vivo: a potential mechanism of asthma pathogenesis. *PLoS One*. 2012; 7: e44586.
 24. Scola A.M., Loxham M., Charlton S.J., Peachell P.T. The long-acting beta-adrenoceptor agonist, indacaterol, inhibits IgE-dependent responses of human lung mast cells. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 158: 267–276.
 25. Goleva E., Dunlap A., Leung D.Y. Differential control of TH1 versus TH2 cell responses by the combination of low-dose steroids with beta2-adrenergic agonists. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 183–191.
 26. Giordano R., Guaraldi F., Berardelli R. et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine*. 2012; 41: 415–423.
 27. Torres R.C., Insuela D.B.R., Carvalho V.F. Mecanismos celulares e moleculares da acao antiinflamatoria dos glicocorticoides. *Corpus et Scientia*. 2012; 8: 36–51.
 28. Maneechotesuwan K., Yao X., Ito K. et al. Suppression of GATA-3 nuclear import and phosphorylation: a novel mechanism of corticosteroid action in allergic disease. *PLoS Med.* 2009; 6: e1000076.
 29. Ammit A.J., Burgess J.K., Hirst S.J. et al. The effect of asthma therapeutics on signalling and transcriptional regulation of airway smooth muscle function. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22: 446–454.
 30. Barnes P.J. Biochemical basis of asthma therapy. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 32899–32905.
 31. Rajala M.W., Obici S., Scherer P.E., Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 225–230.
 32. Condliffe A.M., Cadwallader K.A., Walker T.R. et al. Phosphoinositide 3-kinase: a critical signalling event in pulmonary cells. *Respir. Res.* 2000; 1: 24–29.
 33. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А., ред. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. СПб: *Нордмед-Издам*; 2011. / Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A., eds. Multifaced Bronchial Asthma: Diagnosis, Treatment, Prevention. St-Petersburg: *Nordmed-Izdat*; 2011 (in Russian).

Поступила 29.04.14

УДК 616.248-06:616.379-008.64

Received April 29, 2014

UDC 616.248-06:616.379-008.64

Информация об авторах

Иванов Василий Андреевич – аспирант кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноручского ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: тел.: (921) 883-99-90; e-mail: dr.horen@yandex.ru

Сорокина Лада Николаевна – д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноручского ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: тел.: (921) 403-90-35; e-mail: lada_sorokina@mail.ru

Минеев Валерий Николаевич – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноручского ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: тел.: (921) 359-62-95; e-mail: vnmineev@mail.ru

Шестакова Наталья Эдуардовна – студентка 6-го курса ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: тел.: (921) 714-18-86; e-mail: ya-natashka1990@mail.ru

Быстрова Анна Андреевна – к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии им. Г.Ф.Ланга ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: тел.: (812) 9571677; e-mail: vincenzoceriani@hotmail.com

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноручского ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: тел.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru

Author information

Ivanov Vasilii Andreevich, PhD student, Acad. M.V.Chernorutskiy Chair of Hospital Therapy, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia; tel.: (921) 883-99-90; e-mail: dr.horen@yandex.ru

Sorokina Lada Nikolaevna, MD, Associate Professor, Acad. M.V.Chernorutskiy Chair of Hospital Therapy, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia; tel.: (921) 403-90-35; e-mail: lada_sorokina@mail.ru

Mineev Valeriy Nikolaevich, MD, Professor, Acad. M.V.Chernorutskiy Chair of Hospital Therapy, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia; tel.: (921) 359-62-95; e-mail: vnmineev@mail.ru

Shestakova Natal'ya Eduardovna, the 6th year student, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia; tel.: (921) 714-18-86; e-mail: ya-natashka1990@mail.ru

Bystrova Anna Andreevna, PhD, Assistant Lecturer, G.F.Lang Chair of Faculty Therapy, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia; tel.: (812) 9571677; e-mail: vincenzoceriani@hotmail.com

Trofimov Vasilii Ivanovich, MD, Professor, Acad. M.V.Chernorutskiy Chair of Hospital Therapy, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Federal Agency on Healthcare and Social Development of Russia; tel.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru

Лактат и легкие: от теории к практике

Э.Х.Анаев

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

Резюме

Лактат (молочная кислота) как конечный продукт гликолиза является индикатором анаэробного метаболизма клеток. При снижении доставки кислорода к клеткам увеличивается продукция лактата и повышается его содержание в крови. Содержание лактата в крови определяется при мониторинговании уровня тканевой гипоксии с целью оценки эффективности транспорта кислорода при критических состояниях (тяжелой пневмонии, остром респираторном дистресс-синдроме, сепсисе, шоке различной этиологии и пр.).

Динамика уровня лактата в крови также указывает на интенсивность тренировочной нагрузки и степень восстановления после нее: при достаточном уровне повышается предел работоспособности и выносливость, при этом появляется возможность не только персонального планирования и контроля тренировочного процесса, но и защиты организма от физического перенапряжения и снижения уровня травматизма в спорте. Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) представляет собой смесь сложного качественного и количественного состава, на который влияют как болезни легких, так и факторы окружающей среды. Содержание ключевых метаболитов, в т. ч. лактата в КВВ намного ниже, чем в крови. Этим обусловлена необходимость разработки методов, в частности биосенсоров с высокой стабильностью, чувствительностью и селективностью. В настоящее время биосенсоры занимают одну из лидирующих позиций, т. к. специфичность иммобилизованного в биосенсоре фермента лактатоксидазы к своему субстрату позволяет проводить измерения непосредственно в биологическом образце без предварительной пробоподготовки, несмотря на сложность его состава. Биосенсоры на основе электрокатализатора — берлинской лазури, разработанные специалистами МГУ им. М.В.Ломоносова, обладают максимальной селективностью в отношении лактата и других определяемых маркеров, что делает их уникальными по сравнению с аналогами на основе платиновых электродов, широко используемых за рубежом. По результатам недавно проведенных исследований показано, что концентрация лактата в крови коррелирует с концентрацией лактата в КВВ. Таким образом, наметилась тенденция перехода от инвазивного метода (анализа крови) к неинвазивно собираемому КВВ.

Ключевые слова: лактат, тканевая гипоксия, кислотно-щелочное равновесие, конденсат выдыхаемого воздуха, диагностика, биосенсоры, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис.

Blood lactate and the lungs: from theory to practice

E.Kh.Anaev

Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia

Summary

Lactate (lactic acid) is an end product of glycolysis and cell anaerobic metabolism indicator. Reducing oxygen delivery to the cells leads to increased lactate production and blood concentration. Blood lactate concentration is usually measured to monitor tissue hypoxia and to assess oxygen transport efficacy in critically ill patients (with severe pneumonia, acute respiratory distress-syndrome, shock, etc.) Change in the blood lactate level could also indicate training intensity and post-exertional recovery and allows increase in peak work rate and endurance, individual training schedule, prevention physical overload and sport injuries. Exhaled breath condensate (EBC) is a complex mixture under influence both of respiratory pathology and environmental factors. Key metabolites concentration in EBC including lactate is much lower than that in the blood. This provides a need in novel diagnostic methods including biosensors with high stability, sensitivity and selectivity. Recently, biosensors are the leading methods in this field so as substrate specificity of lactate dehydrogenase underlying biosensor technique allows direct measurement in a biological sample without previous handling. Biosensors based on ferric ferrocyanide as an electrocatalizator have been developed in the M.V.Lomonosov Moscow State University; they have maximal selectivity for lactate and other markers exceeding that of platina-based biosensors used worldwide.

Key words: lactate, tissue hypoxia, acid-base balance, exhaled breath condensate, diagnostics, biosensors, acute respiratory distress-syndrome, sepsis.

Дыхательная и иммунная функции легких во многом зависят от активности ряда метаболических путей. Лактат как продукт гликолиза является индикатором анаэробного метаболизма клеток. При недостатке кислорода и анаэробном метаболизме клетки млекопитающих погибают. Поэтому в клинической медицине необходим контроль над концентрацией лактата при лечении тяжелой пневмонии, декомпенсированного сахарного диабета, сепсиса, инсульта, а также у пациентов, перенесших трансплантацию органов и тканей и т. п. В современной спортивной медицине также требуется детекция лактата для правильного планирования тренировочного процесса, т. к. при на-

коплении лактата в мышцах спортсмена в процессе тренировки ухудшаются результаты.

Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) представляет собой смесь сложного качественного и количественного состава, на который влияют как болезни легких, так и факторы окружающей среды. Концентрация биомаркеров в КВВ отражает состояние эпителия дыхательных путей, риск заболевания, эффекты окружающей среды, метаболические процессы. Состав КВВ также изменяется во время адаптации организма к физической нагрузке (ФН). Содержание в КВВ ключевых метаболитов, в т. ч. лактата, намного ниже, чем в крови. Этим обусловлена необ-

ходимость разработки методов, в частности биосенсоров с высокой чувствительностью и селективностью.

Типы нарушений уровня лактата крови

Лактацидоз как клинический синдром был впервые описан в 1961 г. [1] и определен как повышение уровня лактата крови вследствие его гиперпродукции и / или снижения элиминации. В 1976 г. были описаны 4 типа лактацидоза — А, В1, В2, В3 [2]:

- А — наиболее часто встречающийся в клинической практике, является следствием снижения оксигенации тканей, т. е. тканевой гипоксии (все виды шока, отравление монооксидом углерода, острая асфиксия, отек легких, застойная сердечная недостаточность и т. п.);
- В — расстройства данного типа не сопровождаются тканевой гипоксией вплоть до терминальных стадий заболеваний; тип В1 отмечается у пациентов с такими заболеваниями, как диабет, болезни печени и почек, некоторые инфекции, неопластические процессы, судорожный синдром. Например, при большом судорожном синдроме уровень лактата повышается как вследствие ларингоспазма, так и вследствие гиперпродукции лактата в мышцах. При бактериемии одним из механизмов повышения лактата является повреждение пируватдегидрогеназного комплекса эндотоксином бактерий. При лейкемии и других неопластических процессах с хроническим повышением уровня лактата крови его снижение является признаком эффективности терапии цитолитиками;
- лактацидоз типа В2 вызывается в случае действия некоторых препаратов или ядов. Лечение сахарного диабета бигуанидами сопровождается лактацидозом вследствие снижения активности пируваткарбоксилазы, приводящей к ингибции глюконеогенеза. Механизм лактацидоза при отравлении этанолом неясен. Предполагается влияние судорожного синдрома, а также повышение внутриклеточного окислительно-восстановительного состояния;
- тип В3 отмечается при достаточно редких врожденных аномалиях, связанных с нарушением митохондриального окисления пирувата.

Измерения уровня лактата крайне важны в диагностике болезни Мак-Ардла (гликогеноз типа V), встречающейся преимущественно у мужчин и проявляющейся мышечными болями и напряжением мышц после незначительных ФН. При увеличении нагрузок боль проходит, но развивается некроз мышц и миоглобинурия. Лабораторная диагностика основывается на отсутствии роста уровня лактата на фоне ФН [3].

Лактат и тканевая гипоксия

С момента описания связи между повышением уровня лактата в крови и наличием признаков тканевой гипоксии у пациентов с циркуляторным шо-

ком уровень лактата используется в качестве маркера тканевой гипоксии [4]. С другой стороны, лактат является нормальным конечным продуктом гликолиза.

Практически все клетки способны вырабатывать лактат. Ткани с высоким уровнем метаболизма (кишечник, мозг, кожа, скелетные мышцы и др.) приносят наибольший вклад в ежедневную продукцию лактата, формируя его нормальный уровень в крови $\approx 1,3$ ммоль / л. В норме суммарная продукция лактата составляет $\approx 1,0$ ммоль / кг / ч [5, 6], т. е. суточная продукция в расчете на 1 взрослого индивидуума колеблется от 1 200 до 1 500 ммоль. На фоне интенсивных ФН уровень лактата крови повышается в 10–15 раз по сравнению с базовым, отражая напряженность метаболических процессов аэробного и анаэробного гликолиза. Динамика роста уровня лактата позволяет определять наиболее перспективных спортсменов. Это повышение абсолютно отличается от описанного *J.Meakins et al.* повышения лактата у тяжелых больных [4].

В клинической практике уровень лактата в крови применяется для мониторингирования уровня тканевой гипоксии: утилизация пирувата зависит от наличия кислорода и, соответственно, при снижении доставки кислорода к клеткам увеличивается продукция лактата и повышается его концентрация в крови.

Гипоксия тканей определяется как дисбаланс между потребностью в кислороде и его доставкой (DO_2). При снижении доставки кислорода в ткани потребность в нем обеспечивается путем увеличения экстракции кислорода из артериальной крови. Это выражается в повышении индекса экстракции кислорода (O_2ER) и снижении сатурации смешанной венозной крови (SvO_2 %). В норме в тканях экстрагируется ≈ 25 % кислорода, доставляемого артериальной кровью.

Доставка кислорода к тканям является производной содержания кислорода в артериальной крови (ctO_2) и сердечного выброса (Qt).

$$DO_2 = ctO_2 \times Qt = (ctHb \times SaO_2 \times (1 - FCOHb - FmetHb) + 0,003 \times pO_2) \times Qt,$$

где: $ctHb$ — концентрация гемоглобина; SaO_2 , % — сатурация артериальной крови кислородом.

При снижении уровня каждого компонента в уравнении может снизиться DO_2 . Обычно снижение концентрации гемоглобина или SaO_2 компенсируется повышением сердечного выброса таким образом, что DO_2 остается на уровне потребности и тканевая гипоксия не наступает. При срыве компенсаторных механизмов DO_2 быстро становится ниже критического уровня, уменьшается потребление кислорода тканями и повышается уровень лактата в крови. Этот феномен зависимости потребления от доставки был продемонстрирован в экспериментальных работах со снижением $ctHb$, SaO_2 и Qt [3, 7].

Японскими учеными показано, что эффект зависимости потребления от доставки наступает при падении DO_2 ниже критического уровня 300 мл / мин. Это было отмечено в группе кардиохирургических

больных со сниженными компенсаторными возможностями: падение DO_2 ниже критического уровня приводило к тканевой гипоксии и повышению уровня лактата [8, 9]. Продemonстрировано также, что у кардиохирургических больных с повышенным уровнем лактата в крови потребление кислорода увеличивалось только на фоне инфузии добутами-на [10].

В качестве критерия улучшения тканевого кровотока применяются также клиренс лактата и SvO_2 . Повышение уровня лактата (сопровождающееся или нет системным ацидозом) отражает сложный комплекс метаболических нарушений, среди которых основными являются увеличение аэробной или анаэробной продукции лактата и снижение его клиренса.

Лактат крови (молочная кислота — МК) — показатель уровня активизации гликолиза (расщепления мышечного гликогена анаэробным путем) при ФН. Лактат также является важным параметром для диагностики, т. к. концентрация лактата в крови — важный показатель интенсивности тренировочной нагрузки и степени восстановления после нее. Определение уровня лактата в крови необходимо для подбора оптимального уровня ФН во время тренировок, снижения риска переутомления, увеличения предела работоспособности, персонального планирования и контроля тренировки, что позволяет уменьшить травматизм в спорте, увеличить выносливость, защитить организм от физического перенапряжения.

В отличие от научного сотрудника, практикующий врач может быть более заинтересован в получении данных по рассматриваемому виду повреждений, вызываемых окислительно-восстановительными нагрузками, с помощью быстрых и простых методов, при которых на биологических образцах (кровь, КВВ, пот) измеряется окислительно-восстановительный потенциал.

Гомеостаз МК

Лактат является метаболическим продуктом анаэробного гликолиза и в нормальных условиях находится в равновесии с его непосредственным предшественником — пируватом. Базальная продукция лактата у взрослого человека массой тела 70 кг составляет $\approx 1\,300$ ммоль / сутки, а его нормальная концентрация в экстрацеллюлярной жидкости — ≈ 1 ммоль / л [5]. Поддержание молочнокислого гомеостаза является сложным и динамичным процессом, включающим внутриорганный баланс между продукцией лактата и его утилизацией. Практически все ткани человеческого организма способны продуцировать лактат, но наиболее активны в этом отношении мышцы, эритроциты, мозг, кожа и слизистая оболочка тонкой кишки. Утилизация лактата происходит в печени и почках, в меньшей степени — в сердце и скелетных мышцах. Лактат потребляется, прежде всего, печенью и почками в процессе глюконеогенеза, в ходе которого лактат превращается в пируват.

Продукция лактата

Лактат образуется из пирувата в качестве конечного продукта анаэробного гликолиза. Эта окислительно-восстановительная реакция требует восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (NADH) и иона водорода (H^+) и катализируется лактатдегидрогеназой (ЛДГ). Реакция выражается следующим уравнением:



Равновесие этой реакции, безусловно, благоприятствует образованию лактата. Нормальное соотношение лактата и пирувата — 10 : 1. Лактат не может утилизироваться в каких-либо других внутриклеточных реакциях и должен вновь превратиться в пируват при глюконеогенезе или окислении до CO_2 и H_2O в ходе реакций цикла Кребса. Результатами этой биохимической реакции являются продукция энергии в форме аденозинтрифосфата и окисление NADH в NAD. Небольшое количество МК образуется даже в состоянии покоя и в аэробных условиях. В присутствии кислорода и основных кофакторов лактат превращается в пируват. Он не накапливается и поддерживает равновесие с пируватом.

Этот нормальный процесс могут изменять различные факторы. Концентрация лактата в цитозоле зависит прежде всего от концентрации пирувата, соотношения NADH / NAD и внутриклеточного pH. Суммарным эффектом этих многочисленных факторов и определяется внутриклеточная концентрация лактата [7].

Пируват

Поскольку лактат может элиминироваться только путем превращения в пируват, концентрация лактата тесно связана с пируватом. Пируват является ключевой промежуточной субстанцией на пересечении нескольких важных путей метаболизма. Основным источником пирувата является гликолиз, в ходе которого пируват образуется при окислении глюкозы, а также трансаминирование, при котором пируват формируется при участии аминокислот. Пируват утилизируется в процессе глюконеогенеза, когда он служит субстратом для образования глюкозы, а также во время митохондриального окисления, при котором он поступает в митохондрии для окисления до CO_2 и H_2O . Нормальный ход этих реакций может изменяться под влиянием различных факторов. Например, быстрый гликолиз может быть вызван алкалозом, катаболическое состояние протеинов может усилить трансаминирование, ядовитые продукты метаболизма способны нарушить функцию митохондрий. Концентрация пирувата и лактата зависит от суммарной продукции и потребления пирувата в ходе этих реакций [3].

Окислительно-восстановительный потенциал

Внутриклеточное окислительно-восстановительное состояние является решающим фактором в опреде-

лении концентрации лактата. Доступность кислорода на тканевом уровне является важной детерминантой окислительно-восстановительного потенциала клеток. При длительно сохраняющихся анаэробных условиях лактат не может вновь окислиться до пирувата ввиду недостатка NAD. В нормальных условиях возможно повторное окисление NADH до NAD в митохондриях посредством цепочки электронного транспорта, связанного с окислительным фосфорилированием. При аноксии электронный транспорт сразу же прекращается. NAD становится недоступным для превращения лактата, в результате чего лактат аккумулируется. Этот механизм действует при лактацидозе. На окислительно-восстановительные реакции внутри клетки могут влиять и другие факторы. Следовательно, изменения в соотношении NADH / NAD не являются единственным показателем тканевой оксигенации [7].

Внутриклеточный pH

Третьей по значимости детерминантой концентрации лактата в цитозоле является внутриклеточная концентрация водородных ионов. Изменения внутриклеточного pH влияют на ферментативные реакции, транспорт лактата и на отношение лактат / пируват. При некоторых из этих эффектов возможно нарушение равновесия по принципу взаимозависимости. Как правило, снижение pH вызывает уменьшение продукции лактата, а при его повышении увеличивается концентрация лактата. Важным аспектом изменения внутриклеточного pH является его влияние на печень. По мере снижения pH уменьшается поглощение лактата печенью. Кроме того, при pH = 7,0 (или ниже) печень становится органом продукции лактата, а не его клиренса.

Утилизация лактата

Печень и почки являются основными органами, потребляющими лактат. При изъятии лактата главным метаболическим путем, используемым этими органами, становится глюконеогенез. В ходе этого процесса утилизируются водородные ионы, образующиеся при формировании МК, что поддерживает кислотно-щелочное равновесие (КЩР). В норме печень выделяет > 50 % общей дневной нагрузки лактатом, почками же выделяется ≈ 30 %. По результатам некоторых исследований выдвинуто предположение, что роль почек в клиренсе лактата ничтожна и гораздо большее значение здесь имеют другие экстрапеченочные пути выведения. Из ≈ 1 300 ммоль лактата, ежедневно продуцируемого организмом, 60–70 ммоль экскретируется печенью каждые 2 ч. Количество водородных ионов, потребляемых печенью в этот период, приблизительно эквивалентно общему количеству водородных ионов, выделяемых почками в течение дня. Благодаря своей способности выделять лактат печень приобретает большое значение в поддержании КЩР. Кроме того, печень обладает большим резервным потенциалом в отно-

шении экскреции лактата, он оценивается в 3 400–4 000 ммоль в сутки. Очевидно, что любое состояние, при котором печень становится лактатпродуцирующим (а не лактатпотребляющим) органом, приводит к серьезным нарушениям КЩР. Клиренс МК печенью может снижаться при уменьшении печеночного кровотока или при гипоксии ее паренхимы [11].

Почки осуществляют клиренс лактата в основном через глюконеогенез, а не посредством экскреции. Почечный порог выделения лактата составляет ≈ 7–10 ммоль / л, так что количество лактата, экскретируемое почками при нормальном плазменном уровне, незначительно. Почки могут удалять лактат и посредством окисления, но этот путь метаболизма не является предпочтительным. При pH < 7,1 потребление лактата почками уменьшается, а при pH ≥ 7,0 почки, как и печень, способны продуцировать МК.

Скелетная мускулатура и миокард способны поглощать некоторое количество лактата из циркуляции, значение этого пути клиренса не представляется достаточно ясным. Утилизация лактата скелетной мускулатурой может зависеть от концентрации лактата в крови и от активного или пассивного состояния мышц.

Молочнокислый ацидоз

Молочнокислый ацидоз (МКА) может рассматриваться как нарушение равновесия между скоростью продукции лактата в тканях с активным гликолизом и скоростью его утилизации тканями с активным глюконеогенезом. В отношении первичного механизма, ответственного за МКА (т. е. гиперпродукция лактата или его недостаточная утилизация), существуют определенные разногласия [6].

МК является сильной органической кислотой, которая в условиях физиологического pH почти полностью диссоциирует. Отношение лактатных ионов к недиссоциированной МК при pH = 7,4 определяется как > 3 000 : 1. На 1 ммоль продуцируемой МК высвобождается равное количество ионов водорода и лактата. Ионы водорода вначале забуфериваются бикарбонатом и другими буферами, а затем поглощаются при утилизации лактата через глюконеогенез или окисление, чем поддерживается КЩР. В условиях повышенной продукции МК и / или ее пониженной утилизации буферные системы организма насыщаются избытком водородных ионов. Если этот процесс достаточно выражен, то возникает ацидоз. Клиническая значимость развивающегося МКА зависит от предшествующего процесса, ответственного за накопление МК, а также от исходного КЩР.

Молочнокислый алкалоз

Повышенная концентрация лактата в крови может быть обусловлена и выраженным алкалозом (метаболическим или респираторным) [12, 13]. Предпола-

гаемый механизм, приводящий к увеличению продукции МК, связан с повышенной активностью рН-зависимых ферментов, катализирующих реакции гликолиза. Обычно печень оказывается способной адекватно реагировать на повышение образования лактата при алкалозе, так что уровень МК в сыворотке крови возрастает только при тяжелых формах алкалоза ($\text{pH} > 7,6$) [13]. Важно помнить, что при нарушениях функции печени, обусловленных расстройствами печеночного кровотока, индуцированная алкалозом повышенная продукция лактата может иметь большое значение во время внутривенного введения раствора гидрокарбоната.

Диагноз

МКА может определяться как метаболический ацидоз, вызванный накоплением лактата и водородных ионов. Он сопровождается повышением концентрации лактата в крови. Однако единого мнения о том, какой уровень лактата определяет МКА, не существует.

В покое у здорового человека концентрация лактата в венозной крови составляет 0,5–2,2 ммоль / л, в артериальной — 0,5–1,6 ммоль / л. Содержание лактата в плазме крови здоровых людей достаточно стабильно, возрастные и половые различия незначительны. На фоне интенсивной ФН уровень лактата крови повышается в 10–15 раз по сравнению с базовым, отражая напряженность метаболических процессов аэробного и анаэробного гликолиза. Обычно концентрация лактата на уровне анаэробного порога составляет 4 ммоль / л [7, 14].

Уровень лактата в 5–6 ммоль / л обычно указывает на значительное нарушение КЩР. В некоторых работах в качестве диагностического критерия предлагается снижение рН артериальной крови ($< 7,35$). Однако в случае сопутствующего алкалоза рН бывает нормальным или даже щелочным, несмотря на значительный МКА [7].

Гиперлактемия сама по себе не означает наличия у больного клинически значимого МКА. Многие состояния, наблюдаемые в клинической практике, обуславливают повышение уровня лактата в крови, однако они не имеют значительных клинических последствий. Увеличение лактата без каких-либо клинических проявлений может быть обусловлено ФН, гипервентиляцией, инъекциями инсулина или адреналина. После тяжелой ФН концентрация лактата в плазме крови может достигать 14–30 ммоль / л. Уровень в 12,7 ммоль / л регистрируется у больных с судорогами типа *grand mal*. Несмотря на столь высокие уровни, продукция лактата является саморегулируемой. Он быстро выводится из циркуляции без каких-либо неблагоприятных последствий.

Повышение концентрации лактата может наблюдаться при хронических заболеваниях или состояниях, таких как заболевания легких и печени, тяжелая застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет [11, 15]. Повышенное содержание лактата в крови, как правило, хорошо переносится. Для иденти-

фикации больных с гиперлактемией оценивается клиническое состояние пациента с целью установления, насколько оно обусловлено повышением уровня лактата и водородных ионов.

Предположительный диагноз МКА может быть поставлен во многих случаях. Диагноз основывается на обнаружении ацидоза, связанного с анионным пробелом у больного с патологией, при которой обычно возникает МКА. Для подтверждения диагноза следует исключить другие причинные факторы усиления метаболического ацидоза, связанного с анионным пробелом и гиперлактемией [7].

Клиническое значение измерения лактата крови

Измерение уровня лактата крови должно быть частью оценки степени тяжести при тяжелом состоянии больного. Уровень лактата крови является маркером метаболических нарушений в интенсивной терапии. По имеющимся данным, лактат оказался лучшим предиктором развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности у больных с политравмой по сравнению со шкалой APACHE [16, 17]. Повышение уровня лактата наблюдается при острой и хронической сердечной недостаточности, коррелируя со степенью ее тяжести, при остром септическом эндокардите, полиомиелите, воспалительных заболеваниях сосудов, синдроме гипервентиляции и т. п. [3]. Снижение концентрации лактата крови на фоне интенсивной терапии свидетельствует об адекватности проводимого лечения.

В работе *D. De Backer et al.* сравнивалась концентрация лактата в крови у хирургических пациентов с ОРДС ($n = 43$), а также у больных с острым кардиогенным отеком легких ($n = 9$); пневмонией, осложненной ОРДС ($n = 37$); после трансплантации легких ($n = 7$) и с другими причинами дыхательной недостаточности ($n = 26$). Обнаружено, что продукция лактата легкими была значимо выше у пациентов с ОРДС. Кроме того, установлена обратная связь концентрации лактата с отношением $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ и прямая — со степенью повреждения легких. Не выявлено корреляции между содержанием лактата в плазме и артериальной крови [18].

В других исследованиях с меньшей выборкой пациентов с ОРДС показано, что воспалительный процесс в легких всегда сопровождается повышенной продукцией лактата, уровень которого зависит от тяжести повреждения легких [17, 19, 20]. Предполагается, что при наличии бронхолегочной инфекции не увеличивается продукция лактата, тем более — в локализованных участках легких. Напротив, у больных раком легкого продукция лактата повышается только в пораженных участках легочной ткани [21].

Показана также значимость и сопряженность измеренных у новорожденного сразу после рождения таких параметров, как дефицит оснований и уровень лактата в крови в качестве прогностических признаков неврологических нарушений после перенесенной внутриродовой асфиксии [22]. При concentra-

ции лактата < 5 ммоль / л и / или дефицит оснований < 10 ммоль / л не отмечалось неврологических осложнений. Концентрация лактата > 9 ммоль / л была связана с умеренной или тяжелой энцефалопатией.

В исследовании *В.Х.Тимербаева и соавт.* продемонстрирована значимость интраоперационной динамики лактата крови, отражающая изменения тканевой перфузии и тканевого газообмена у больных с политравмой, осложненной геморрагическим шоком [23]. Динамика лактата крови была использована в качестве критерия эффективности проводимой терапии и предиктора летального исхода.

Установлено, что лактемия при септических состояниях связана не только с кислородным дефицитом тканей, а прежде всего — с усилением аэробного и анаэробного гликолиза параллельно с разобщенностью пируватдегидрогеназного комплекса [19, 24]. Высокий уровень лактата в крови может рассматриваться в качестве маркера неблагоприятного исхода.

В обзорной статье [25], посвященной проблемам доставки кислорода у критических больных, подчеркивается неспецифичность таких традиционных признаков шока, как частота сердечных сокращений, артериальное давление, температура кожи, диурез. Даже интерпретация таких параметров гемодинамики, как давление заклинивания в легочной артерии и сердечный выброс, может быть неоднозначной при прогрессировании шока. Нарушение доставки кислорода к тканям, приводящее к повреждению метаболизма пирувата, будет выражаться в накоплении лактата, увеличении дефицита оснований и анионного промежутка, снижении системного рН [17]. Эти параметры играют важную роль при развитии полиорганной недостаточности и прогнозе смертности. Наиболее информативны прямые измерения доставки кислорода к тканям (DO_2) и потребления кислорода тканями (VO_2), производимые с обязательным измерением Qt , SaO_2 , SvO_2 . Значимостью региональной гипоперфузии в развитии шока на одну из первых диагностических позиций выдвигается уровень рН при желудочной тонометрии (рН_i).

Определение лактата в КВВ

Кроме традиционного анализа крови, в настоящее время большое внимание уделяется неинвазивному анализу. В последнее время для прямого определения лактата в биологических образцах предлагается много методов. Среди них биосенсоры занимают одну из лидирующих позиций, т. к. специфичность иммобилизованного в биосенсоре фермента к своему субстрату позволяет проводить измерения непосредственно в образце, несмотря на сложность его состава, без предварительной пробоподготовки, что также сокращает время анализа [26].

В настоящее время широко используются биосенсоры, основанные на иммобилизации 1 из 2 ферментов: лактатоксидазы или лактатдегидрогеназы. Метод с использованием лактатоксидазы распрост-

ранен шире, в нем детектирование может осуществляться через определение пероксида водорода, выделяющегося в ходе ферментативной реакции. На сегодняшний день наиболее эффективными сенсорами считаются электроды, модифицированные берлинской лазурью, которые впервые были использованы для разработки биосенсоров в лаборатории электрохимических методов исследования химического факультета МГУ им. М.В.Ломоносова профессором *А.А.Карякиным* (1996) [27].

Представляет большой интерес улучшение аналитических характеристик методов анализа, а именно — понижение предела обнаружения и повышение чувствительности и селективности. Для этих целей разработано множество методов. Значительную часть занимают методы концентрирования, основанные на ионном обмене, когда определяемое вещество поглощается подходящим сорбентом в картридже или колонке, а затем элюируется и определяется уже в элюате. Концентрирование происходит за счет фактора разбавления. Подобные методы отличаются простотой аппаратного оформления, невысокой стоимостью и возможностью автоматизации.

В основе функционирования лактатного биосенсора лежат явления биокатализа (ферментом лактатоксидазой) и электрокатализа для преобразования биохимической реакции в электрический сигнал. Биосенсорные технологии позволяют конструировать лактатные биосенсоры многократного использования, отличающиеся высокой стабильностью, чувствительностью и селективностью анализа, для определения низких концентраций ($< 10^{-6}$ М) разнообразных веществ.

Биосенсоры на основе электрокатализатора — берлинской лазури — обладают 100%-ной селективностью в отношении определяемых веществ, что делает их уникальными по сравнению с аналогами на основе платиновых электродов, широко используемых за рубежом.

Показано, что концентрация лактата в крови коррелирует с концентрацией лактата в КВВ ($r = 0,71$) [28]. Таким образом, наметилась тенденция перехода от анализа крови (инвазивного и травматичного метода) к анализу КВВ, собираемому неинвазивно.

По данным разных исследователей, концентрация лактата в КВВ у здоровых людей в покое колеблется от $21,4 \pm 7,7$ до $31,7 \pm 21,7$ мкмоль / л. После ФН содержание лактата в КВВ значительно повышается [28–30].

Заключение

Таким образом, концентрация лактата в крови применяется для мониторинга уровня тканевой гипоксии. При снижении доставки кислорода к клеткам увеличивается продукция лактата и повышается его содержание в крови. Продолжаются исследования с целью выяснения прогностических и диагностических возможностей интерпретации уровня лактата крови при оценке эффективности транспорта

кислорода при критических состояниях. Разрабатываются и совершенствуются методики измерения концентрации лактата в КВВ с использованием биосенсоров в режиме реального времени. При одновременном определении лактата в плазме крови и КВВ выявляются метаболические нарушения, изменения тканевой перфузии и тканевого газообмена, оценивается наличие повреждения дыхательных путей, вызываемого окислительно-восстановительными нагрузками.

Литература / References

- Huckabee W.E. Abnormal resting blood lactate. I. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients. *Am. J. Med.* 1961; 30: 840–848.
- Cohen R.D. Disorders of lactic acid metabolism. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1976; 5(3): 613–625.
- Торшин В.А. Уровень лактата крови как показатель STAT-анализа. *Лаборатория*. 2001; 4: 17–19. / Torshin V.A. Blood lactate level as a parameter of STAT analysis. *Laboratoriya*. 2001; 4: 17–19 (in Russian).
- Meakins J., Long C.N.H. Oxygen consumption, oxygen debt and lactic acid in circulatory failure. *J. Clin. Invest.* 1927; 4: 273.
- Kruse J.A., Carlson R.W. Lactate metabolism. *Crit. Care Clin.* 1987; 3: 725–746.
- Mizock B.A. Lactic acidosis. *Disease-A-Month*. 1989; 35: 237–300.
- Тинтинalli Дж.Э., Кроум Р.Л., Руиз Э., ред. Неотложная медицинская помощь: Пер. с англ. М.: Медицина; 2001. / Tintinalli J.E., Krome R.L., Ruiz E., eds. Emergency Medicine. Translated from English. Moscow: Meditsina; 2001 (in Russian).
- Shibutani K., Komatsu T., Kubal K. et al. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit. Care Med.* 1983; 11 (8): 640–643.
- Komatsu T., Shibutani K., Okamoto K. et al. Critical level of oxygen delivery after cardiopulmonary bypass. *Crit. Care Med.* 1987; 15 (3): 194–197.
- Vincent J.L., Roman A., De Backer D., Kahn R.J. Oxygen uptake / supply dependency. Effects of short-term dobutamine infusion. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142 (1): 2–7.
- Walsh T.S., McLellan S., Mackenzie S.J. et al. Hyperlactacidemia and pulmonary lactate production in patients with fulminant hepatic failure. *Chest*. 1999; 116: 471–476.
- Eldridge F. Blood lactate and pyruvate in pulmonary insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 1966; 274: 878–882.
- Bersin R., Arieff A. Primary lactic alkalosis. *Am. J. Med.* 1988; 85: 867–871.
- Янсен Петер. ЧСС, лактат и тренировки на выносливость: Пер. с англ. Мурманск: Тулома; 2006. / Yansen Peter. Heart rate, lactate and endurance training. Translated from English. Murmansk: Tuloma; 2006 (in Russian).
- Routsi C., Bardouniotou H., Ioannidou V.D. et al. Pulmonary lactate release in patients with acute lung injury is not attributable to lung hypoxia. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 2469–2473.
- Roumen R., Redl H., Schlag G. et al. Scoring systems and blood lactate concentration in relation to the development of adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure in severely traumatized patients. *J. Trauma*. 1993; 35: 349–355.
- Douzinis E.E., Tsidemiadou P.D., Pitaridis M.T. et al. The regional production of cytokines and lactate in sepsis-related multiple organ failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 53–59.
- De Backer D., Creteur J., Zhang H. et al. Lactate production by the lungs in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1099–1104.
- Brown S.D., Clark C., Gutierrez G. Pulmonary lactate release in patients with sepsis and ARDS. *J. Crit. Care*. 1996; 11: 2–8.
- Kellum J.A., Kramer D.J., Lee K. et al. Release of lactate by the lung in acute lung injury. *Chest*. 1997; 111: 1301–1305.
- Rochester D.F., Wichern A., Fritts W. et al. Arteriovenous differences of lactate and pyruvate across healthy and diseased human lungs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 107: 442–448.
- Da Silva S., Hennebert N., Denis R., Wayenberg J.L. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr.* 2000; 89 (3): 320–323.
- Тимербаев В.Х., Владимиров Е.С., Хватов В.Б., Сахарова Е.А. Прогностическое значение интраоперационной динамики лактата крови при травмах груди и живота, осложнившихся геморрагическим шоком. В кн.: Материалы III Научно-практической конференции "Безопасность больного в анестезиологии-реаниматологии". М.; 2005. / Timerbaev V.Kh., Vladimirova E.S., Khvatov V.B., Sakharova E.A. Predictive value of intraoperative change in blood lactate level in patients with thoracic and abdominal trauma complicated with hemorrhagic shock. In: Proceedings of the III Scientific and Practical Conference "A patient's safety in anesthesiology and intensive care". Moscow; 2005 (in Russian).
- Kellum J.A. Lactate and pH: our continued search for markers of tissue distress. *Crit. Care Med.* 1998; 26 (11): 1783–1784.
- Hameed S.M., Cohn S.M. Gastric tonometry: the role of mucosal pH measurement in the management of trauma. *Chest*. 2003; 123 (5, Suppl.): 475S–481S.
- Gamero M., Pariente F., Lorenzo E., Alonso C. Nanostructured rough gold electrodes for the development of lactate oxidase-based biosensors. *Biosens Bioelectron.* 2010; 25 (9): 2038–2044.
- Karyakin A.A., Karyakina E.E., Gorton L. Prussian-Blue-based amperometric biosensors in flow-injection analysis. *Talanta*. 1996; 43 (9): 1597–1606.
- Marek E.M., Volke J., Hawener I. et al. Measurements of lactate in exhaled breath condensate at rest and after maximal exercise in young and healthy subjects. *J. Breath Res.* 2010; 4: 1–8.
- Decker M., Becher G., Takam G. Nichtinvasive Bestimmung von Laktat im Atemkondensat. *Pneumologie*. 2007; 61: V161.
- Marek E., Pohl W., Friz Y. et al. Laktatfreisetzung im Atemkondensat gesunder Probanden beim Gehen mit definierten Geschwindigkeiten. *Pneumologie*. 2010; 64: V410.

Поступила 21.12.14

УДК 616.24-07:616.24-008.93-074

Received December 21, 2014

UDC 616.24-07:616.24-008.93-074

Информация об авторе

Анаев Эльдар Хусеевич – д. м. н., зав. лабораторией неинвазивных методов диагностики клинического отдела ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: el_anaev@hotmail.com

Author information

Anaev El'dar Khuseevich, MD, Head of Laboratory of non-invasive diagnostic methods, Clinical Department, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia, tel.: (495) 465-53-84; e-mail: el_anaev@hotmail.com

Первичная эмфизема легких у молодого мужчины, обусловленная гомозиготным дефицитом α_1 -антитрипсина (генотип ZZ): перспективы организации помощи больным

Т.Е.Гембицкая¹, А.Г.Черменский¹, М.М.Илькович¹, С.Цампруби²

1 – ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России; 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6 / 8;

2 – Институту Грифолз, С.А., Испания, Барселона: Can Guasch, 2, 08150 Parets del Valles, Барселона, Испания

Резюме

Приводится клинический случай эмфиземы легких, связанный с гомозиготным дефицитом α_1 -антитрипсина, а также алгоритм диагностики.

Ключевые слова: эмфизема легких, дефицит α_1 -антитрипсина.

Primary pulmonary emphysema due to a homozygous deficiency of alpha-1-antitrypsin (genotype ZZ) in a young man; perspectives of healthcare management

T.E.Gembitskaya¹, A.G.Chermenskiy¹, M.M.I'kovich¹, S.Camprubi²

1 – State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University": 6 / 8, L'va Tolstogo ul., Saint-Petersburg, 197089, Russia;

2 – Instituto Grifols SA, Barcelona, Spain: Can Guasch, 2, 08150, Parets del Valles, Barcelona, Spain

Summary

This review discusses alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency that is a wide-spread autosomal-recessive monogenic enzymopathy related to PI gene mutations. The most serious injury related to AAT deficiency is primary emphysema. A role of AAT for normal growth and functioning of the lungs as well as for occurrence of various structural and functional disorders is reviewed in the articles. The authors' own findings about AAT deficiency prevalence in Russian population are also shown. Clinical features of AAT deficiency and diagnostic methods are described. Finally, a clinical report of primary pulmonary emphysema due to congenital AAT deficiency is demonstrated.

Key words: emphysema, alpha-1-antitrypsin deficiency.

Недостаточность α_1 -антитрипсина (ААТ) – распространенная генетически обусловленная моногенная энзимопатия, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу с преимущественным поражением легких, печени, сосудов и кожи, причиной которой являются мутации в гене *Pi* – *protease inhibitor*.

Наиболее типичным поражением легких при выраженном дефиците ААТ является эмфизема, первичная по своему генезу.

Эмфизема – анатомическая альтерация легких, характеризующаяся патологическим расширением воздушных пространств, расположенных дистальнее терминальных бронхиол и сопровождающаяся деструктивными изменениями альвеолярных стенок. Эмфизема относится к группе хронических обструктивных заболеваний легких, наряду с хроническим обструктивным бронхитом, муковисцидозом, тяжелыми формами бронхиальной астмы (БА) [1].

I.Jacken (1837) отмечено существование семейных форм эмфиземы. Спустя достаточно длительное время (> 100 лет) этот факт вызвал живой интерес исследователей. C.B.Laurell и S.Eriksson (1963) сообщается о семейной недостаточности в сыворотке

крови ААТ, которая сочеталась с обструктивными заболеваниями легких (эмфиземой) и наследовалась по аутосомно-рецессивному типу [2]. Это открытие дало толчок к интенсивному изучению природы ААТ и механизмов формирования легочных изменений при его дефиците.

Свое название ААТ получил из-за принадлежности к α_1 -глобулиновой фракции белков сыворотки крови, устанавливаемой при электрофоретическом исследовании, а также благодаря его способности, наряду с другими сериновыми протеазами (плазмином, химотрипсином и др.), ингибировать трипсин. Практически неоспоримым в настоящее время является факт, что выраженный дефицит ААТ имеет значение в формировании обструктивных болезней легких. Генетическая предрасположенность к эмфиземе в группе больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляет 2–5 %.

В обзоре [3] (2011), посвященном генетике эмфиземы легких, указано, что в результате сотрудничества генетиков и клиницистов проблема тяжелого де-

фицита ААТ потеряла свою остроту. Это не совсем так. Представляет интерес частота выраженного снижения ААТ в различных популяциях, связь дефицита с различными формами легочной патологии (эмфизема, ХОБЛ, бронхоэктазы), курением и т. д., а также особенности ведения и лечения таких пациентов. В нашей стране проблема помощи пациентам с ААТ-дефицитом практически не разрабатывалась. Вместе с тем интерес к этой проблеме не ослабевает: в журнале "Пульмонология" (2008) опубликованы рекомендации Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии по диагностике и ведению таких больных [4], а также 2 обзора (2011), посвященных генетике эмфиземы [3, 5]. В последних обзорах [6] экспертов по данной проблеме уточняются некоторые положения и перспективы лечения заболеваний (в первую очередь эмфиземы легких), этиологически связанных с тяжелым дефицитом ААТ.

К настоящему времени достаточно хорошо разработаны вопросы строения и молекулярная характеристика ААТ. Система генов *Pi*, к которым относится ААТ, расположена на длинном плече хромосомы 14 (14q31-32). Продуктом генов является гликопротеин ААТ(α_1 Pi) массой 52 кДа, состоящий из 1 цепи из 394 аминокислот и 3 боковых гидрокарбонатных цепей. Ген, кодирующий ААТ, исходно экспрессируется в гепатоцитах. ААТ содержит в своем активном центре аминокислоту серин, следовательно, относится к семейству сериновых протеиназ.

Специфической целью ААТ является нейтрофильная эластаза — фермент, расщепляющий эластин, базальную мембрану и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, а также протеиназа 3 [7, 8], а также:

- ингибирование трипсина и большинства нейтрофильных сериновых протеаз;
- нейтрализация α_1 -дефензинов нейтрофилов, лейкотриена В₄ и интерлейкина (IL)-8, которые являются мощными хемоаттрактантами нейтрофилов в очаг воспаления;
- регулирование адгезии нейтрофильной эластазы к фосфатидилсериновым рецепторам на мембране нейтрофилов — необходимом компоненте инициации апоптоза — следовательно, ААТ играет важную роль в разрешении воспаления;

ААТ является неспецифическим острофазовым белком сыворотки, уровень которого при воспалении повышается, а 9 метиониновых радикалов делают его мощным антиоксидантом.

Ген АТТ отличается высокой полиморфностью: выделено > 100 вариантов АТТ, $\approx$ 30 из них вызывают патологические проявления.

На основании уровня содержания ААТ в сыворотке крови и его функциональной активности все известные варианты аллелей гена *Pi*, кодирующие синтез ААТ, делятся на 4 типа: нормальные, нулевые, дефицитные и с измененными свойствами. Фенотипы ААТ определяются с помощью метода изоэлектрического фокусирования. Быстро мигрирующие варианты ААТ обозначаются начальными буквами

алфавита, медленные — конечными. У 90 % здоровых людей присутствуют нормальные аллели — PiM.

Наиболее часто встречаются дефицитные аллели — PiS (экспрессирующие $\approx$ 50–60 % ААТ) и PiZ (экспрессирующие $\approx$ 10–20 % ААТ). Аллели S и Z экспрессируют патологический белок, полимеризующийся в печени. У лиц с таким фенотипом 80–90 % молекул ААТZ и 40–50 % молекул ААТС остаются в гепатоцитах, полимеризуются, разрушаются протеазами и не попадают в кровяное русло.

Риск заболевания ограничен в основном фенотипом ZZ (96 %). У остальных лиц с повышенным риском развития заболевания (4 %) отмечаются редкие дефицитные варианты или крайне редкий нулевой генотип. Сведения о распространенности этих вариантов (пациенты с клиническими проявлениями дефицита ААТ) весьма скудны, хотя установлено, что почти у всех лиц с нулевым генотипом развивается эмфизема легких. Эмфизема легких у лиц с дефицитом ААТ, выявляемая с помощью метода нефелометрии, развивается при снижении уровня ААТ в сыворотке крови < 11 ммоль / л (50 мг / дл).

Вследствие снижения сывороточного уровня ААТ появляются деструктивные изменения в ткани легких с формированием необратимого эмфизематозного ремоделирования. При содержании ААТ ниже указанного порога стимулируется неконтролируемое повышение активности протеолитических ферментов, прежде всего нейтрофильной эластазы, активность которых он ингибирует, что способствует появлению протеазоантипротеазного дисбаланса. В итоге эластическая строма и другие экстрацеллюлярные матриксные структуры подвергаются медленной деструкции.

В последние 2 десятилетия в Западной Европе и Северной Америке были проведены эпидемиологические исследования в области частоты дефицита ААТ, составлены международные регистры больных. Наиболее высокая частота Z-аллеля определяется в странах Северной Европы, а S-вариант чаще встречается в Южной Европе; ZZ-генотип — в Европе и Северной Америке.

Согласно результатам метаанализа (2004) и более современным данным [9, 6], расчетное число лиц с фенотипом ZZ в 21 стране Европы колеблется: $\approx$ 15 000 — в Италии, 12 000 — в Испании, $\approx$ 2 000 — в Нидерландах. В частности, в Испанском национальном регистре содержатся сведения о пациентах ($n = 500$) с фенотипом ZZ, что составляет 4 % расчетного числа больных, проживающих в Испании ($n = 12 000$). Аналогичные соотношения получены в США и Великобритании, и только в Дании диагноз выставлен у 28 % расчетного числа больных. Таким образом, реальная частота больных, занесенных в Регистр, значительно отличается от расчетной. Частота гомозиготных носителей ААТ в европеоидных популяциях составляет от 1 : 670 до 1 : 5 097 среди живых новорожденных [10]. По данным Всемирной организации здравоохранения (1996), частота дефицита ААТ в европеоидных популяциях — 1 : 2 000–1 : 7 000. В работе [10] представлены и данные по России

($n < 2\,000$), однако в нашей стране масштабных эпидемиологических исследований не проводилось. По имеющимся в отечественной литературе отдельным работам можно очень приблизительно судить о частоте дефицита ААТ среди больных с обструктивной легочной патологией.

В 1984–2000 гг. проведено исследование по определению уровня ААТ в сыворотке крови и фенотипирование электрофокусированием в полиакриламидном геле у больных ($n = 366$) с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Среди обследованных выявлено 11 (3,3 %) гомозиготных носителей ZZ и 5 (1,5 %) – SS (табл. 1). У всех больных с генотипом ZZ была диагностирована первичная эмфизема легких [11].

Проводилось также скрининговое эпидемиологическое исследование (2011–2012) для выявления наследственной недостаточности ААТ по протоколу IG0903. В Научно-клиническом центре интерстициальных и орфанных заболеваний ГБОУ ВПО "Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова" обследованы пациенты с ХОБЛ, эмфиземой, БА ($n = 149$). У 1 (0,67 %) пациента с генотипом PiZZ выявлено резкое снижение уровня ААТ в сыворотке крови, у 3 (2,01 %) – диагностирован гетерозиготный дефицит ААТ (Pi M1Z). Судить о частоте дефицита ААТ в российской популяции на основании этих сведений не представляется возможным.

Под эгидой ERS в качестве европейской инициативы создан Международный регистр дефицита ААТ (*The International Registry for AAT Deficiency – AIR*) (1997). Помимо европейских стран (Великобритания, Швеция, Дания, Нидерланды, Испания, Италия, Швейцария и Германия), им охвачены Новая Зеландия, Австралия, Южная Африка, Аргентина, Бразилия и Канада. Больные с дефицитом ААТ (фенотипы PiZZ, редкие дефицитные аллели и PiSZ) могут быть внесены в этот регистр через сайт SEPAR (www.separ.es/air) [4].

В подавляющем большинстве случаев генетический дефицит ААТ проявляется 4 основными клини-

ческими вариантами течения заболевания или их сочетаниями. В порядке убывания распространенности в популяции эти варианты можно расположить следующим образом:

- поражение легких, чаще всего эмфизема легких; ХОБЛ с эмфиземой легких, реже – бронхоэктазы;
- поражение печени с развитием цирроза в финале заболевания;
- васкулит, ассоциированный с обнаружением антинейтрофильных цитоплазматических антител к протеиназе-3 (C-ANCA);
- поражение кожи в виде некротизирующего панникулита, которое встречается довольно редко (в данной статье акцент сделан на поражениях легких).

Классическими проявлениями дефицита ААТ являются прогрессирующая одышка и выраженная эмфизема у молодых взрослых лиц, курящих или некурящих. Однако диагноз нередко устанавливается в гораздо более старшем возрасте.

Основным признаком болезни является прогрессирующая одышка, а не кашель с отделением мокроты (эта жалоба может быть у курильщиков, что затрудняет диагностику). У ≈ 60 % некурящих с фенотипом ZZ первые симптомы появляются к 40 годам, а у 90 % – к 50, хотя у курильщиков начало заболевания может быть более ранним. При физикальном обследовании подтверждаются признаки гиперинфляции легких (увеличение переднезаднего размера грудной клетки, эмфизематозные "подушки", уменьшение подвижности диафрагмы, ослабленное дыхание при аускультации, иногда выслушиваются сухие хрипы), снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) до 30–65 % долж. Наличие аналогичного заболевания у других членов семьи свидетельствуют о семейной форме патологии.

При рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) легких высокого разрешения выявляется панлобулярная эмфизема преимущественно в базальных отделах. Буллы больших размеров встречаются нечасто. Бронхоэктазы обнаруживаются примерно у 25 % больных. Бронхиальная гиперреактивность у больных с фенотипом ZZ является плохим прогностическим признаком.

Первым симптомом у некоторых пациентов, гомозиготных по ZZ, является нарушение функции печени в раннем возрасте. У таких детей развивается холестаз разной степени выраженности, сопровождающийся желтухой и повышением уровня печеночных ферментов. В некоторых случаях это состояние прогрессирует до развития цирроза и печеночной недостаточности с летальным исходом.

Другой малораспространенной клинической формой является панникулит, протекающий в генерализованной болевой форме с эритематозными подкожными узлами, которые могут изъязвляться.

Измерение уровня ААТ в сыворотке является ключевым методом в диагностике наследственного дефицита ААТ. Величины < 35 % долж. указывают на вероятный гомозиготный фенотип PiZZ. При интерпретации результатов отдельных количественных

Таблица 1
Фенотипы ААТ у обследованных (1984–2000)

Table 1
AAT phenotypes in Russian population (1984–2000)

Фенотип ААТ	n
M1M1	295
M1M2	16
M1M3	3
M1M4	1
M2M2	3
M3M3	1
M1Z	20
M1S	11
SS	5 (1,5 %)
ZZ	11 (3,3 %)
Всего	366

исследований важно помнить, что ААТ является острофазовым белком, и инфекционный или воспалительный процессы могут искажать результаты и создавать нормальную или высокую концентрации у больных с умеренным дефицитом ААТ. Высокие концентрации ААТ также отмечаются во время беременности и после употребления пероральных контрацептивов [12, 13]. У больных с выраженным гомозиготным дефицитом ААТ показатели в перечисленных случаях не нормализуются. Согласно современным представлениям, у больных определенных групп необходимо исследовать уровень ААТ. При этом определяется уровень ААТ в сыворотке крови, а при его резком снижении — фенотип и генотип пациента.

Кандидаты на измерение уровня ААТ:

- больные ХОБЛ;
- взрослые лица с бронхоэктазами;
- больные с частично обратимой БА взрослых;
- кровные родственники пациентов с выявленным дефицитом ААТ;
- члены 1 семьи с одышкой и хроническим кашлем у многих из них;
- лица с заболеваниями печени с невыясненной причиной;
- лица со снижением пика α_1 -белка на протеинограмме.

Кандидаты на определение фенотипа и генотипа:

Фенотип:

- лица с концентрацией ААТ ниже нормы;
- кровные родственники лиц с дефицитом ААТ;
- супруги лиц, имеющих 1 или 2 аллели Z (до рождения ребенка).

Генотип:

- при несоответствии низкого уровня ААТ теоретически нормальному фенотипу.

Таким образом, при клиническом подозрении на дефицит ААТ необходимо провести хотя бы однократное определение сывороточной концентрации фермента (вне периода обострения патологического процесса в легких), а при низких значениях — фенотипирование; генотипирование — только в случаях расхождения между уровнем ААТ и фенотипом.

В целом диагностика эмфиземы легких, обусловленной дефицитом ААТ, сложностей не представляет (при условии информированности врача об этой патологии).

Клиническое наблюдение

Больной М. 43 лет (1971 года рождения) обратился к врачу впервые в 2008 г. (далее — неоднократно) с однотипными жалобами:

- одышка при подъеме на 2-й этаж;
- одышка при ходьбе по пересеченной местности 300 м;
- редкий кашель с отделением 3–5 мл вязкой слизистой мокроты;
- изредка приступы сердцебиения;
- болевые ощущения в области сердца при физической нагрузке;
- головные боли.

Считает себя больным с 2002 г., когда спустя 4–6 мес. после перенесенной острой респираторной инфекции (ОРВИ) (температура тела 38 °С в течение 3 дней, серозный ринит, кашель в течение 2 нед.) стал отмечать появление одышки и утреннего кашля. Однако пациент справлялся с обычной физической нагрузкой, работал в полном объеме. В марте 2007 г. (36 лет) после ОРВИ появились жалобы на продуктивный кашель, одышку по утрам и при физической нагрузке. В поликлинике диагностирована БА, в свя-

зи с чем рекомендован прием титотропия бромид. Лекарство вызвало умеренный положительный эффект. В последующие месяцы одышка медленно прогрессировала. При обращении к пульмонологу в диагностическом центре было отмечено необычное течение БА и выраженная гиперинфляция легочной ткани при рентгенологическом исследовании. Больной был направлен в НИИ пульмонологии СПбГМУ им. И.П.Павлова, где была заподозрена первичная эмфизема легких. Рекомендовано исследование уровня ААТ сыворотки крови, при резком снижении — фенотипирование. По независящим от пациента обстоятельствам выполнение этих рекомендаций было невозможно. Пациент продолжал принимать бронхолитические препараты, ингаляционные кортикостероиды. В 2011 г. пациент был включен в скрининговое клиническое исследование IG0903 для выявления дефицита ААТ у больных ХОБЛ, БА и эмфиземой. Исследования образцов крови (сухие пятна) проводились в центральной лаборатории (Германия):

- содержание ААТ в сухой капле крови < 0,170 ммоль / л (норма $\geq 0,313$ ммоль / л); снижение резкое. Был проведен 2-й этап обследования — определение мутации гена ААТ;
- генотип (PSR) ZZ.

Anamnesis vitae: родился здоровым, единственный ребенок в семье. Родители здоровы. Мать жива, заболеваниями легких и / или печени не страдает. Отец погиб в возрасте 60 лет. Рос и развивался согласно возрасту, занимался спортом. Курил в течение 5 лет (в возрасте 19–24 лет), не курит с 1995 г. Профессиональный анамнез: по специальности — прораб, работает начальником участка стройки. Систематических профессиональных вредностей не отмечено. Были переохлаждения, контакты с пылью. Болел ОРВИ 2–3 раза в год. До 2002 г. хорошо переносил физические нагрузки.

Status praesens: состояние средней тяжести. Нормостенического телосложения, пониженного питания. Отеков нет. Грудная клетка увеличена в переднезаднем размере, эмфизематозные подушки над ключицами. Частота дыхания — 20 в минуту⁻¹, частота сердечных сокращений — 80 в минуту⁻¹, сатурация кислородом — 95 %, артериальное давление — 120 / 70 мм рт. ст. Перкуторно: коробочный оттенок легочного звука. При аускультации: ослабленное везикулярное дыхание, необильные высокотональные сухие хрипы. Тоны сердца приглушены, акцент II тона над легочной артерией. Печень не увеличена.

В клиническом анализе крови обращает на себя внимание эритроцитоз (5,42) и повышение гемоглобина (187 г / л) при скорости оседания эритроцитов 1 мм / ч. В биохимическом анализе крови — небольшое повышение показателя активированного парциального тромбопластинового времени, снижение протромбинового индекса до 86,78. Общий анализ мочи и кислотно-основное состояние крови не изменены.

Эхокардиография: нерезкое расширение правого желудочка, расчетное систолическое давление в легочной артерии на верхней границе нормы. Показатели общей насосной функции не снижены.

Рентгенография органов грудной клетки от 15.05.12: определяется повышение прозрачности легочной ткани без инфильтративных изменений. Легочный рисунок обеднен в периферических отделах, больше слева. Корни легких не расширены, структурны. Диафрагма расположена низко, уплощена. Сердечная тень в размерах не увеличена.

Ультразвуковая доплерография непарных висцеральных артерий от 22.05.12: признаки гемодинамически выраженного компрессионного стеноза чревного ствола.

Исследование функции внешнего дыхания в динамике: крайне резкие нарушения бронхиальной проходимости, отрицательная динамика с 2007 г. (табл. 2).

Бодиплетизмография: общая емкость легких резко увеличена, в ее структуре остаточный объем легких резко увеличен (312 %_{долж.}) при нормальной ЖЕЛ. Диффузионная способность легких умеренно снижена за счет уменьшения функционирующей поверхности.

КТ грудной клетки 16.04.07: эмфизема легких; КТ-признаки обструкции мелких бронхов.

Клинический диагноз:

Основной: эмфизема легких, связанная с врожденной недостаточностью ААТ. Генотип PiZZ.

Сопутствующий: компрессионный стеноз чревного ствола. Полип желчного пузыря. Язвенная болезнь. Язва желудка вне обострения.

Осложнения: Хроническое компенсированное легочное сердце. Легочная гипертензия I степени. Дыхательная недостаточность II степени. Гипотрофия I степени.

Терапия: Кораксан, Аевит, Кленил джет, Спирива, Саламол Эко Легкое Дыхание по потребности, Трентал, Мезим форте.

Таким образом, на основании анализа анамнеза, клинико-функционального и рентгенологического исследований у молодого мужчины уже при 1-й консультации заподозрена первичная эмфизема легких. Было логично объяснить выраженную эмфизему и obstructивный синдром у молодого мужчины с небольшим стажем курения, не имевшего контакта с профессиональными вредностями, не болевшим часто вирусными или бактериальными инфекциями дыхательных путей, генетическими факторами. При исследовании уровня ААТ, его резкого снижения и дальнейшей верификации генотипа эта гипотеза полностью подтвердилась. В дальнейшем отмечались большие трудности, связанные со специфическим этиопатогенетическим лечением пациента.

Согласно современным представлениям, при лечении пациентов с эмфиземой легких на фоне дефицита ААТ должны использоваться те же фармакологические и нефармакологические средства, что и при ведении больных ХОБЛ без дефицита ААТ: ежедневная терапия ингаляционными бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами (по показаниям). Рекомендуются ежегодная вакцинация против гриппа и пневмококковая вакцинация, т. к. было показано, что у этих больных формируется хороший специфический иммунный ответ. Обострения у пациентов с дефицитом ААТ характеризуются избыточной эластазной активностью, гораздо более выраженной, чем у больных ХОБЛ, полноценных по ААТ. По этой причине обострения должны лечиться активно и как можно раньше путем увеличения доз бронходилататоров, назначения коротких курсов пероральных стероидов, а при изменении свойств мокроты — антибактериальных препаратов.

Кислородотерапия применяется при появлении традиционных для этого вида терапии показаний. При ухудшении функционального статуса рекомендуется легочная реабилитация. В отдельных случаях при тяжелом течении заболевания следует рассмот-

реть вопрос о трансплантации легких. Результаты хирургического уменьшения объема легких у больных с дефицитом ААТ пока не являются окончательными, такие пациенты не считаются идеальными кандидатами для подобного лечения, учитывая морфологические характеристики их легочной патологии.

С патогенетической точки зрения наиболее перспективной тактикой лечения пациентов с эмфиземой легких, связанной с дефицитом ААТ, является заместительная (аугментационная) терапия [14]. Очищенный препарат ААТ для внутривенного введения, полученный из донорской крови, доступен в клинической практике с 1987 г. В настоящее время применяются следующие препараты для заместительной терапии: *Prolastin, Prolastin-C* (Griffols, Испания), *Aralast, Aralast NP* (Baxter, США), *Zemaira* (CSL Behring, США), *Glassia* (Baxter, США), *Trupsone* (Trypsan) (Grifols, Испания), *Alfalastin* (LFB, Франция). Только в 2014 г. на фармакологический рынок Российской Федерации вышел препарат Респикам (*Kamada Ltd*, Израиль), зарегистрированный в России еще в 2010 г.

Заместительная терапия показана исключительно больным с эмфиземой, вызванной дефицитом ААТ. Она не влияет на патологию печени той же этиологии. Эффективность такой терапии при ведении больных с другими, менее распространенными проявлениями дефицита ААТ (панникулит), не доказана.

- Заместительная терапия должна назначаться только пациентам с тяжелым дефицитом ААТ — фенотипом PiZZ либо с редкими дефицитными вариантами, а также с функционально подтвержденной эмфиземой легких.
- Заместительная терапия не показана при гетерозиготных фенотипах PiMZ или PiSZ.

Очень удобной формой является ААТ для ингаляций (<http://www.kamada.com>):

- доставка непосредственно к пораженной ткани легких;
- по данным клинических исследований 2-й фазы, значимый уровень депозиции действующего вещества в легких достигался у всех обследуемых;
- неинвазивный путь введения, не требующий госпитализации;
- низкая доза действующего вещества позволяет проводить лечение у большего (в 3–4 раза) числа больных по сравнению с ААТ в инъекционной форме;
- показано при редких заболеваниях (дефицит ААТ, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь).

Заключение

Интерес к генно-инженерным методикам лечения по-прежнему велик. Для введения нормального гена ААТ использовались плазмидно-катионный липосомальный комплекс, рекомбинантные аденоассоциированные вирусные векторы и ослабленные вирусы простого герпеса [15].

Таблица 2
Динамика показателей функции внешнего дыхания пациента М.

Table 2
Lung function changes of the patient M.

Показатель	28.03.07	23.05.12	Динамика
ЖЕЛ, л (%долж.)	4,04 (74)	3,23 (57)	–0,81
ОФВ ₁ , л (%долж.)	0,85 (19)	0,9 (21)	
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	42	31	–11
СОС _{25–75} , л / с (%долж.)	0,59 (12)	0,5 (10)	–

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СОС_{25–75} – средняя скорость воздушного потока между 25 и 75 % ФЖЕЛ (средняя объемная скорость середины выдоха).

В новые парадигмы лечения, по мнению экспертов, в течение ближайших 5 лет будут включены ингаляционные и рекомбинантные формы ААТ, генная терапия и терапия стволовыми клетками.

Хотя проблема тяжелого дефицита ААТ изучена достаточно и роль этого генетического фактора доказана, разработаны и разрабатываются новые подходы к лечению, однако утверждать, что все вопросы решены, преждевременно. Возвращаясь к ситуации в России, следует с сожалением констатировать отсутствие данных (следовательно, и регистра) о частоте носительства ААТ-дефицитного гена и распространенности этой патологии среди больных пульмонологического профиля. К сожалению, в настоящее время в России в практической деятельности недоступен ни один из существующих препаратов для поддерживающей заместительной терапии больных эмфиземой легких с дефицитом ААТ. Дефицит ААТ относится к числу орфанных заболеваний и, согласно опубликованному Минздравом России списку, включен в число редких болезней. Таким образом, больные с дефицитом ААТ имеют право на получение патогенетической терапии.

В индивидуальном порядке обеспечение лечения конкретного больного (на основании приведенного клинического наблюдения) — задача неразрешимая, тем более если речь идет о длительной (многолетней) терапии, когда постоянно необходимы дорогостоящие лекарственные средства, а их введение и мониторинг состояния больного требуют индивидуального подхода в непрерывном режиме. Требуется также обсуждение организации помощи больным с дефицитом ААТ в рамках медицинского сообщества врачей, ученых-пульмонологов, представителей Минздрава России, а также ассоциаций общественных организаций по редким орфанным болезням.

Литература

1. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (1): 182–185.
2. Laurell C.-B., Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1963; 15 (2): 132–140. DOI:10.1080/00365516309051324.
3. Ивчик Т.В. О генетике эмфиземы легких. *Пульмонология.* 2011; 4: 97–108.
4. Видаль Р., Бланко И., Касас Ф. и др. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α_1 -антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR). *Пульмонология.* 2008; 1: 14–28.
5. Овчаренко С.И., Сон Е.А. Влияние недостаточности α_1 -антитрипсина на поражение легких. *Пульмонология.* 2011; 5: 79–86.
6. Brebner J.A.; Stockley R.A. Recent advances in alpha-1-antitrypsin deficiency related lung disease. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2013; 7 (3): 213–230. DOI: 10.1586/ers.13.20.
7. Sinden N.J., Stockley R.A. Proteinase 3 activity in sputum from subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1042–1050. DOI: 10.1183/09031936.00089712.
8. Churg A., Zhou S., Wright J.L. Series 'matrix metalloproteinases in lung health and disease': matrix metalloproteinases in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 197–209.
9. Blanco I., De Serres F.J., Fernandez-Bustillo E. et al. Deficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PiS y PiZ): prevalencia estimada y numero de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo. *Med. Clin. (Barc.)* 2004; 123: 761–765.
10. Blanco I., de Serres F.J., Fernandez-Bustillo E. et al. Estimates of the prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency Pi*S and Pi*Z alleles and the numbers at risk in European countries. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 77–84.
11. Гембицкая Т.Е. Первичная эмфизема легких, связанная с дефицитом альфа-1-антитрипсина. *Клиническая медицина.* 1984; 9: 86–91.
12. Miravittles M., Herr C., Ferrarotti I. et al. Laboratory testing of individuals with severe α_1 -antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 960–968.
13. Bornhorst J.A., Greene C.M., Ashwood E.R., Grenache D.G. α_1 -antitrypsin phenotypes and associated serum protein concentrations in a large clinical population. *Chest.* 2013; 143 (4): 1000–1008.
14. Chapman K.R., Stockley R.A., Dawkins C. et al. Augmentation therapy for α_1 -antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD.* 2009; 6 (3): 177–184.
15. Flotte T.R., Trapnell B.C., Humphries M. Phase 2 clinical trial of a recombinant adeno-associated viral vector expressing α_1 -antitrypsin: interim results. *Hum. Gene. Ther.* 2011; 22 (10): 1239–1247. DOI: 10.1089/hum.2011.053.

Поступила 17.03.14
УДК 616.24-007.63-056.7

References

1. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (1): 182–185.
2. Laurell C.-B., Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1963; 15 (2): 132–140. DOI:10.1080/00365516309051324.
3. Ivchik T.V. About genetics of pulmonary emphysema. *Pul'monologiya.* 2011; 4: 97–108 (in Russian).
4. Vidal' R., Blanco I., Kasas F. et al. Guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) for the diagnosis and treatment of α_1 -antitrypsin deficiency. *Pul'monologiya.* 2008; 1: 14–28 (in Russian).
5. Ovcharenko S.I., Son E.A. A role of α_1 -antitrypsin deficiency for lung injury. *Pul'monologiya.* 2011; 5: 79–86 (in Russian).
6. Brebner J.A.; Stockley R.A. Recent advances in alpha-1-antitrypsin deficiency related lung disease. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2013; 7 (3): 213–230. DOI: 10.1586/ers.13.20.
7. Sinden N.J., Stockley R.A. Proteinase 3 activity in sputum from subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1042–1050. DOI: 10.1183/09031936.00089712.
8. Churg A., Zhou S., Wright J.L. Series 'matrix metalloproteinases in lung health and disease': matrix metalloproteinases in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 197–209.
9. Blanco I., De Serres F.J., Fernandez-Bustillo E. et al. Deficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PiS y PiZ): prevalencia estimada y numero de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo. *Med. Clin. (Barc.)* 2004; 123: 761–765.

10. Blanco I., de Serres F.J., Fernandez-Bustillo E. et al. Estimates of the prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency Pi*S and Pi*Z alleles and the numbers at risk in European countries. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 77–84.
11. Gembitskaya T.E. Primary pulmonary emphysema related to α_1 -antitrypsin deficiency. *Klinicheskaya meditsina*. 1984; 9: 86–91 (in Russian).
12. Miravittles M., Herr C., Ferrarotti I. et al. Laboratory testing of individuals with severe α_1 -antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 960–968.
13. Bornhorst J.A., Greene C.M., Ashwood E.R., Grenache D.G. α_1 -antitrypsin phenotypes and associated serum protein concentrations in a large clinical population. *Chest*. 2013; 143 (4): 1000–1008.
14. Chapman K.R., Stockley R.A., Dawkins C. et al. Augmentation therapy for α_1 -antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD*. 2009; 6 (3): 177–184.
15. Flotte T.R., Trapnell B.C., Humphries M. Phase 2 clinical trial of a recombinant adeno-associated viral vector expressing α_1 -antitrypsin: interim results. *Hum. Gene. Ther.* 2011; 22 (10): 1239–1247. doi: 10.1089/hum.2011.053.

Received March 17, 2014
UDC 616.24-007.63-056.7

Информация об авторах

Гембицкая Татьяна Евгеньевна – д. м. н., профессор, зав. отделом терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Пер-

вый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова"; тел.: (812) 234-13-83; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru

Черменский Алексей Георгиевич – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории наследственных механизмов болезней органов дыхания НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова"; тел.: (812) 234-13-83; e-mail: tchermenski@mail.ru

Илькович Михаил Михайлович – д. м. н., профессор, директор Научно-клинического центра интерстициальных и орфанных заболеваний, зав. кафедрой пульмонологии ФПО ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова"; тел.: (812) 233-82-22; e-mail: mih.il'kovich@yandex.ru

Цампруби Сандра – сотрудник отдела клинических исследований и фармаконадзора, Института Грифолз, С.А., Барселона, Can Guasch, 2, 08150 Parets del Valles, Испания; тел.: 34-93-5712200, факс: 34-93-5710267; e-mail: sandra.camprubi@grifols.com

Author information

Gembitskaya Tat'yana Evgen'evna, MD, Professor, Head of Therapeutic Pulmonology Department, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University"; tel.: (812) 234-13-83; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru

Chermenskiy Aleksey Georgievich, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Inherited Mechanisms of Respiratory Diseases, Scientific Research Pulmonology Institute, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University"; tel.: (812) 234-13-83; e-mail: tchermenski@mail.ru

Il'kovich Mikhail Mikhaylovich, MD, Professor, Director of Scientific and Clinical Center of Interstitial and orphan diseases, Head of Chair of Pulmonology, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University"; tel.: (812) 233-82-22; e-mail: mih.il'kovich@yandex.ru

Camprubi Sandra, an officer of Department of Clinical Trials and Pharmaceutical supervision, Instituto Grifols SA, Barcelona, Spain; tel.: 34-93-5712200, fax.: 34-93-5710267; e-mail: sandra.camprubi@grifols.com

Опечатка

В № 5 / 2014 в статье Е.В.Бабарскова, Л.В.Шогеновой, З.Р.Айсанова, А.В.Черняка, А.Г.Чучалина "Монооксид углерода в выдыхаемом воздухе как маркер ацидоза у спортсменов" была допущена опечатка. В рисунке на стр. 74 вместо "Выделение СО, ммоль / мин" следует читать "Выделение СО, мкмоль / мин". Приносим свои извинения за ошибку.

Течение муковисцидоза у взрослого пациента с "тяжелым" генотипом

М.В.Усачева, С.А.Красовский, Г.Е.Баймаканова

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

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — самое частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе патогенеза которого лежит системная экзокринопатия, вызванная мутацией и последующей дисфункцией гена и белка трансмембранного регулятора МВ. Продemonстрирован клинический случай течения МВ у пациента с "тяжелым" генотипом во взрослом возрасте и многочисленными осложнениями (хроническая гиперкапническая дыхательная недостаточность, сахарный диабет, цирроз печени, желчнокаменная болезнь, легочная гипертензия, эпизод кишечной непроходимости). Несмотря на большое число осложнений заболевания, продемонстрирована высокая эффективность амбулаторной респираторной поддержки в течение 2,5 года. С помощью современных методов респираторной поддержки и кислородотерапии, а также агрессивного подхода к базисной терапии клиническое состояние пациента стабилизировалось.

Ключевые слова: муковисцидоз, респираторная поддержка, "тяжелый" генотип, осложнения, остеопороз, кифоз.

A case report of an adult cystic fibrosis with "severe" genotype

M.V.Usacheva, S.A.Krasovskiy, G.E.Baymakanova

Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia

Summary

Cystic fibrosis (CF) is the commonest monogenic autosomal recessive disease. CF pathogenesis is based on systemic injury of exocrine glands due to CFTR gene mutation. CF case in an adult patient with "severe" genotype and multiple complications, such as chronic hypercapnic respiratory failure, diabetes mellitus, hepatic cirrhosis, cholelithiasis, pulmonary hypertension, and an episode of bowel obstruction, is described in the article. Despite of a number of complications this case demonstrated good efficacy of home respiratory support during 2.5 years. Novel methods of respiratory support, supplemental oxygen and intensive basic therapy have allowed stabilization his clinical status.

Key words: cystic fibrosis, respiratory support, "severe" genotype, complications, osteoporosis, kyphosis.

Муковисцидоз (МВ) — самое частое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе патогенеза которого лежит системная экзокринопатия, вызванная мутацией и последующей дисфункцией гена и белка трансмембранного регулятора муковисцидоза (МВТР). Согласно Европейскому консенсусу, мутации гена МВТР подразделяются на 5 классов [1]. При наследовании генотипа, включающего 2 мутации I—III классов, формируется "тяжелый" фенотип, ассоциированный с ранней панкреатической недостаточностью [1]. Кроме гнойного поражения легких и нарушения процессов пищеварения, которые являются характерным проявлением МВ, в патологический процесс вовлечены практически все органы и системы. МВ характеризуется снижением как качества, так и продолжительности жизни [2]. Благодаря успехам в лечении МВ улучшилась выживаемость. Так, во многих странах, в т. ч. в России (данные по Москве и Московской обл.), медиана выживаемости приближается или переходит 40-летний рубеж, а по данным европейских и североамериканских регистров число взрослых превышает число детей [3]. Эти успехи связаны с внедрением многокомпонентной медикаментозной и немедикаментозной терапии, включая профилактику и лечение различных осложнений заболевания [3]. В последние 2 десятилетия помощь больным с тяжелым течением МВ значительно улучшилась [4, 5].

В качестве иллюстрации тяжелого течения МВ с выраженной дыхательной недостаточностью (ДН) приводится клиническое наблюдение пациента, в настоящее время получающего респираторную поддержку в виде неинвазивной вентиляции легких (НВЛ).

Больной С. 1990 года рождения наблюдается в ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России.

Клинический диагноз: МВ (F508del/2143delT), смешанная легочно-кишечная форма, тяжелое течение, хронический гнойно-обструктивный бронхит, нестойкая ремиссия. Диффузные бронхоэктазы. Диффузный пневмосклероз. Хроническая гиперкапническая ДН III степени. Хроническое инфицирование дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*. Легочная гипертензия, недостаточность кровообращения I степени. Хронический панкреатит. Хроническая панкреатическая недостаточность. Сахарный диабет (СД) 1-го типа (МВ-индуцированный), субкомпенсация. Гепатомегалия. Цирроз печени (класс А по Чайлд—Пью). Желчнокаменная болезнь. Состояние после кишечной непроходимости весной 2012 г., консервативное разрешение. Кифоз. Вторичный остеопороз.

Из анамнеза: проявления заболевания с первого года жизни, когда стали беспокоить рецидивирующие бронхиты и пневмонии, а также частый замазкообразный стул и видимая стеаторея. Диагноз МВ был установлен в возрасте 4 лет на основании клинической картины, положительной потовой пробы: хлориды пота — 100 ммоль / л (норма < 60 ммоль / л при проведении классическим методом по Гибсону—Куку). Впоследствии при генетическом исследовании выявлено 2 мутации МВ: F508del/2143delT. С 6 до 13 лет антибактериальная терапия не проводилась. С 14 лет инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa*, что клинически отразилось в увеличении частоты обострений, в связи с чем проводи-

лась эпизодическая антибактериальная терапия. С 18 лет у пациента манифестировал СД, по поводу которого проводится инсулинотерапия, примерно с этого же возраста беспокоит одышка в покое, усиливающаяся при незначительной физической нагрузке. С 19-летнего возраста периодически стали нарастать периферические отеки ног, купирующиеся диуретиками.

Пациент наблюдается в НИИ пульмонологии с марта 2010 г. На момент поступления в пульмонологическое отделение в апреле 2010 г. состояние расценивалось как тяжелое. Больной предъявлял жалобы на ежедневный постоянный кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой до 70–100 мл в сутки, одышку в покое, нарастающую при незначительной физической нагрузке, эпизоды подъема температуры тела до 37,8 °С, отечность голеней и стоп, значительное нарастание слабости и недомогания.

При осмотре: температура — 37,6 °С. Положение тела вынужденное, сидя, с фиксацией верхнего плечевого пояса. Участие дополнительной дыхательной мускулатуры в акте дыхания. Обращает на себя внимание выраженный кифоз грудной клетки (рис. 1).

Кожные покровы чистые, обычной влажности. Частота дыхательных движений — 26–28 в минуту. Над легкими дыхание проводится во все отделы, симметрично ослаблено с обеих сторон. SpO₂ — 86 % (воздух), 90–92 % (на кислородотерапии через кислородные канюли с потоком 2 л / мин). Частота сердечных сокращений — 120 в минуту (воздух) и 100 — на кислородотерапии 2 л / мин. Живот мягкий, безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации. Пастозность голеней и стоп.

В результатах проведенных обследований при поступлении обращает на себя внимание:

- общий анализ крови: умеренно воспалительная реакция;
- газовый анализ артериальной крови (на кислородотерапии — 2 л / мин): pH — 7,32; pCO₂ — до 51,5 мм рт. ст. (норма — до 42 мм рт. ст.); pO₂ — 82,2 мм рт. ст.;
- посев мокроты: рост *P. aeruginosa* — 10⁷ КОЕ / мл, *Staphylococcus aureus* 10⁶ КОЕ / мл;
- спирометрия: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 1,73 л (40 %_{доп.}); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 0,74 л (20 %_{доп.}); ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 43,6 %; пиковая скорость выдоха (ПСВ) — 3,65 л / с (34 %_{доп.});
- эхокардиография: фракция выброса левого желудочка — 65 %; толщина правого желудочка (ПЖ) — 0,8 см (норма ≤ 0,5 см); трикуспидальная регургитация II степени, дилатация правого предсердия и ПЖ; систолическое давление в легочной артерии 45 мм рт. ст.;
- ультразвуковое исследование брюшной полости: диффузные изменения печени и поджелудочной железы, умеренное увеличение размеров печени и селезенки, хронический калькулезный холецистит;
- остеоденситометрия: Z-критерий на уровне L1–L4 составил –2,3, на уровне шейки левого бедра –1,3.

Пациенту была незамедлительно назначена многокомпонентная комплексная терапия:

- максипим 6 г в сутки внутривенно капельно;
- бруламицин 0,4 г в сутки внутривенно капельно;
- беродуал через небулайзер;
- пульмозим (дорназа-альфа) 2,5 мг 2 раза в сутки;
- креон 25 000 3 капсулы 3 раза в сутки с едой внутрь;
- урсосан 500 мг 3 раза в сутки внутрь;
- амброксола гидрохлорид 60 мг 3 раза в сутки внутрь;
- инсулинотерапия: хумулин 14 ЕД 3 раза в сутки до еды подкожно и Базал ГТ по 12 ЕД в 8.30 и 22.00 подкожно;
- фуросемид 40 мг в сутки внутрь;
- кислородотерапия 1–2 л / мин 24 ч в сутки;
- экстрапульмональная перкуссия грудной клетки с помощью аппарата Vest.

На фоне лечения была достигнута положительная динамика: стойко нормализовалась температура тела, уменьшилась выраженность гнойного бронхита и ДН, купировался отечный синдром. Объем ОФВ₁ вырос до 1,41 л (38 %_{доп.}); SpO₂ — до 94 %; pCO₂ при выписке составило 45,8 мм рт. ст., а давление в легочной артерии снизилось до 30 мм рт. ст.

Больному после выписки была рекомендована базисная терапия согласно современным рекомендациям, однако обеспечение по месту жительства лекарственными препаратами оказалось не в полном объеме, кислородотерапия не проводилась, что привело к постепенному ухудшению состояния.

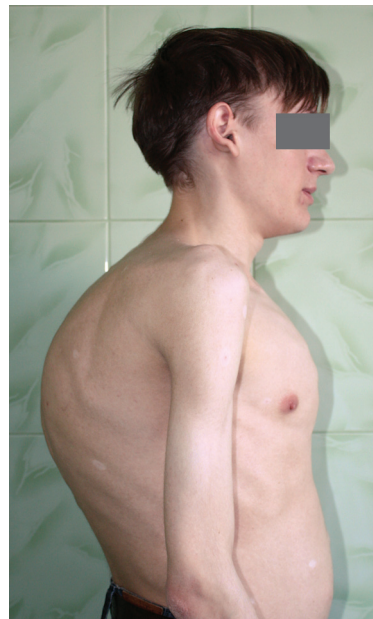


Рис. 1. Больной С.:
выраженный кифоз
Fig. 1. Patient C.:
severe kyphosis

Осенью 2011 г. пациент повторно поступил в пульмонологическое отделение Городской клинической больницы № 57 (Москва) с жалобами на кашель, одышку, температурные реакции. При поступлении pCO₂ артериальной крови составило 70,5 мм рт. ст. Наряду с комбинированной лекарственной терапией и с учетом значительного уровня гиперкапнии была инициирована НВЛ 10–14 ч в сутки (аппарат ViPAP III ST (Res Med, Австралия), режим S / T, IPAP (inspiratory positive airway pressure — положительное давление в дыхательных путях на вдохе) — 16–24 см вод. ст., EPAP (expiratory positive airway pressure — положительное давление в дыхательных путях на выдохе) — 4 см вод. ст.) с подачей в контур аппарата кислорода. Многокомпонентная терапия привела к купированию основных клинических симптомов, однако уровень pCO₂ окончательно не нормализован, и на момент выписки составил 54,1 мм рт. ст. Учитывая сохраняющийся умеренный уровень гиперкапнии, а также тенденцию к росту pCO₂ при отмене респираторной поддержки было принято решение продолжить НВЛ амбулаторно.

Весной 2012 г. после погрешности в диете у пациента развилась клиническая картина кишечной непроходимости, которая была купирована консервативно. В 2012 г. пациент переехал на постоянное место жительства в Москву, тем самым лекарственное обеспечение значительно улучшилось. В дальнейшем больной еще 2 раза был госпитализирован в стационар в связи с обострением заболевания. Проводилась комплексная терапия, коррекция параметров вентиляции.

В настоящее время больной регулярно наблюдается в НИИ пульмонологии, амбулаторное лекарственное обеспечение проводится в полном объеме. Амбулаторно респираторная поддержка в настоящее время осуществляется на аппарате Vivo 40 (Breathe Medical, Швеция), в режиме поддержки давлением с помощью лицевой маски Mirage Quattro (размер S) ≥ 12 ч в сутки со следующими параметрами: IPAP — 32 см вод. ст., EPAP — 5 см вод. ст., частота дыхания — 22 в минуту, инспираторный триггер — 1, экспираторный триггер — 1, минимальное инспираторное время — 0,7, максимальное инспираторное время — 1,0. В контур аппарата подается дополнительно кислород с помощью кислородного концентратора с необходимым потоком для достижения SpO₂ 90 %. Каждые 3 мес. пациент получает курсы внутривенной антибактериальной терапии, на фоне чего отмечает стабилизацию состояния. Проводится базисная терапия, включающая ингаляции бронхолитиков, дорназы-альфа, гипертонического раствора натрия хлорида и ингаляционных антибиотиков, прием внутрь отхаркивающих, урсодезоксихолевой кислоты, поливитаминов. Проводится инсулинотерапия, уровень гликированного гемоглобина — в пределах допустимых величин. Больной получает комплексную антиостеопоротическую терапию. Белково-синтетическая функция печени умеренно снижена, повышение уровня цитолитических и холестатических ферментов не отмечается, данных за пор-

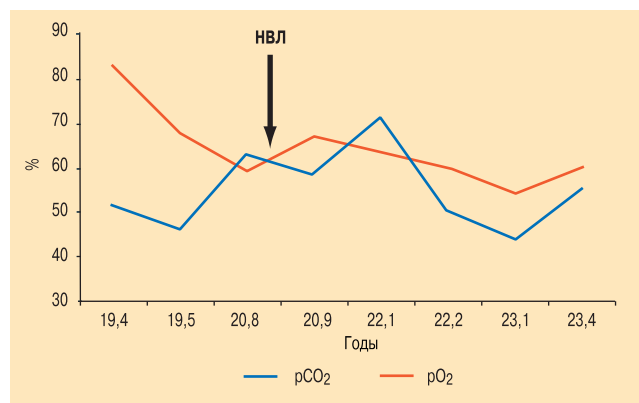


Рис. 2. Динамика газового состава артериальной крови больного С.
Fig. 2. Patient C.' arterial blood gas changes

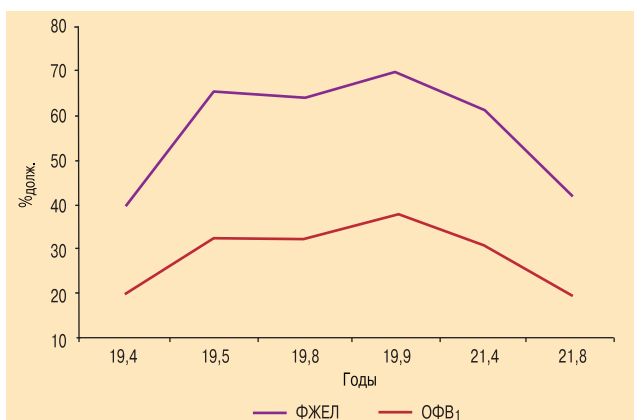


Рис. 3. Динамика показателей спирометрии больного С.
Fig. 3. Patient C.' spirometry changes

тальную гипертензию нет. С момента инициирования респираторной поддержки отека нижних конечностей не отмечается, цифры систолического давления в легочной артерии стабильные и составляют 30–35 мм рт. ст.; SpO₂ в покое на воздухе составляет 85–88 %. Динамика уровня pCO₂ и ОФВ₁ представлена на рис. 2 и 3 соответственно.

Заключение

Таким образом, проиллюстрирован интересный клинический случай течения МВ у пациента во взрослом возрасте. Прежде всего обращает на себя внимание достаточное число осложнений заболевания: хроническая гиперкапническая ДН, СД, цирроз печени, желчнокаменная болезнь, легочная гипертензия, эпизод кишечной непроходимости. Если СД, цирроз печени и кишечная непроходимость являются осложнениями, характерными для "тяжелых" генотипов, то все остальные осложнения являются следствием длительно текущего прогрессирующего поражения органов—мишеней при МВ и характерны как для "мягких", так и для "тяжелых" генотипов. Известно, что поражение респираторного тракта мало обусловлено "тяжестью" генотипа, а в большей степени зависит от многих медицинских и социальных факторов [1, 2]. Подтверждением этому отчасти является и продемонстрированный случай: отсутствие антибактериальной терапии в течение 7 лет не могло не сказаться на дальнейшем течении заболевания и функции легких, что и привело уже в подростко-

вом возрасте к формированию ДН. К тому же при отказе от антибактериального лечения, вероятно, сформировались все факторы для развития системного воспаления. Наряду с этим обстоятельством в результате отсутствия какого-либо профилактического назначения препаратов кальция и витамина D в детском и подростковом возрасте развились остеопороз и деформация грудных позвонков. Несомненно, дополнительными факторами, снижающими минеральную плотность костной ткани, явились наличие панкреатической недостаточности и цирроза печени. Формирование выраженного кифоза грудной клетки за счет "подавливания" капиллярного русла легких, наряду с ремоделированием сосудов малого круга кровообращения и гипоксической вазоконстрикцией (рефлекс Эйлера—Лиллестранда), способствовало развитию легочной гипертензии. Сама по себе кифосколиотическая деформация в сочетании с бочкообразным изменением формы грудной клетки при развитии гиперинфляции легких повлияли на эффективность работы дыхательной мускулатуры, что в свою очередь усугубило проявление ДН [6].

ДН и другие осложнения со стороны органов дыхания являются самой непосредственной причиной гибели 95 % больных МВ [2]. Когда резервы медикаментозной терапии исчерпаны, показатели легочной функции становятся крайне низкими, нарастает гипоксемия и / или гиперкапния, единственно возможным решением вопроса в настоящее время является трансплантация легких. У данного больного имеются все критерии, необходимые для проведения операции, нет ни одного абсолютного противопоказания, но грубая деформация грудной клетки делает операцию в настоящее время невозможной. Данный случай является примером, когда остеопороз, на который так мало обращают внимание специалисты, занимающиеся МВ, является тем осложнением, которое, возможно, лимитирует дальнейшую продолжительность жизни больного. Возможно, если бы у данного пациента в детском и подростковом возрасте осуществлялись адекватный контроль бронхолегочной инфекции, профилактика препаратами кальция и витамина D, своевременная диагностика снижения минеральной плотности костной ткани с помощью остеоденситометрии, а также была назначена терапия антирезорбтивными препаратами, то такой грубой деформации грудной клетки удалось бы избежать.

На примере этого же больного продемонстрирован опыт респираторной поддержки в домашних условиях в течение 2,5 года. Необходимо отметить, что если на современном этапе кислородотерапия у больных МВ с гипоксемической ДН зачастую назначается своевременно, в т. ч. и в регионах России, то респираторная поддержка воспринимается региональными специалистами по МВ как "экзотическая" процедура, требующая больших моральных и материальных затрат и, по факту, применяется только в НИИ пульмонологии (Москва). Дополнительными объективными причинами малого применения

НВЛ на дому являются высокая стоимость аппаратов НВЛ. В странах Запада "спасающая" роль НВЛ у больных МВ была отмечена еще в 1990-х годах. Особенно очевидным ее значение стало не только при разрешении острой гиперкапнической ДН, но и в контроле над хронической гиперкапнией. "Мост к трансплантации" — так ярко и четко оценен вклад НВЛ в улучшение выживаемости больных, ожидающих трансплантацию легких [7]. Необходимо отметить, что в НИИ пульмонологии имеется достаточный опыт применения НВЛ у больных МВ как в разрешении острой гиперкапнической ДН, так и в улучшении прогноза при хронической гиперкапнической ДН [8, 9].

Таким образом, в приведенном клиническом случае продемонстрировано достаточное количество осложнений заболевания во взрослом возрасте, включая развитие хронической гиперкапнической ДН. Очевидно, что внедрение современных методов респираторной поддержки и кислородотерапии, а также агрессивного подхода к базисной терапии позволили стабилизировать его клиническое состояние.

Литература

1. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 8: 179–196.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: Методические рекомендации. М.: ООО "4TE Арт"; 2008.
3. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Роль регистра московского региона в ведении больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2013; 2: 27–31.
4. George P.M., Bilton D., Hodson M.E. et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *Br. Med. J.* 2011; 342: d1008.
5. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Самойленко В.А. и др. Увеличение выживаемости взрослых больных муковисцидозом с $ОФВ_1 \leq 30\%$ от должного за последнее десятилетие. В кн.: XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.: 2012: 148.
6. Красовский С.А., Баранова И.А., Демин Н.В. и др. Минеральная плотность костной ткани, частота деформаций позвонков и периферических переломов у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2011; 5: 71–78.
7. Hodson M.E., Madden B.P., Steven M.H. et al. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients — a potential bridge to transplantation. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 524–527.
8. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у взрослых больных муковисцидозом с острой дыхательной недостаточностью. *Пульмонология: прил.* 2006: 85–91.
9. Avdeev S., Baimakanova G., Krasovsky S. et al. Home non-invasive ventilation (HNIV) improves survival in hypercapnic patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): 294s.

References

1. Castellani C., Cuppens H., Macek M. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 8: 179–196.
2. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic Fibrosis. Current Advances and Actual Problems: Methodological recommendations. Moscow: ООО "4TE Art"; 2008 (in Russian).
3. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. A role of the Moscow regional register for the management of cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya.* 2013; 2: 27–31 (in Russian).
4. George P.M., Bilton D., Hodson M.E. et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *Br. Med. J.* 2011; 342: d1008.
5. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Samoylenko V.A. et al. Improved survival in adult cystic fibrosis patients with $FEV_1 \leq 30\%$ pred. during last decade. In: The XXII Russian National Congress on respiratory disease. Moscow; 2012: 148 (in Russian).
6. Krasovskiy S.A., Baranova I.A., Demin N.V. et al. Bone mineral density and a rate of vertebral deformities and peripheral fractures in adult patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya.* 2011; 5: 71–78 (in Russian).
7. Hodson M.E., Madden B.P., Steven M.H. et al. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients — a potential bridge to transplantation. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 524–527.
8. Avdeev S.N. Non-invasive lung ventilation in adult patients with cystic fibrosis and acute respiratory failure. *Pul'monologiya: pril.* 2006: 85–91 (in Russian).
9. Avdeev S., Baimakanova G., Krasovsky S. et al. Home non-invasive ventilation (HNIV) improves survival in hypercapnic patients with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): 294s.

Received March 24, 2014
UDC 616.24-003.4-004-053.8-07

Информация об авторах

Усачева Мария Валерьевна — научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, тел.: (495) 465-74-15; e-mail: usa-mariya@yandex.ru
Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, тел.: (495) 465-74-15; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru
Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: gulsara.bai@mail.ru

Author information

Usacheva Mariya Valer'evna, Researcher of Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: usa-mariya@yandex.ru
Krasovskiy Stanislav Aleksandrovich, PhD, Senior Researcher of Cystic Fibrosis Laboratory, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru
Baymakanova Gul'sara Esengel'dievna, MD, Senior Researcher of Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: gulsara.bai@mail.ru

Поступила 24.03.14
УДК 616.24-003.4-004-053.8-07

Александр Григорьевич Чучалин. К 75-летию со дня рождения

Aleksandr G. Chuchalin. To the 75th birthday



5 января 2015 г. исполнилось 75 лет Александру Григорьевичу Чучалину — директору ФГБУ "Научно-исследовательский институт пульмонологии" ФМБА России, председателю Российского респираторного общества, главному внештатному специалисту терапевту-пульмонологу Министерства здравоохранения Российской Федерации, академику РАН, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации.

В 1963 г. Александр Григорьевич окончил 2-й МОЛГМИ (ныне РНИМУ) им. Н.И.Пирогова, затем обучался в ординатуре и аспирантуре на кафедре известного отечественного терапевта академика АМН СССР Павла Николаевича Юренева. С 1967 по 1975 г. он прошел путь от аспиранта, ассистента, затем доцента кафедры до заведующего кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, которую возглавляет более 35 лет. Круг его научных интересов, сформировавшийся в те годы, касался, прежде всего, различных аспектов патологии легких.

С именем А.Г.Чучалина связано признание отечественной пульмонологии как самостоятельной медицинской отрасли, появление среди прочих равных врачебной специальности "пульмонология", утверждение должностной категории врача-пульмонолога.

Знаменательным в его жизни стал 1990-й год — открытие созданного им Научно-исследовательского института пульмонологии. За сравнительно ко-

роткий срок институт становится главным пульмонологическим центром России, широко известным за рубежом, где решаются теоретические, лечебные и организационные вопросы до этого не существовавшей официально в нашей стране врачебной специализации — пульмонологии. Под руководством академика А.Г.Чучалина пульмонологическое направление в медицине активно формируется. В том же году вышел первый номер созданного им научного журнала "Пульмонология".

Академиком А.Г.Чучалиным за многие годы создана крупная научная школа. Под его руководством подготовлены 39 профессоров, 65 докторов и 127 кандидатов медицинских наук. Его ученики успешно работают не только в нашей стране, но и за рубежом (в США, Канаде, Великобритании, Швеции, Франции, Германии, Израиле). А.Г.Чучалин — автор 28 монографий, более 700 научных статей, опубликованных в отечественных и зарубежных журналах.

Одной из важных заслуг А.Г.Чучалина является разработка отечественной формулярной системы — информационно-методической доктрины по рациональному использованию лекарственных препаратов, основанной на принципах доказательной медицины, которая в течение последних 15 лет переиздавалась 15 раз. В 2014 г. А.Г.Чучалин завершил фундаментальный труд "Энциклопедия редких болезней", работа над которым продолжалась в течение многих лет. Это первое издание такого рода, имеющее огромное значение для всей отечественной медицины.

Вершиной современных медицинских технологий и показателем развития пульмонологии в стране принято считать трансплантацию легких. На сегодняшний день все успешные операции по пересадке легких в отечественной практике выполнены под руководством А.Г.Чучалина. С 2006 по 2015 г. под его руководством было проведено 27 успешных двусторонних трансплантаций легких — это уникальное достижение российской медицины.

В течение 22 лет проводится ежегодный Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", инициатором, организатором, научным руководителем и бессменным президентом которого является А.Г.Чучалин. Идея этого крупнейшего конгресса — претворение в жизнь мечты Александра Григорьевича о непрерывном и безостановочном образовании врачей XXI века. С докладами на Конгрессе выступают ведущие отечественные специалисты по различным врачебным специальностям и фармакологии, выдающиеся иностранные ученые. В научные и образовательные программы Конгресса включены

актовые лекции, пленарные образовательные семинары, интернет-сессии, лекции для практических врачей, клинические разборы, а также школы молодых специалистов, конкурсы молодых ученых.

А.Г.Чучалин — создатель и бессменный научный руководитель государственной научно-технической программы "Здоровье населения России".

Являясь главным редактором ведущих журналов "Пульмонология", "Атмосфера. Пульмонология и аллергология"; членом редколлегий журналов "Терапевтический архив", "Врач", "Русский медицинский журнал", "Multidisciplinary Respiratory Medicine" и "Respiratory Medicine", Александр Григорьевич вносит огромный вклад в развитие современной медицины.

Александр Григорьевич Чучалин принял участие в разработке стандартов лечения внутренних болезней; ученый *par excellence*, он добился не только включения в список жизненно необходимых препаратов противоастматических лекарственных средств, но и обеспечения больных бронхиальной астмой бесплатной лекарственной помощью.

С 2013 г. А.Г.Чучалин возглавляет Комитет по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации, является членом Исполнительного комитета Общества православных врачей России имени святителя Луки (Войно-Ясенецкого), архиепископа Симферопольского.

Признанием заслуг Александра Григорьевича стало избрание его в 1982 г. членом-корреспондентом Академии медицинских наук (АМН) СССР, а в 1986 г. — действительным членом АМН СССР. В 1987–1990 гг. А.Г.Чучалин являлся вице-президентом АМН СССР.

Талантливый ученый с широким научным кругозором, оригинальными подходами в решении многих вопросов теоретической и практической медицины, в разные годы академик А.Г.Чучалин трижды был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники и 1 раз — в области образования.

За большой вклад в развитие здравоохранения, медицинской науки и многолетнюю добросовестную работу А.Г.Чучалин был награжден орденом "За заслуги перед Отечеством" IV степени.

Заслуги академика А.Г.Чучалина признаны не только в России, но и за рубежом: он является почетным членом Европейской академии наук и искусств, Чешской академии наук, академии "Восток—Запад", академии Рамазини. В 2000 г. А.Г.Чучалин был избран вице-президентом Европейского респираторного общества — наиболее авторитетной зарубежной общественной организации врачей-пульмонологов. А.Г.Чучалин является почетным профессором МГУ им. М.В.Ломоносова, почетным членом Немецкого общества пневмологов; в 2002 г. за выдающиеся достижения в области клинической медицины первым из российских врачей награжден международной премией "Золотой Гиппократ". В 2003 г. А.Г.Чучалин удостоен награды Евроазиатского общества терапевтов "Золотой стетоскоп". Он также является лауреатом национальной премии "Призвание".

Удивительное сочетание ярких талантов — клинициста, ученого и организатора — позволило Александру Григорьевичу занять почетное место среди ведущих представителей современной российской медицины. Широта его интересов и круг знаний как в фундаментальной науке, так и в практических вопросах клинической деятельности, умение сформулировать основные проблемы сегодняшнего дня и поставить вопросы, требующие своего решения завтра, вызывают восхищение и мало кого оставляют равнодушными.

Редакционная коллегия журнала "Пульмонология" и сотрудники ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России от души поздравляют Александра Григорьевича со знаменательной датой и желают ему доброго здоровья и дальнейших успехов в его разносторонней деятельности.





**ПЕРВЫЙ ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ, ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННО
ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЙ НА ВОСПАЛЕНИЕ В ДЫХАТЕЛЬНЫХ
ПУТЯХ ПРИ ХОБЛ**

**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ ХОБЛ
У ПАЦИЕНТОВ
С ЧАСТЫМИ
ОБОСТРЕНИЯМИ
В АНАМНЕЗЕ**

- ▶ **Единственный селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4**
- ▶ **Снижает частоту обострений¹**
- ▶ **Улучшает функцию легких²**
- ▶ **Только 1 таблетка в день**

**Первый
в новом
классе**



¹ Hanania N.A., Brose M., Larsson T. et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:A4435.

² Fabbri L.M., Calverley PMA, Izquierdo-Alonso J.L. et al. Lancet 2009; 374:695-703

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс.: (495) 502 1625,
www.takeda.com.ru.

Сокращенная информация по применению. Регистрационный номер ЛП 000573-220811. Таблетки покрытые пленочной оболочкой, в 1 таблетке содержится рофлумиласт 0,5 мг. **Показания к применению:** в качестве поддерживающей терапии при лечении ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ1 должен составлять менее 50% от рассчитанного должного показателя) у взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к рофлумиласту или к любому другому компоненту препарата, среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности, возраст до 18 лет, беременность и лактация. Вследствие отсутствия достаточного опыта применения: серьезные иммунодефицитные заболевания, серьезные острые инфекционные заболевания, рак, ХСН 3 и 4 класса по NYHA. Лечение иммунодепрессивными препаратами. Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения. **С осторожностью:** психические расстройства в анамнезе; лечение ингибитором изофермента цитохрома CYP1A2 флувоксамином или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином. Легкая форма печеночной недостаточности. **Побочные эффекты:** диарея, снижение массы тела, тошнота, боли в животе, головная боль. Большинство этих неблагоприятных побочных реакций носят легкий или умеренный характер. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь по 1 таблетке 1 раз в день в одно и то же время независимо от приема пищи. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. **Полная информация о применении препарата и противопоказаниях в инструкции по медицинскому применению.**
Дата выпуска рекламы: май 2013.