



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!

Вышел в свет 1-й номер журнала "Пульмонология" за 2015 год. В передовой статье *Г.Б.Федосеева и соавт.* "В поисках истины: что такое бронхиальная астма?" освещается история изучения данного заболевания, начиная с введения термина "бронхиальная астма" (БА) Гиппократом (460–377 гг. до н. э.) до наших дней. Данное заболевание привлекало внимание таких выдающихся исторических личностей, как римский философ и писатель Сенека (4 г. до н. э. – 65 г. н. э.), греческий врач Аретей Каппадокийский (I–II в. н. э.), Ибн Сина (Авиценна, 980–1037). Вызывает восхищение предложенный Авиценной метод лечения БА: он рекомендовал больным сжигать и вдыхать околопочечную часть молодых животных. Чем не подход к методу ингаляционного применения глюкокортикостероидов? Приводятся также 10 клинико-патогенетических вариантов БА, которые, согласно общепринятой в настоящее время терминологии, по существу являются клинико-патогенетическими фенотипами, позволяющими проводить персонализированную терапию.

Большой интерес вызывают клинические рекомендации Европейского респираторного общества "Ингаляционные провокационные тесты для диагностики профессиональной бронхиальной астмы". Представлено описание и интерпретация результатов безопасного и надежного применения специфических ингаляционных провокационных тестов.

В оригинальном исследовании *О.В.Данилевской и соавт.* "Оценка метода конфокальной лазерной эндомикроскопии для диагностики альвеолярного протеиноза", посвященном актуальным вопросам пульмонологической практики, представлены новая технология визуализации клетки, а также структуры, обладающие свойством аутофлуоресценции.

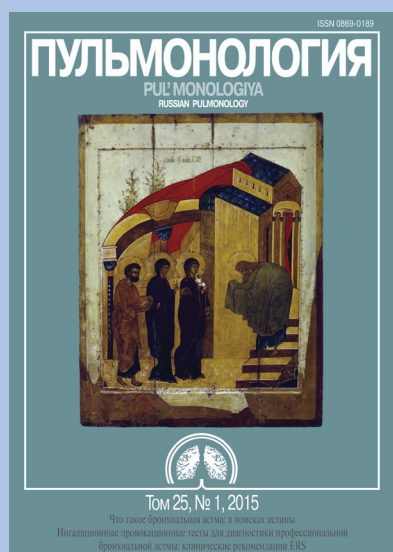
Статья *А.А.Булановой и соавт.* "Диагностика хронической обструктивной болезни легких с помощью оптико-акустического газоанализа" посвящена разработке нового неинвазивного метода скрининга хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), позволяющего быстрее и проще выявлять данное заболевание.

В работе *А.С.Панченко и соавт.* "Бронхолегочная дисплазия у детей: факторы риска и иммунобиохимические маркеры" показано, что при бронхолегочной дисплазии отмечается повышенный уровень провоспалительных (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α) и противовоспалительных (интерлейкин-4, трансформирующий фактор роста- β) цитокинов, что может играть важную роль при развитии свободнорадикального повреждения ткани легких и фиброза легких.

Тема обзорных статей, опубликованных в данном номере журнала, — клиническая практика. Так, в обзоре *С.Н.Авдеева* "Значение фиксированных комбинаций длительно действующих антихолинергических препаратов и длительно действующих β_2 -агонистов в терапии хронической обструктивной болезни легких" проводится анализ результатов исследований, посвященных применению фиксированных комбинаций антихолинергических препаратов и агонистов β_2 -адренорецепторов в терапии ХОБЛ. Отмечено, что при использовании фиксированных комбинаций препаратов достигается выраженное воздействие на клинические симптомы, легочную функцию и качество жизни пациентов с ХОБЛ. В обзоре *Е.С.Коровкиной* "Последствия внебольничных пневмоний и возможности их профилактики" анализируются эпидемиологические особенности, факторы риска, последствия и возможности профилактики данного заболевания. Приводятся подробные аргументы в пользу необходимости проведения эффективной профилактики (вакцинации) в связи с высокой заболеваемостью внебольничными пневмониями и ростом полирезистентных к антибактериальным препаратам инфекций.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Сретение Господне. Середина XV в.
Государственный Русский музей

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Российское респираторное
общество

Редакционная коллегия

Чучалин А.Г. — главный редактор
Дидковский Н.А. — зам. главного редактора
Солдатов Д.Г. — ответственный секретарь

Члены редакционной коллегии

Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Васильева И.А.,
Васильева О.С., Величковский Б.Т.,
Волков И.К., Геппе Н.А., Гушин И.С.,
Дворецкий Л.И., Зайцева О.В.,
Илькович М.М., Козлов Р.С., Кокосов А.Н.,
Котляров П.М., Синопальников А.И.,
Соодаева С.К., Стручков П.В.,
Тарабрин Е.А., 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)

Содержание

Передовая статья

- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Александрин В.А.,
Филиппова Н.А., Кракунов К.Н.
В поисках истины: что такое бронхиальная астма?5

Клинические рекомендации

- Ингаляционные провокационные тесты для диагностики
профессиональной бронхиальной астмы: рекомендации
Европейского респираторного общества19

Оригинальные исследования

- Данилевская О.В., Лесняк В.Н., Сорокина А.В., Сотникова А.Г.
Оценка метода конфокальной лазерной эндомикроскопии
для диагностики альвеолярного протеиноза33

- Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А.
Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких
на догоспитальном этапе41

- Буланова А.А., Букреева Е.Б., Кистенев Ю.В., Никифорова О.Ю.
Диагностика хронической обструктивной болезни легких
с помощью оптико-акустического газоанализа45

- Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н.
Ремоделирование крупных периферических артерий у больных
хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании
с артериальной гипертензией50

- Одончимэг П., Ичиноров Д., Сарантуяа Ж., Тумур-Очир Ц., Чойжамц Г.
Эффективность различных форм глюкокортикостероидной терапии
у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких58

- Мещерякова Н.Н., Белевский А.С.
Депрессивные изменения у больных хронической обструктивной
болезнью легких и влияние на них методов легочной реабилитации64

- Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Тубекова М.А., Яхутлова И.Л., Вознесенский Н.А.,
Хаптхаева Г.Э.
Распространенность аллергических заболеваний и их факторов риска
среди студентов медицинского вуза68

- Хоха Р.Н., Парамонова Н.С.
Эпидемиология симптомов бронхиальной астмы у детей в Республике
Беларусь на примере Гродненской области по программе ISAAC (1-я фаза) ..77

- Савушкина О.И., Антипушина Д.Н., Зайцев А.А.
Роль комплексного исследования респираторной функции в выявлении
вентиляционно-диффузионных нарушений у больных саркоидозом
органов дыхания в многопрофильном военном стационаре82

- Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Игнатьева А.В.
Бронхолегочная дисплазия у детей: факторы риска
и иммунобиохимические маркеры86

Обзоры

- Авдеев С.Н.
Значение фиксированных комбинаций длительно действующих
антихолинергических препаратов и длительно действующих β_2 -агонистов
в терапии хронической обструктивной болезни легких93

- Коровкина Е.С.
Последствия внебольничных пневмоний и возможности
их профилактики101

- Караулов А.В.
Иммуномодулирующая терапия и респираторные вирусные инфекции:
взгляд иммунолога106

Новое о лекарственных препаратах

- Шульженко Л.В., Болотова Е.В.
Эффективность и безопасность агонистов β_2 -адренорецепторов
ультрадлительного действия113

Юбилейные даты

- Памяти Льва Михайловича Клячкина. К 90-летию со дня рождения119

- Авторский указатель статей, опубликованных в журнале
"Пульмонология" в 2014 году121

- Новости ERS128

Contents

Editorial

- Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shaporova N.L., Aleksandrin V.A., Filippova N.A., Kryakunov K.N.*
Searching the truth: what is bronchial asthma?5

Clinical guidelines

- Challenge inhalation tests in the diagnosis of occupational asthma:
the guidelines of European Respiratory Society19

Original studies

- Danilevskaya O.V., Lesnyak V.N., Sorokina A.V., Sotnikova A.G.*
A role of probe-based confocal laser endomicroscopy for diagnosis
of pulmonary alveolar proteinosis33
- Bolotova E.V., Shul'zhenko L.V., Porkhanov V.A.*
Pre-hospital misdiagnosis of interstitial lung disease41
- Bulanova A.A., Bukreeva E.B., Kistenev Yu.V., Nikiforova O.Yu.*
Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease using opticoacoustic analysis ..45
- Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N.*
Large peripheral vessel remodeling in patients with chronic obstructive
pulmonary disease and in hypertension co-morbidity50
- Odonchimeg P., Ichinnorov D., Sarantuyaa Zh., Tumur-Ochir Ts., Choyzhamts G.*
Efficacy of different regimens of steroid therapy in patients with exacerbation
of chronic obstructive pulmonary disease58
- Meshcheryakova N.N., Belevskiy A.S.*
Depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and effects
of pulmonary rehabilitation64
- Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Tubekova M.A., Yakhutlova I.L., Voznesenskiy N.A.,
Khaptkhaeva G.E.*
Prevalence of allergic disease and risk factors in medical students68
- Khokha R.N., Paramonova N.S.*
Bronchial asthma symptoms and diagnosis prevalence in children at the Grodno
region as a representative of the Republic of Belarus according to the ISAAC
program (phase I)77
- Savushkina O.I., Antipushina D.N., Zaytsev A.A.*
A role of respiratory functional investigation for detection of lung diffusion
disorders in patients with pulmonary sarcoidosis admitted to in
a multidisciplinary military hospital82
- Panchenko A.S., Gaymolenko I.N., Ignat'eva A.V.*
Bronchopulmonary dysplasia in children: risk factors, immunological
and biochemical markers86

Reviews

- Avdeev S.N.*
A role of fixed combinations of long-acting anticholinergics and long-acting
 β_2 -agonists in therapy of chronic obstructive pulmonary disease93
- Korovkina E.S.*
Outcomes of community-acquired pneumonia101
- Karaulov A.V.*
Immunomodulating therapy and respiratory viral infections: an immunologist's
point of view106

New drugs

- Shul'zhenko L.V., Bolotova E.V.*
Efficacy and safety of long-acting β_2 -adrenoreceptor agonists113

Anniversaries

- To the memory of Lev M. Klyachkin. To the 90th birthday119
- Author index of articles published in the "Pulmonology" journal in 2014121

ERS news

Healthcare Ministry of Russian Federation Russian Respiratory Society

Editorial Board

Chief Editor – A.G.Chuchalin
Deputy Chief Editor – N.A.Didkovskiy
Associate Editor – D.G.Soldatov

Members

S.N.Avdeev, Z.R.Aysanov, I.A.Vasil'eva,
O.S.Vasil'eva, B.T.Velichkovskiy,
I.K.Volkov, N.A.Geppe, I.S.Gushchin,
L.I.Dvoretzkiy, O.V.Zaytseva,
M.M.Il'kovich, R.S.Kozlov, A.N.Kokosov,
P.M.Kotlyarov, A.I.Sinopal'nikov,
S.K.Soodaeva, P.V.Struchkov,
E.A.Tarabrin, G.B.Fedoseev,
N.E.Chernekhovskaya, A.L.Chernyaev,
E.I.Shmelev

Editorial Council

V.N.Abrasimov (Ryazan')
A.A.Vizel' (Kazan')
M.M.Kirillov (Saratov)
I.V.Leshchenko (Ekaterinburg)
M.T.Lutsenko (Blagoveshchenck)
K.A.Masuev (Makhachkala),
Yu.M.Perel'man (Blagoveshchensk)
L.D.Sidorova (Novosibirsk)
S.A.Simbirtsev (Saint-Petersburg)
G.I.Sukhanova (Vladivostok)
G.V.Trubnikov (Barnaul)
Ya.N.Shoykhet (Barnaul)
R.Dierkesmann (Germany)
G.Massard (France)
C.Voisin (France)

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

**Scientific and practical journal
Publishes 6 issues annually
Established at 1990**

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 Чучверя Л.В.
Перевод Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка Стариковская Л.Б.
Художественный редактор Ефремов П.П.

The Publications Office Address:

32, building 4, 11th Parkovaya street,
Moscow, 105077, Russia
Federal institution "Pulmonology Research Institute",
Federal Medical and Biological Agency of Russia
The "Pul'monologiya" Editorial office

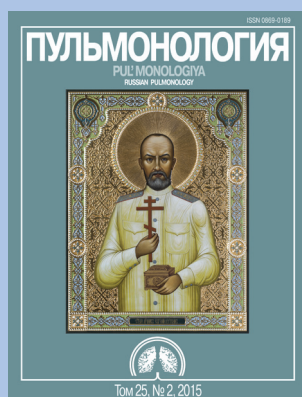
tel / fax: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included to the Ulrich's
Periodicals Directory International database and to the
Russian Science Citation Index

Certificate N 75, received 14.09.90

According to a resolution of the State Commission
for Academic Degrees and Titles PUL'MONOLOGIYA
was entered a list of Russian reviewed scientific
journals intended to issuing principal scientific
results of PhD and MD dissertations.
<http://vak.ed.gov.ru>

Executive Editor – T.V.Parkhomenko
Science Editor – S.N.Avdееv
Editor – L.V.Chuchvera
Translation – S.Yu.Chikina
Computer-aided makeup – L.B.Starikovskaya
Art Editor – P.P.Efremov



Читайте в следующем номере:

Оценка физической активности у больных хронической обструктивной
болезнью легких

Клинические рекомендации Европейского респираторного общества

Влияние ангиопротекторов на морфологические изменения в легких
на модели хронической обструктивной болезни легких

Двораковская И.В., Золотницкая В.П., Нутфулина Г.М. и соавт.

Рентгенофункциональная характеристика мукоцилиарного клиренса
в дыхательных путях

Криштафович А.А., Ариэль Б.М.

Подписано в печать 27.04.2015. Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 218

ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "КОДА"

© Пульмонология, 2015

В поисках истины: что такое бронхиальная астма?

Г.Б.Федосеев, В.И.Трофимов, Н.Л.Шапорова, В.А.Александрин, Н.А.Филиппова, К.Н.Крякунов

ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8

Резюме

В обзоре исследований подтверждается "многоликость" бронхиальной астмы (БА) и необходимость фенотипирования больных для выбора наиболее эффективной персонализированной терапии. Обосновывается целесообразность выделения 10 клинико-патогенетических фенотипов БА и приводится клиническая, лабораторная и инструментальная диагностика этих фенотипов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, фенотипы.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18

Searching the truth: what is bronchial asthma?

G.B.Fedoseev, V.I.Trofimov, N.L.Shaporova, V.A.Aleksandrin, N.A.Filippova, K.N.Kryakunov

State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 6 / 8, L'va Tolstogo ul., Saint-Petersburg, 197089, Russia

Summary

Authors of this article have been studying clinical and pathogenic features of bronchial asthma for about 40 years. As a result, 10 clinicopathological variants of asthma have been described. This classification is based on a type of the airway inflammation, age at the disease onset, triggers and risk factors, presence of upper airway disease, endocrine and immune pathology, psychological characteristics of the patients, clinical features and course of asthma. An algorithm of diagnosis has been developed for each clinicopathological variant. Recently, according to a tendency to describe different asthma phenotypes the authors propose the term "clinicopathological phenotypes of asthma" in order to bring Russian terminology in line with international consensuses.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, phenotypes.

Бронхиальная астма (БА) изучается в течение многих веков. Термин "бронхиальная астма" был введен Гиппократом (460–377 гг. до н. э.), по-видимому, объединив в нем все патологические состояния, сопровождавшиеся удушьем (БА, сердечная астма, круп, инородное тело в бронхах и др.). Гиппократ подчеркивал приступообразность БА, поэтому он считал ее неврогенной болезнью, сходной со "священной болезнью" — эпилепсией.

Римский философ и писатель *Сенека* (4 г. до н. э. — 65 г. н. э.) в молодости заболел БА, которая преследовала его всю жизнь. Он сравнивал ее приступы с последним вздохом умирающего. Когда в Риме у него возникал приступ удушья, он уезжал за город, где ему становилось лучше: это один из первых примеров эффекта элиминации.

Из античных авторов БА наиболее детально изучена греческим врачом *Аретеем Каппадокийским* (I–II в. н. э.). Около 1 800 лет назад он дал подробное описание приступа БА: "...их свистящее дыхание раздувает грудную клетку, их сотрясает мучительный кашель...". Он одним из первых отметил предрасположенность к БА у работников ряда профессий (чесальщики шерсти, работающие с гипсом и известью, кузнецы и др.). Его можно считать родоначальником представлений о профессиональной БА и роли внешних раздражителей. В текстах *Аретея* о БА имеется первая классификация БА, а также первая попытка выделить фенотипы этой болезни: 1-й вариант про-

воцируется холодным и влажным воздухом, 2-й — физической нагрузкой.

Ибн Сина (Авиценна, 980–1037) был полностью согласен с мнением *Гиппократа* о родстве БА с эпилепсией, называя БА "легочной судорогой".

Маймонид (*Моше бен Маймон*, 1135–1204) — раввин, философ, богослов, ученый в области физики и математики — был известным врачом. Важным медицинским сочинением *Маймонида* был трактат о БА, состоявший из 13 глав. В лечении БА он придавал особое значение образу жизни и психотерапевтическому воздействию, а в перечне болезней, которые можно излечить, врачую душу больного, он называл и БА. *Маймонид* по праву может считаться пионером в создании методов психотерапии больных БА.

Итальянский математик, техник *Джироламо Кардано* (1501–1576) известен как специалист по лечению БА. Описан случай из его врачебной практики, когда он посоветовал больному БА заменить пуховую перину на шелковую подстилку, после чего ночные приступы удушья прекратились — блестящее подтверждение эффекта элиминационной терапии.

Потомственный английский врач *Генри Хайд Салтер* (1823–1871), выпускник Королевского медицинского колледжа, с детства страдал затяжным кашлем, затем у него развилась БА. По примеру многих врачей он занялся изучением этой болезни. Итогом этой работы стала книга "*On Asthma. Its Pathology and*

Treatmenet", в которой детально описана клиническая картина БА: "Ужасы астматического пароксизма намного превышают любую острую физическую боль. Чувство надвигающегося удушья, мучительная борьба за дыхание, за жизнь — страшны". Большая заслуга *Салтера* — создание, по сути, 1-й классификации БА (1868), основанной на следующих 5 этиопатогенетических механизмах:

- вдыхание различных частиц (химических, выделений животных и др.);
- воспаление дыхательных путей;
- нервно-рефлекторное влияние;
- раздражение, поступающее из центральной нервной системы;
- нарушения в составе крови.

Салтер, по существу, предвидел все направления в изучении БА: воздействие аллергенов, воспаление как основной патогенетический механизм, роль изменения нервной системы и гуморальные механизмы.

Ф.М.Ракеман (1887–1973) с отличием окончил Гарвардский медицинский колледж, рано начал заниматься проблемами аллергологии, в частности БА. В его статье "Клиническое исследование 150 случаев БА" (1918) высказана мысль о том, что не у всех больных БА аллергической природы и подразделил БА на 2 варианта: внешнюю (*extrinsic* — атопическая) и внутреннюю (*intrinsic* — неатопическая). Отмечено, что внешняя БА чаще встречается у детей, чаще у мальчиков, и имеет тенденцию быть наследственной. К неатопической БА *Ф.М.Ракеманом* отнесены все случаи БА, не связанные с аллергией и, в первую очередь, протекающие на фоне хронической инфекции придаточных пазух носа, десен, зубов, верхних дыхательных путей, хронического бронхита, полипы полости носа. Чаще неатопическая БА бывает у взрослых и имеет труднокурабельное, затяжное течение. В лечении ведущую роль играет санация инфекционных очагов, полипэктомия и, возможно, вакцинотерапия. В старшей возрастной группе существенную роль играет как психическое, так и соматическое истощение. Трудно переоценить заслугу *Ф.М.Ракемана* в разработке представлений о БА. Им было четко сформулировано представление о 2 группах причинно-значимых факторов, формирующих заболевание, и определены подходы к диагностике и лечению этих больных, подчеркнута особая роль инфекции и нервно-психического стресса в формировании БА.

М.Турнер-Вервик (1924–2011, Великобритания) — первая женщина-президент Королевской коллегии врачей. Ею было разработано представление о т. н. "хрупкой" БА (*brittle asthma*), диагностике и лечении этого состояния, а также о "ночной", "необратимой" и БА с выраженным утренним снижением легочной функции [1].

В 1969 г. была опубликована классификация БА *А.Д.Адо* и *П.К.Булатова* [2], в которую были включены этапы развития (состояние предастмы, клинически выраженная БА), формы (атопическая и инфекционно-аллергическая), тяжесть и фазы те-

чения. В 1982 г. эта классификация была дополнена представлением о 10 клинко-патогенетических вариантах (КПВ) течения БА [3, 4]. К сожалению, ограниченный объем статьи лишает возможности привести более обширный обзор публикаций, посвященных клинической картине и классификации БА.

Всемирной организацией здравоохранения утверждена классификация БА (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, 1992), в которой указаны 4 формы, по существу, фенотипа БА (преимущественно аллергическая, неаллергическая, смешанная, неуточненная БА) и астматический статус.

В повторных редакциях международных согласительных документов по диагностике и лечению БА (*Global Initiative for Asthma* — GINA) собран и обобщен накопленный за многие годы материал, касающийся всех аспектов этой болезни.

Основные выводы, характеризующие представление о БА, могут быть кратко сформулированы следующим образом:

- БА — полигенная наследуемая болезнь. Наследуются биологические дефекты органов и систем, обеспечивающие проходимость бронхов;
- причинно-значимые факторы связаны как с внутренней, так и с внешней средой организма больного БА;
- основной патогенетический механизм — воспаление органов дыхания, которое возникает на базе наследственной предрасположенности, — связан с различными факторами внешней среды и имеет различные механизмы формирования;
- перечисленное является причиной этиологической и патогенетической "многоликости" БА при относительной однотипности клинических проявлений болезни.

Лечение больных БА, основанное на элиминации причинно-значимых факторов, купировании воспаления и восстановлении проходимости бронхов, имеет положительный результат: болезнь стала протекать значительно легче, улучшилось качество жизни больных, значительно уменьшилась летальность.

Однако по обобщенным данным различных авторов даже при применении современных методов лечения добиться контроля над течением БА удастся у $\leq 50\%$ больных, низка эффективность лечения больных с тяжелым течением БА. Вероятно, достигнута максимальная возможность получения положительного эффекта при применении используемых в настоящее время лекарственных средств и современной методологии лечения, нужны новые, основанные на новых механизмах действия, лечебные методики, новые средства доставки лекарственных препаратов.

Возможные направления для решения этой задачи:

- совершенствование применения старых и создание новых, основанных на современных научных данных, лекарственных препаратов и средств их доставки (для лечения болезни);

- совершенствование применения старых и создание новых, основанных на современных научных данных, методов системного немедикаментозного лечения (помощь пациенту);
- разработка оптимальных комплексов лекарственной и немедикаментозной терапии в различные фазы болезни с учетом индивидуальных особенностей течения БА (персонализированная интегративная терапия);
- доклиническая диагностика имеющихся биологических дефектов и первичная доклиническая профилактика БА.

Для решения этих задач необходимо сопоставление результатов современных многоуровневых научных исследований с клиническими данными с учетом "многоликости" БА и формирование фенотипов, ориентирующих на проведение персонализированной терапии.

Формирование фенотипов

Фенотипирование должно преодолеть разрыв между клинической медициной и фундаментальными науками. Огромный научно-технический прогресс, достигнутый за последние десятилетия, делает этот разрыв все более значительным [5]. При проведении фенотипирования находятся ответы на вопросы об этиологических триггерах, особенностях клинического течения и необходимости персонализированной терапии. Особое значение имеет признание гетерогенности воспаления у больных БА, а также выявление новых фенотипов воспаления [6]. Фенотипы позволяют сформировать новое представление о патогенезе заболевания, прогнозировать реакцию на лечение и динамику развития БА [7]. Клиническое фенотипирование позволяет распределить больных по подгруппам с учетом клинических данных, функциональных показателей и триггерных факторов [8]. При клиническом фенотипировании не анализируются этиологические и патогенетические механизмы и их взаимосвязи. Это осуществляется в процессе эндотипирования БА. Эндотип характеризует патогенетические механизмы, лежащие в основе клинического фенотипа. Клиническое фенотипирование позволяет осуществлять персонализированную терапию и прогнозировать эффективность лечения, а также установить, при наличии каких фенотипов БА целесообразно применение тех или иных лекарств. Основная цель фенотипирования — облегчить выбор наиболее эффективной терапии, особенно для труднокурабельных больных БА.

Кластерный метод формирования фенотипов

Используются 2 метода формирования фенотипов: выявление фенотипов на основании клинко-биологических параметров (создание так называемых клинко-биологических фенотипов) и определение фенотипов с помощью кластерного анализа. При помощи кластерного метода учитывается взаимное влияние большого числа показателей, по которым

изучаются объекты в большой выборке [9]. Кластерный анализ относится к группе многомерных математических алгоритмов, которые дают возможность осуществить количественную оценку сходства между людьми на основе нескольких переменных [10]. Имеются 3 условия, которые нужно учитывать при проектировании кластерного анализа:

- отбор обследуемых: они не должны быть как слишком похожими, так и сильно различаться между собой;
- выбор переменных для проведения анализа: переменные должны отражать предполагаемые механизмы и клинические характеристики различных фенотипов;
- число выбранных для анализа переменных: согласно накопленному опыту проведения кластерных исследований, оптимальное число переменных — 10 [11].

При кластерном аналитическом подходе должны различаться сложные фенотипы БА [12]. Фенотипы, полученные в т. ч. с использованием кластеров, имеют клиническое значение, с их помощью прогнозируется эффективность лечения, но не раскрываются глубинные механизмы формирования БА. Для этого необходимы данные геномики, протеомики и метаболомики с использованием кластерного метода и формированием соответствующих фенотипов [13].

Конечный итог работы по использованию кластерного метода и формирования фенотипов — создание фенотип-специфической терапии, особенно тогда, когда для лечения будут применяться биологически активные молекулы и средства таргетной терапии [14].

Особенности использования фенотипов для научных и клинических целей

Важным вопросом при определении клинической группы у больных БА с использованием фенотипов является проблема их стабильности. Было проведено [15] повторное определение фенотипов течения БА на протяжении 10 лет у 3 320 взрослых. Сохранение фенотипа отмечено у 54–88 % обследованных в зависимости от фенотипа. Неблагоприятная динамика чаще наблюдалась у больных с неаллергическим фенотипом. Нередко происходит смена фенотипа воспаления по данным цитологического исследования мокроты. У 41 % больных БА детей отмечена нестабильность фенотипа воспаления при любой тяжести течения болезни. У 80 % больных через 12 нед. применения плацебо была констатирована замена нейтрофильного фенотипа на эозинофильный без установления каких-либо причин. Вероятно, это может быть связано с воздействием факторов внешней среды, таких как аллергены, сезонные изменения, экологические факторы и инфекция органов дыхания [16]. Процентное содержание эозинофилов в мокроте уменьшается в процессе лечения глюкокортикостероидами (ГКС) [17].

Еще одна проблема состоит в том, что отдельные проявления болезни могут быть при разных сравни-

ваемых между собой фенотипах. Это создает неточность в оценке сравниваемых состояний. Например, неточность классификаций дыхательных расстройств и трудности в проведении дифференциальной диагностики связаны с так называемым перекрытием фенотипов сравниваемых состояний (БА, хронический бронхит, эмфизема легких и т. п.) [18]. Разные патогенетические механизмы могут иметь сходные клинические проявления, например эндотипы БА с выраженным Th-2-воспалением и при отсутствии Th-2-воспаления по ряду показателей перекрываются, что создает большие трудности и неточность при сравнении этих эндотипов [19].

Клиническое фенотипирование больных БА осуществляется по клиническим и анамнестическим данным, позволяющим распределить больных по подгруппам (фенотипировать) с учетом общих, статистически усредненных функциональных показателей и триггерных факторов [20]. Клиническое фенотипирование не включает описание этиологических и патофизиологических механизмов. Это осуществляется путем эндотипирования больных БА. Эндотип должен характеризовать патогенетические механизмы, лежащие в основе клинического фенотипа [21]. Эндотип заболевания — это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом [22].

В литературе приведено много данных по фенотипированию и эндотипированию БА. При проведении фенотипирования взрослых больных БА ($n = 224$) с использованием кластерного анализа установлено 4 фенотипа:

- 1-й — с поздним началом, неатопическая, негранулоцитарная БА;
- 2-й — раннее начало, atopическая БА;
- 3-й — БА с поздним началом и эозинофилией;
- 4-й — плохо контролируемая БА, смешанный гранулоцитарный вариант, низкий уровень объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$, %_{долж.}) [23].

Проведен также кластерный анализ для определения клинических фенотипов у больных БА детей и взрослых ($n = 1\,895$). Определено 4 фенотипа: 2 — взрослые и дети с активным течением болезни и 2 — с легким течением болезни, повышенной выраженностью атопии, которые отличались по возрасту начала болезни [24].

При масштабном исследовании по фенотипированию больных БА ($n = 22\,368$) выявлено 5 фенотипов:

- аллергический;
- неаллергический;
- аспириновый;
- связанный с инфекцией;
- связанный с физической нагрузкой [14].

Также при исследовании у больных с легким течением БА установлено 3 фенотипа:

- с ранним началом, эозинофильным воспалением дыхательных путей;
- с неэозинофильным воспалением, ожирением (преобладали женщины);

- курательная БА при наличии гиперреактивности. У детей выделены 4 фенотипа БА [25];
- свистящее дыхание в младшем возрасте;
- хрипы у малыша неатопического происхождения;
- иммуноглобулин (Ig) Е-вызванные хрипы;
- позднее начало детской БА.

Однако есть мнение, что клинические фенотипы неактуальны для врачебной практики [26].

Наиболее практически значимые результаты были получены при фенотипировании с использованием данных цитологического исследования индуцированной мокроты. Один из основных методов исследования мокроты — цитологический с подсчетом клеток и формированием цитограммы, в которой указывается процентное содержание каждой клетки. В результате многочисленных исследований было сформировано представление о следующих клеточных фенотипах цитограммы мокроты:

- эозинофильный ($\geq 2\%$ эозинофилов);
- нейтрофильный ($\geq 61\%$ нейтрофилов);
- смешанный;
- неэозинофильный (эозинофилы $< 2\%$);
- ненейтрофильный (нейтрофилы $< 61\%$), получивший название малогранулоцитарный (*pauci-granulocytic*).

При кластеризации профилей экспрессии генов у больных БА [27] выявлены 3 различных транскрипционных фенотипа БА. У больных с I транскрипционным фенотипом установлен высокий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе и большой процент эозинофилов в мокроте. У больных со II транскрипционным фенотипом отмечалось уменьшение $ОФВ_1$ (%_{долж.}) и высокое содержание нейтрофилов в мокроте. У больных с III транскрипционным фенотипом в мокроте выявлено увеличенное содержание макрофагов. Эти данные свидетельствуют о генетической основе формирования разных цитологических фенотипов воспаления у больных БА.

Эозинофильный фенотип чаще всего связан с atopическим фенотипом БА и положительной реакцией на лечение ингаляционными ГКС (иГКС) [28]. У 22 % больных БА взрослых, не лечившихся иГКС, отмечалась постоянная эозинофилия мокроты, у 31 % эозинофилия констатировалась периодически и у 47 % содержание эозинофилов в мокроте было постоянно низким ($< 2\%$) [29]. В проведенных исследованиях подтверждается высокая прогностическая чувствительность определения эозинофилии мокроты, нарастание которой предшествует обострению БА [30]. Эозинофильный фенотип присущ больным БА, которые хорошо реагируют на лечение иГКС и препаратами антиинтерлейкина (анти-IL)-5 [31]. Низкое содержание эозинофилов в мокроте установлено у пациентов с БА при недостаточной эффективности лечения иГКС [29]. Отмечено, что эозинофилия мокроты не всегда соответствует легкому течению БА и успешному лечению иГКС [32], а мнение о том, что контроль над эозинофилией мокроты обеспечит высокую эффективность лечения, подтверждается не всегда [33]. Отсут-

ствие положительного эффекта у лиц с эозинофильным фенотипом БА, несмотря на лечение иГКС, связан с ремоделированием дыхательных путей и негативным прогнозом [34].

Нейтрофильный фенотип воспаления у больных БА часто связывается с вирусным заболеванием органов дыхания: у 70 % пациентов с БА и респираторной вирусной инфекцией отмечен нейтрофильный фенотип мокроты [35]. Бактерии, активизируя иммунный ответ путем высвобождения провоспалительных цитокинов (IL-8, фактор некроза опухоли), могут индуцировать нейтрофильное воспаление [36]. Одной из частых причин формирования нейтрофильного воспаления у больных БА рассматривается *Chlamydomphila pneumoniae* [37]. Однако роль *Chlamydomphila pneumoniae* в формировании нейтрофильного воспаления подтверждается не во всех работах [38]. Морфологические отличия эозинофильного и неэозинофильного (нейтрофильного) фенотипов БА касаются формирования субэпителиального фиброза [39] у лиц с эозинофильным фенотипом БА и эмфиземы легких — с нейтрофильным фенотипом.

У больных БА чаще определялся эозинофильный фенотип, связанный с воздействием неинфекционных аллергенов. В исследовании *N.R.Mohamed et al.* (2014) [40] у 63,8 % больных установлено эозинофильное воспаление, у 10 % — нейтрофильное, у 10 % — смешанное, а у 26,2 % — малогранулоцитарный (*pau-cigranulocytic*) фенотип воспаления. Подчеркивается, что степень контроля над эффективностью лечения БА не зависит от фенотипа воспаления. У значительной части труднокурабельных, со свистящим дыханием больных БА взрослых и детей выявлен нейтрофильный вариант воспаления [41].

Во время обострения БА у детей и взрослых чаще выявляется нейтрофильный фенотип, а во время ремиссии — эозинофильный [38]. Увеличение содержания эозинофилов в мокроте сочеталось с увеличением тяжести течения БА, а уменьшение сопровождалось улучшением состояния. Это послужило основанием для того, чтобы содержание эозинофилов рассматривалось в качестве маркера тяжести течения БА [42]. Установлено, что эозинофильный фенотип воспаления сопровождается хорошим ответом на лечение иГКС и анти-IL-5-препаратами [43, 44].

Нередко происходит смена фенотипа воспаления. У 41 % больных БА детей отмечена нестабильность фенотипа воспаления при любой тяжести течения болезни. У 80 % больных через 12 нед. применения плацебо констатируется замена нейтрофильного фенотипа на эозинофильный без каких-либо установленных причин. Вероятно, это может быть связано с воздействием факторов внешней среды, таких как аллергены, сезонные изменения, экологические факторы и инфекция органов дыхания [16]. Процентное содержание эозинофилов в мокроте уменьшается в процессе лечения ГКС [17]. В работе *R.J.Hancox et al.* (2012) [16] констатируется очевидная изменчивость клеточного состава индуцированной мокроты и сделаны следующие выводы:

- эозинофильный и нейтрофильный варианты цитогаммы мокроты, вероятно, характеризуют тяжесть заболевания БА, а не фенотипы воспаления;
- эозинофильный или нейтрофильный характер воспаления у данного больного определяются только при повторном исследовании в динамике. У пациента может быть несколько клеточных фенотипов воспаления. В исследовании [45] отмечено, что у 63 % больных БА детей имеется 2–3 фенотипа воспаления одновременно.

Гетерогенность БА связана с различными иммунологическими ответами, в частности, с выраженным Th2-воспалительным ответом или отсутствием выраженного Th2-воспаления [21]. Механизмы, формирующие Th2-иммунный ответ, являются основными при развитии воспалительного процесса у больных атопической БА [46].

Молекулярное фенотипирование БА на основе Th2-воспаления имеет важное терапевтическое значение по 2 причинам:

- обструкция бронхов у больных с Th2-воспалением хорошо купируется иГКС, что отличает их от лиц без такового;
- изучается возможность использования с лечебной целью средств, блокирующих связанные с Th2-воспалением цитокинов в т. ч. IL-13 [47].

Высказано мнение о том, что при молекулярном фенотипировании БА по определению Th2-цитокинов имеются преимущества по сравнению с фенотипированием по цитогамме индуцированной мокроты по следующим причинам:

- при воздействии основных молекулярных механизмов запускаются воспалительные патологические процессы и, следовательно, определяются окончательные цели направленной терапии;
- фенотипирование экспрессии генов определяет гены, которые способствуют развитию этого сложного заболевания;
- полученные при этом данные будут способствовать выявлению секретируемых белков, что может быть использовано в диагностических целях [47].

В молекулярно-генетическом исследовании различных фенотипов БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), проведенном *Л.М.Огородовой и соавт.* (2013) [48] подтверждена важность ADRB2 в развитии фенотипов тяжелой БА и участие гена M3-холинорецептора в формировании клинических вариантов ХОБЛ. В результате исследования фенотипов сочетания ХОБЛ и БА было установлено 3 клинически значимых фенотипа:

- с обострениями;
- с эмфиземой;
- смешанный (ХОБЛ + БА) [49].

Испанским обществом пульмонологов и торакальных хирургов был разработан согласительный документ, в котором изложены диагностические критерии смешанного фенотипа ХОБЛ + БА. Приводятся 16 диагностических критериев, 6 из которых получили максимальную поддержку экспертов (табл. 1) [50].

Таблица 1
Диагностические критерии смешанного фенотипа
(согласительный документ Испанского общества
пульмонологов и торакальных хирургов)

Table 1
Diagnostic criteria of "overlap" phenotype of COPD and
asthma

Диагностические критерии, по которым было достигнуто согласие	Согласие, %
Явно положительный результат оценки реакции на бронхорасширяющее средство (увеличение ОФВ ₁ > 15 % и > 400 мл по сравнению с исходным значением)	94
Эозинофилия мокроты	94
≥ 2 случаев положительного результата оценки реакции на бронхорасширяющее средство (увеличение ОФВ ₁ > 12 % и > 200 мл по сравнению с исходным значением)	89
БА в анамнезе (в возрасте до 40 лет)	78
Высокий уровень общего IgE	78
Атопия в анамнезе	78
Периферическая эозинофилия	67
Сезонная или необычная вариабельность симптомов	61
Положительные результаты скарификационных проб	50
Высокое значение фракции выдыхаемого оксида азота	50
Положительный результат провокационной пробы с метахолином	50
Вариабельность значения максимального объема выдоха > 20 %	50
БА и / или атопия в семейном анамнезе	50
Ринит (любого типа)	44
Обратимость текущего результата оценки реакции на бронхорасширяющее средство	44
Положительный результат оценки реакции на оральный прием ГКС	44

При оценке эффективности использования фенотипов и эндотипов БА для выбора персонализированной фенотип-специфической терапии отмечается безусловная польза для выбора терапии цитогаммы индуцированной мокроты: при наличии эозинофильного фенотипа прогнозируется высокая эффективность ИГКС, а при неэозинофильном (нейтрофильном) фенотипе мокроты — благотворное влияние макролидов [51] и антихолинэргических препаратов длительного действия [52].

Для определения фенотипов БА используются и данные генетического исследования. Однако несмотря на масштабные исследования генетических механизмов БА, генетические основы БА во многом пока остаются неизвестными [53]. Становится все более очевидной генетическая гетерогенность, полигенность БА [54]. Для повышения диагностической эффективности геномных данных рекомендуется использовать более однородные и укрупненные фенотипы БА [55].

В исследовании [14] при определении фенотипа БА у больных ($n = 22\,368$) обнаружено 367 фенотипов, которые были объединены в 5 фенотипов по триггер-вызывающему фактору: аллергическая, неаллергическая, аспириновая, связанная с инфекцией и вызываемая физической нагрузкой БА.

В процессе создания классификаций БА использовался клинический опыт, врачебные наблюдения. Так появились классификации, в которых учитыва-

ются аллергическая — неаллергическая, внешняя — внутренняя, "хрупкая", "ночная" и другие варианты течения БА, которые, по существу, являются фенотипами БА.

Исходя из представления о гетерогенности БА и необходимости разработки персонализированной терапии за последние 40 лет была выполнена работа по изучению КПВ БА с учетом конкретной клинической характеристики и разных факторов, формирующих у больных БА воспаление.

А.Г.Чучалин и соавт. безусловно правы, утверждая: "Астма вне зависимости от степени ее тяжести — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей", "... одна из главных задач, которая стоит сегодня в области понимания этих процессов (механизмов воспаления. — Прим. авт.), связана с тем, что именно становится причиной персистирующего воспаления" [56, 57]. С точки зрения современной патофизиологии и общей патологии, воспаление — типовой фазово-развивающийся патологический процесс, сформировавшийся в ходе эволюции и возникающий в ответ на местное тканевое повреждение. Воспаление — универсальная, генетически запрограммированная реакция организма на повреждение различной природы. Вместе с тем подчеркивается, что "несмотря на универсальность основополагающих механизмов воспаления, в каждом конкретном случае процесс уникален по своим проявлениям. Индивидуальные особенности воспаления зависят от его локализации в различных органах, характера этиологического фактора, фенотипических и генетических свойств вторгшегося микроорганизма, соотношения длительности и выраженности отдельных фаз и частных механизмов, лежащих в его основе" [58].

Известно несколько этиопатогенетических вариантов воспаления у больных БА [59]:

- иммуноопосредованное, в т. ч. аллергическое;
- инфекционное;
- нейрогенное;
- дисметаболическое;
- токсическое;
- от воздействия физических и механических факторов;
- смешанное.

В каждом из перечисленных вариантов воспаления имеются особенности формирования и течения: например, характер нарушения цитокиновой регуляции отличается при различных иммуноопосредованных заболеваниях, что может служить основанием для выбора индивидуальной терапии [60]. Определение характера воспаления в практической лечебной работе весьма затруднено и может косвенно осуществляться по наличию у больного следующего КПВ течения БА (1977) [61]:

- атопического;
- инфекционно-зависимого;
- стероидозависимого;
- дизовариального;
- аспириновой БА;
- БА физического усилия;

- нервно-психического;
- холинергического;
- адренергического дисбаланса;
- аутоиммунной БА;

Представление о фенотипах БА и эти состояния, которые, в соответствии с современной терминологией, являются фенотипами БА и названные КПВ БА, 37 лет назад отсутствовали. Работа по созданию КПВ продолжалась на кафедре госпитальной терапии Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова и во Всесоюзном научно-исследовательском институте пульмонологии в течение десятков лет. Полученные при этом данные неоднократно публиковались. После 1-й публикации вышли в свет данные (1988) о распространенности КПВ у пациентов с БА ($n = 260$), лечившихся в Клинике госпитальной терапии (табл. 2) [62].

В 2010 г. был проведен очередной анализ наличия КПВ у лечившихся в Клинике госпитальной терапии больных БА (табл. 3) [63].

Распределение КПВ в зависимости от тяжести течения БА представлено в табл. 4. У больных с тяжелым течением БА в 2 раза чаще, чем у лиц с легким течением, имелся инфекционно-зависимый вариант, и в 2 раза чаще — нервно-психический. У больных с легким течением БА отсутствовал стероидозависимый и аспириновый варианты течения. Особого внимания заслуживает то обстоятельство, что у 72,7 % пациентов с тяжелым течением БА отмечена стероидная зависимость.

Чем тяжелее протекала БА, тем большее число КПВ отмечалось у 1 больного: при легком течении — в среднем 1,78; при средней тяжести — 2,736; при тяжелом — 3,364. Частота встречаемости причинно-значимых аллергенов представлена в табл. 5.

Чаще других отмечалась сенсibilизация бытовой пылью. Это соответствует результатам эпидемиологических исследований, в которых показано, что до 85–90 % больных БА сенсibilизированы бытовой пылью, основным алергизирующим компонентом которой является клещевой аллерген [64]. Обращает на себя внимание, что непереносимость лекарственных препаратов у больных с тяжелым те-

Таблица 2
Распределение КПВ и их сочетаний
у больных БА ($n = 260$) [62]
Table 2
Distribution of clinicopathological variants
and their overlap in patients with asthma ($n = 206$) [62]

КПВ и их сочетание	%
Атопический	17,7
Инфекционно-зависимый	24,2
В сочетании с другими КПВ:	
атопический	18,5
инфекционно-зависимый	17,7
нервно-психический	18,8
аспириновая БА	16,9
стероидозависимая БА	11,1
Адренергический дисбаланс	3,8
Аутоиммунный вариант	0,4

Таблица 3
КПВ БА ($n = 181$) [63]
Table 3

Clinicopathological variants of asthma ($n = 181$) [63]

КПВ и их сочетание	%
Атопический	15,46
Атопический в сочетании с:	
нервно-психическим	7,18
стероидозависимым	0,55
стероидозависимым и нервно-психическим	0,55
стероидозависимым, нервно-психическим и аспириновым	0,5
Инфекционно-зависимый	0,55
Инфекционно-зависимый в сочетании с:	
нервно-психическим	0,55
стероидозависимым	1,11
стероидозависимым и нервно-психическим	3,32
атопическим	17,13
атопическим и нервно-психическим	29,28
с атопическим и аспириновым	1,11
атопическим и стероидозависимым	3,32
атопическим, стероидозависимым и аспириновым	0,55
атопическим, стероидозависимым и нервно-психическим	10,5
атопическим, стероидозависимым, нервно-психическим и аспириновым	2,21
Всего 18 сочетаний	

чением БА наблюдалась почти в 2 раза чаще, чем при легком течении (27,3 % и 14,0 % соответственно). Среднее число причинно-значимых аллергенов у 1 больного не зависело от тяжести течения БА: при легком течении — 2,38, средней тяжести — 2,425 и при тяжелом — 2,227 аллергена. Эти данные свидетельствуют о том, что тяжесть течения БА не зависит от состава и числа причинно-значимых неинфекционных аллергенов у 1 больного.

Для каждого КПВ разработана схема клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, последняя редакция которой представлена в работе [63].

В данной статье приводятся только основные признаки отдельных КПВ. Больше всего споров связано с оценкой роли инфекции при развитии воспаления воздухоносных путей у больных БА с формированием инфекционно-зависимого КПВ.

Таблица 4
Частота встречаемости КПВ у больных БА с разной
тяжестью течения ($n = 181$), %
Table 4
Frequency of clinicopathological variants in patients with
different severity of asthma course ($n = 181$), %

КПВ	Тяжесть течения		
	легкая, $n = 50$	средняя, $n = 87$	тяжелая, $n = 44$
Инфекционно-зависимый	46,0	81,6	95,5
Атопический	98,0	96,6	74,1
Стероидозависимый	0,0	10,3	72,7
Аспириновый	0,0	16,1	11,4
Нервно-психический	34,0	69,0	72,7

Таблица 5
Частота встречаемости причинно-значимых аллергенов (n = 181), %
Table 5
Frequency of allergens triggered asthma (n = 181), %

Аллерген	Группа в целом	Легкое течение, n = 50	Течение средней тяжести, n = 87	Тяжелое течение, n = 44
Пыльца растений	48,1	54,0	48,3	40,9
Бытовая пыль	90,6	92,0	94,3	81,8
Эпидермальные	49,2	42,0	54,0	47,7
Пищевые	26,0	36,0	20,7	25,0
Лекарственные	22,7	14,0	25,3	27,3

При диагностике инфекционно-зависимого КПВ БА используются следующие критерии:

- Инфекционная зависимость у больных БА представляет собой такое состояние, при котором возникновение и / или течение заболевания зависит от воздействия различных инфекционных агентов (вирусов, бактерий, грибов).
- Первые клинические проявления и / или обострения течения БА связаны с воздействием инфекционных факторов, улучшение состояния возникает после снижения патогенного влияния инфекции.
- Инфекционно-зависимый вариант БА присущ, прежде всего, лицам старше 35–40 лет.
- У лиц с этим КПВ БА болезнь протекает тяжелее, чем у пациентов с atopической БА. Приступы удушья возникают чаще, протекают тяжелее.
- Среди наиболее частых причин, способствующих развитию астматического статуса, — инфекции респираторного тракта.
- Клинически выраженной причиной обострения БА при этом КПВ БА являются острые и обострения хронических воспалительных заболеваний органов дыхания инфекционного генеза (острый и обострения хронического бронхита, пневмония, ХОБЛ, тонзиллит, гайморит, острые респираторные инфекции, грипп и др.).
- Приступы удушья у лиц с инфекционно-зависимой БА характеризуются меньшей остротой развития, продолжаются дольше, хуже купируются β -адреномimetиками.
- Даже после купирования приступа в легких остаются жесткое дыхание с удлинённым выдохом и сухие хрипы.
- Приступы удушья возникают преимущественно ночью.
- Часто симптомы БА сочетаются с симптомами хронического бронхита. У таких пациентов имеется постоянный кашель, иногда со слизисто-гнойной мокротой, температура тела повышается до субфебрильных цифр.
- Нередко вечером появляются озноб, чувство холода между лопатками, а ночью — потливость, преимущественно в области верхней части спины, шеи и затылка.
- Обращают на себя внимание выраженность и стойкость обструктивных изменений вентилизации, которые после ингаляции симпатомimetика

и купирования приступа полностью не восстанавливаются.

- Характерен нейтрофильный вариант цитогаммы мокроты.
- Часто выявляются очаги инфекции в верхних дыхательных путях и ротовой полости, полипозно-аллергический риносинусит.
- Рентгенологически могут выявляться признаки пневмонии и гайморита.
- Бронхоскопически выявляются признаки воспаления слизистой, гиперемия, слизисто-гнойный характер секрета.
- Косвенное отношение к инфекционной зависимости, но важное для лечения имеет определение паразитоза и дисбактериоза кишечника.

Диагностика atopического (аллергического) КПВ БА хорошо разработана и включает следующие основные разделы:

- аллергологический анамнез;
- кожные пробы с аллергенами;
- определение общего и специализированных IgE;
- провокационные и разгрузочные пробы.

Основное место в диагностике atopического КПВ БА занимает аллергологический анамнез, схема которого разработана еще в аллергологической лаборатории АМН СССР и включает вопросы, ответы на которые важны для диагностики не только atopического, но и других КПВ БА.

Диагностика нервно-психического КПВ БА

Основную информацию, подтверждающую наличие у больного БА нервно-психического КПВ, можно сгруппировать следующим образом:

- возникновение приступов БА или их эквивалентов (кашель, одышка, дистантные хрипы) под влиянием психологических стрессов, эмоциональной нагрузки;
- нередко манифестация БА связана с психогенными травмами (горе, волнение, трудные жизненные ситуации);
- приступы БА или их эквивалент возникают при встрече с теми обстоятельствами, нахождении в тех условиях, в которых ранее возник приступ, хотя реальный повод для приступа (аллерген, стрессовая ситуация и др.) отсутствует. В этих случаях приступы возникают по принципу условного рефлекса;

- у некоторых пациентов появляется постоянная боязнь возникновения приступа (страх перед приближением ночи, часа дня, когда у них развивается приступ БА);
- больные испытывают страх в случаях, когда они забывают взять с собой препарат для купирования приступа;
- пациенты предъявляют симптомы, которые не имеют подтверждения, обоснования по данным объективного, инструментального и лабораторного исследований, — проявление соматоформного расстройства;
- игнорирование имеющихся проявлений БА и рекомендаций врачей: больные стремятся "уйти" от болезни в работу, учебу — проявление анозогностического варианта реагирования на БА;
- тенденция к использованию пациентом с БА бронхообструктивного синдрома как средства неадекватной адаптации к микросоциальной среде и временного абстрагирования от решения эмоциональных задач;
- неадекватное воспитание в семье, гиперопека или отвержение больного БА со стороны родителей;
- неадекватное воспитание больного в родительской семье, при котором больной БА ребенок играет роль "шунта" между родителями во время конфликтов. Диагностика этого варианта течения БА необходима, т. к., во-первых, больных с этим вариантом течения БА можно успешно лечить, применяя психотерапию [65], во-вторых, отсутствие психотерапевтической коррекции может привести к более тяжелому, труднокурабельному течению БА.

Разработаны методы диагностики нервно-психического КПВ БА, которыми пользуются психотерапевты:

- клинико-биографический;
- стандартизированное интервью;
- 16-факторный характерологический опросник *R. Cattel*;
- цветной тест *M. Lusher*;
- тест "Шкала семейного окружения".

Диагностика аспиринового КПВ БА

Основной клинический признак — связь приступов удушья или других проявлений дыхательного дискомфорта с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Аспириновая непереносимость может быть манифестной или возникать на фоне других КПВ. Клиническая картина, диагностика и лечение аспиринового КПВ БА хорошо изучены, имеются многократные публикации [66].

Диагностика стероидозависимого КПВ БА

Для лечения данной категории больных необходимо применение гормональных ГКС, а их отмена или уменьшение дозировки приводит к ухудшению состояния. Эти пациенты в разные сроки принимали глюкокортикоидные гормоны, причем формирование гормональной зависимости не было существенно свя-

зано с длительностью приема и дозой этих препаратов. У получавших терапию ГКС необходимо проверять наличие осложнений: угнетение функции коры надпочечников, наличие синдрома Иценко—Кушинга, остеопороза и переломов костей, системной гипертензии, повышения уровня глюкозы в крови, появления язв в желудке и кишечнике, миопатии, изменений психики. Для выявления механизмов, формирующих стероидный вариант БА, рекомендуется определение:

- уровня суммарных 11-оксикортикостероидов в моче и / или кортизола в плазме крови;
- 17-кето- и оксикортикостероидов в моче;
- суточного клиренса кортикостероидов;
- поглощения кортизола лимфоцитами и / или количества ГКС-рецепторов в лимфоцитах, а также проведение малого дексаметазонового теста [67].

Диагностика дизовариального КПВ БА

Дизовариальный вариант БА у женщин диагностируется в случаях возникновения обострения заболевания в разные фазы менструального цикла: возобновляются или учащаются приступы удушья, нарастает одышка, появляется кашель с вязкой мокротой. Обострение БА перед менструацией сопровождается симптомами предменструального напряжения: мигренью, сменой настроения, пастозностью лица и конечностей, альгоменореей. Для диагностики нарушения гормональной функции яичников у больных БА женщин используются следующие методы:

- базальная термометрия в сочетании с цитологическим исследованием вагинальных мазков;
- определение содержания эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови в определенные дни менструального цикла. Дизовариальный вариант БА, как правило, сочетается с другими КПВ, чаще всего с атопическим вариантом БА [68].

Диагностика КПВ БА физического усилия

Как самостоятельный вариант наблюдается у 3–5 % больных БА, у которых при отсутствии других КПВ субмаксимальная нагрузка вызывает обструкцию бронхов [69]. Чаще всего возникают приступы удушья при беге, спортивных играх, езде на велосипеде, подъеме на лестницу и переносе грузов. Подтвердить этот КПВ можно при проведении пробы с физической нагрузкой. Постнагрузочная обструкция бронхов возникает в основном из-за спазма и купируется самостоятельно через 30–60 мин после прекращения нагрузки. У некоторых больных БА обструкция бронхов возникает через несколько часов после прекращения нагрузки.

Диагностика холинергического варианта КПВ БА

В работе [70] обращается внимание на больных БА с выраженной гиперваготонией. Этот вариант течения БА связан с нарушением обмена ацетилхолина и повышенной активностью парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Клиническая картина холинергического варианта БА характеризуется следующими особенностями:

- возникает преимущественно у пожилых;
- формируется через несколько лет после заболевания БА;
- ведущий симптом — одышка не только при физической нагрузке, но и в покое;
- мокрота ≥ 100 мл в сутки;
- обструкция преимущественно на уровне средних и крупных бронхов, что проявляется обилием сухих хрипов над всей поверхностью легких;
- преимущественно ночные приступы удушья и кашля как проявление гиперваготонии;
- потливость, гипергидроз ладоней, синусовая брадикардия, аритмии, артериальная гипотензия;
- частое сочетание БА с язвенной болезнью, язвой двенадцатиперстной кишки;
- подтверждение этого КПВ БА ингаляционной пробой с ацетилхолином, после которой снижается $ОФВ_1$ ($\%_{\text{долж}}$); повышенный уровень ацетилхолина.

Диагностика выраженного адренергического дисбаланса

По мнению С.С.Жихарева (1984) [71], адренергический дисбаланс — это нарушение соотношения между β - и α -адренергическими реакциями со сдвигом в сторону α -адренергической активности. Помимо передозировки β -адреномиметиков, факторами, способствующими формированию адренергического дисбаланса, являются гипоксемия и изменения кислотно-основного состояния.

Клинические данные, позволяющие диагностировать адренергический дисбаланс или склонность к его развитию [72]:

- осложнение лечения адреномиметиками — клиническая смерть в анамнезе при введении или ингаляции адреномиметика;
- усугубление или развитие бронхиальной обструкции при введении или ингаляции адреномиметика;
- отсутствие или прогрессирующее уменьшение эффекта при ингаляции адреномиметика;
- длительный прием (парентерально, внутрь, ингаляционно, интраназально) большого количества адреномиметиков.

Передозировка β -адреномиметиков является одной из наиболее частых причин астматического статуса [73].

Диагностика аутоиммунной БА

Аутоиммунная БА — это форма заболевания, возникающая в результате сенсибилизации к антигенам легочной ткани. Принципиальная возможность развития повышенной чувствительности к аутоантигенам легочной ткани была доказана в 1960–70-е годы в работах отечественных исследователей [74]. Аутоиммунная БА встречается у 0,5–1,0 % больных. Как правило, она возникает на определенном этапе течения заболевания, т. е. является вторичной.

Основные диагностические критерии аутоиммунной БА:

- тяжелое, непрерывно-рецидивирующее труднокурабельное течение;
- формирование стероидной зависимости и стероидной резистентности;
- наличие выраженных осложнений глюкокортикоидной терапии;
- выявление противолечочных антител, повышение концентрации иммунных комплексов и активности кислой фосфатазы в сыворотке крови.

Описана диагностика КПВ БА, а ее достоверность и доступность для практического здравоохранения подтверждены многолетними клиническими наблюдениями. У 1 больного могут сочетаться несколько КПВ, могут появляться новые. Разработаны и апробированы лечебные комплексы для терапии больных с разными КПВ, в которые кроме лекарств входят немедикаментозные методы лечения. К сожалению, отсутствует возможность привести методы лечения больных с учетом КПВ и использованием комплексной, персонализированной терапии. Суммарные итоги этой работы приведены в монографии [63].

Оценивая пройденный путь по изучению и лечению БА, можно констатировать несомненный успех как в понимании этиологии, патогенеза, диагностики, клинической картины, так и лечении этой болезни. Однако за предел 50%-ной стойкой курабельности БА перейти не удастся. Это связано с тем, что лечебные методы не обеспечивают выполнения персонализированной терапии. С целью повышения степени персонализации лечения проводится работа по разработке фенотипов БА. Формирование фенотипов осуществляется 2 методами:

- от комплекса признаков — к фенотипам и лечению с разработкой фенотип-специализированной терапии;
- от клинического образа болезни, сформированного в итоге клинического наблюдения и являющегося фенотипом, — к расшифровке этиологических и патогенетических механизмов и персонализированной терапии.

Необходимы оба пути дальнейшего познания БА. Первый путь более длительный, в нем заинтересованы разработчики лекарственных препаратов. Второй подход ближе к непосредственному применению в лечебной практике с использованием имеющихся в настоящее время лекарственных средств и методов немедикаментозной терапии.

Заключение

КПВ, которые по существу являются сформированными на основе клинического наблюдения фенотипами БА, дают возможность проводить персонализированную терапию. Несомненно, список КПВ будет расширяться, а лечение больных с учетом КПВ БА будет совершенствоваться. Следует подчеркнуть необходимость использования в персонализированной терапии кроме лекарств методов немедикамен-

тозной терапии соответственно КПВ БА, выявленного у пациента.

С целью приведения принятой отечественной терминологии в соответствие с международными согласительными документами целесообразно заменить термин "клинико-патогенетические варианты" на "клинико-патогенетические фенотипы".

Литература

1. Turner-Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in asthma. *Br. J. Dis. Chest.* 1977; 71: 73–86.
2. Адо А.Д., Булатов П.К. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы. В кн.: Материалы V Межбольничной научной конференции терапевтов "Этиология, патогенез, клиника и лечение заболеваний органов дыхания". Л.; 1969: 258–265.
3. Федосеев Г.Б. Современное представление о причинах возникновения, особенностях течения и лечения бронхиальной астмы. Актовая речь. Л.: "Первый ЛМИ им. акад. И.П.Павлова"; 1982.
4. Федосеев Г.Б., Хлопотов Г.П., Вишнякова Л.А. и др. Варианты течения и принципы профилактики и лечения бронхиальной астмы. *Клиническая медицина.* 1985; 7: 34–39.
5. Lai A.S.J., Schmeck B.T. Asthma phenotyping, Therapy, and prevention: what can we learn from systems biology? *Pediatric. Res.* 2013; 73: 543–552.
6. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11: 54–61.
7. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 1715–1721.
8. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 650–658.
9. Ненашева Н.М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы. *Фарматека.* 2013; 4: 41–46.
10. Everitt B.S., Landau S., Leese M. Cluster Analysis. London: Arnold; 2001.
11. Weatherall M., Shirtcliffe P., Travers J., Beasey R. Use of analysis to define COPD phenotypes. *Eur. Resp. J.* 2010; 36 (3): 472–474.
12. Just J., Gouvis-Echraghi R., Rouve S. et al. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur. Resp. J.* 2012; 40 (1): 55–60.
13. De Nijs S.B., Venekamp L.N., Bel E.H. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur. Resp. Rev.* 2013; 22 (127): 44–52.
14. Ravindran C. Asthma phenotypes. *Medicine.* 2012; 22: 367–369.
15. Boudier A., Curjuris I., Basagana X. et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pool analysis of three cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (5): 550–560.
16. Hancox R.J., Cowan D.C., Aldridge R.E. et al. Asthma phenotypes: Consistency of classification using induced sputum. *Respirology.* 2012; 17 (3): 461–466.
17. Aldridge R.E., Hancox R.L., Robin Taylor D. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1459–1464.
18. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J. et al. Inflammatory subtypes in asthma assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11: 54–61.
19. Agache I., Akdis C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy.* 2012; 67 (7): 835–846.
20. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotype to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 650–658.
21. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725.
22. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008; 372: 1107–1119.
23. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes. *Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1474–1477.
24. Siroux V., Basagana X., Boudier A. et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur. Resp. J.* 2011; 38 (2): 310–317.
25. Bel E.N. Clinical phenotypes of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10 (1): 44–50.
26. Weatherall M., Travers J., Shirtcliffe P.M. et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur. Resp. J.* 2009; 34: 812–818.
27. Baines K.J., Simpson J.I., Wood L.G. et al. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (1): 153–160.
28. Berry M., Morgan A., Shaw D. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax.* 2007; 62 (12): 1043–1049.
29. McGrath K.W., Icitovic N., Boushey H.A. et al. A large subgroup of mid-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (6): 612–619.
30. Leuppi J.D., Salome C.M., Jenkins C.R. et al. Markers of airway hyperresponsiveness in patients with well-controlled asthma. *Eur. Resp. J.* 2001; 18: 444–450.
31. Nair P. What is an "eosinophilic phenotype" of asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 81–83.
32. Bartoli M.L., Bassi E., Carnevali S. et al. Clinical assessment of asthma severity partially corresponds to sputum inflammation. *Respir. Med.* 2004; 98 (2): 184–193.
33. Fleming L., Wilson N., Regamey N., Bush A. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax.* 2012; 67 (3): 193–198.
34. Fabbri L., Romagosa M., Corbetta L. et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Crit. Care Med.* 2003; 167: 418–424.
35. Wark P.A.B., Johnston S.L., Moric I. et al. Neutrophil degranulation and cell lyses is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur. Resp. J.* 2002; 19: 68–75.
36. Zhang Q., Illing R., Hui Ch.K. et al. Bacteria in sputum of stable severe asthma and increased airway wall thickness. *Respir. Res.* 2012; 13: 35–42.
37. Horvat J., Starkey M.R., Kim R.Y. et al. Chlamydial respiratory infection during allergen sensitization drives neutrophilic allergic airways disease. *J. Immunol.* 2010; 184: 4159–4169.
38. Wang F., He X.J., Baines K.J. et al. Different inflammatory phenotypes in adult and children with acute asthma. *Eur. Resp. J.* 2011; 38 (3): 567–574.
39. Fah Y.V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma insights from clinical studies. *Allergy.* 2010; 2: 10–15.
40. Mohamed N.R., Grany E.A.A., Othman K.M. Analysis of induced sputum in patients with bronchial asthma. *Egypt. J. Chest. Dis. Tub.* 2014; 63 (1): 21–27.
41. Li A.M., Tsang T.W.T., Chan D.F.Y. et al. Cough frequency in children with mild asthma correlates with sputum neutrophil count. *Thorax.* 2006; 61: 747–750.

42. Bandyopadhyay A., Roy P.P., Saha K. et al. Usefulness of induced sputum eosinophil count to assess severity and treatment outcome in asthma patients. *Lung India*. 2013; 30 (2): 117–123.
43. Berry M., Morgan A., Shaw D.E. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007; 62: 1043–1049.
44. Haldar P., Brighting C.E., Hongadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360: 973–984.
45. Fleming L., Tsartsali L., Wilson N. et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax*. 2012; 67 (8): 675–681.
46. Cosmic L., Liotta F., Maggi E. et al. TH17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy*. 2011; 5: 989–998.
47. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 180 (5): 388–395.
48. Огородова Л.М., Черняк Б.А., Козина О.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2013; 1: 5–11.
49. Grupo de trabajo de GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en tratamiento de la EPOC (GESEPOC). *Arch. Bronconeumol*. 2011; 47: 379–381.
50. Сочетание хронической обструктивной болезни и бронхиальной астмы: согласительный документ Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов. *Пульмонология*. 2013; 1: 13–19.
51. Simpson J.L., Powell H., Boyle M.J. et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 177: 148–155.
52. Iwamoto H., Yokovama A., Shiota N. et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur. Respir. J*. 2008; 31: 1379–1380.
53. Postma D.S., Koppelman G.H. Genetics of asthma: where are we and where do we go. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2009; 6: 283–287.
54. Miffatt M.F., Gut I.G., Demenais F. et al. A large-scale, Consortium-based genomewide study of asthma. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363: 1211–1221.
55. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009; 461: 747–753.
56. Чучалин А.Г., Оспельникова А.П., Осипова Г.Л. и др. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2007; 5: 14–18.
57. Белоусов Ю.Б., Чучалин А.Г., Насонов Е.Л. и др. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. *Русский медицинский журнал*. 2001; 3 (12): 487–503.
58. Черешнев В.А. Иммуные механизмы воспаления. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2002: 30–38.
59. Федосеев Г.Б., ред. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. СПб: "Нордмедиздат"; 1998.
60. Ильина Н.И., Гудима Г.О. Иммуноопосредованные воспалительные заболевания. Объединяющая концепция. *Российский аллергологический журнал*. 2005; 1: 10–16.
61. Федосеев Г.Б., Коровина О.В., Тенигина Н.Г. Комплексная диагностика различных клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы. *Терапевтический архив*. 1977; 6: 51–55.
62. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. Л.: Медицина; 1988.
63. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. "Многоликая" бронхиальная астма. *Российский аллергологический журнал*. 2010; 1: 40–53.
64. Cutovic A., Smith A., Woodcock A. Indoor allergens are a primary cause of asthma. *Eur. Respir. Rev*. 1998; 8 (53): 155–158.
65. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Елисеєва М.В. и др. Психосоматические аспекты бронхиальной астмы: механизмы формирования, особенности диагностики, клиники и лечения. *Российский аллергологический журнал*. 2009; 3: 26–38.
66. Евсюкова Е.В. Аспириновая астма. В кн.: Федосеев Г.Б., ред. Бронхиальная астма. СПб: Медицинское информационное агентство; 1996: 177–179.
67. Трофимов В.И. Глюкокортикоидная зависимость и резистентность. В кн.: Федосеев Г.Б., ред. Бронхиальная астма. СПб: Медицинское информационное агентство; 1996: 161–165.
68. Трофимов В.И., Кагарлицкая В.А., Дизовариальные нарушения при бронхиальной астме. В кн.: Федосеев Г.Б., ред. Бронхиальная астма. СПб: Медицинское информационное агентство; 1996: 165–167.
69. Дидур М.Д. Астма физического усилия. В кн.: Федосеев Г.Б., ред. Бронхиальная астма. СПб: Медицинское информационное агентство; 1996: 184–186.
70. Гембицкий Е.В., Алексеев В.Г., Печатников Л.М. и др. Бронхиальная астма в пожилом и старческом возрасте. *Терапевтический архив*. 1984; 56 (3): 16–19.
71. Жихарев С.С. Субклеточные механизмы в регуляции проходимости бронхов. В кн.: Федосеев Г.Б., Жиронкин А.Г., ред. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов. Л.: Наука; 1984: 180–210.
72. Минеев В.Н. Выраженный адренергический дисбаланс. В кн.: Федосеев Г.Б., ред. Бронхиальная астма. СПб: Медицинское информационное агентство; 1996: 177–179.
73. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Бронхиальная астма. В кн.: Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Пер. с англ. Чучалин А.Г., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2000: 486–573.
74. Емельянов А.В. Аутоиммунная астма. В кн.: Федосеев Г.Б., ред. Бронхиальная астма. СПб: Медицинское информационное агентство; 1996: 160–161.

Поступила 25.12.14
УДК 616.248

References

1. Turner-Warwick M. On observing patterns of airflow obstruction in asthma. *Br. J. Dis. Chest*. 1977; 71: 73–86.
2. Ado A.D., Bulatov P.K. Clinical and physiological basis of classification of bronchial asthma. In: Proceedings of the 5th interhospital scientific conference of therapeutists "Etiology, pathogenesis, clinical course and treatment of respiratory disease". Leningrad; 1969: 258–265 (in Russian).
3. Fedoseev G.B. Current view on the causes, course and treatment of bronchial asthma. A commencement address. Leningrad: "I LMI im. akad. I.P.Pavlova"; 1982 (in Russian).
4. Fedoseev G.B., Khlopotova G.P., Vishnyakova L.A. et al. Course variants, prevention and treatment of bronchial asthma. *Klinicheskaya meditsina*. 1985; 7: 34–39 (in Russian).
5. Lai A.S.J., Schmeck B.T. Asthma phenotyping, Therapy, and prevention: what can we learn from systems biology? *Pediatric. Res*. 2013; 73: 543–552.
6. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11: 54–61.
7. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1715–1721.

8. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (5): 650–658.
9. Nenasheva N.M. Current view on phenotypes of bronchial asthma. *Farmateka*. 2013; 4: 41–46 (in Russian).
10. Everitt B.S., Landau S., Leese M. Cluster Analysis. London: Arnold; 2001.
11. Weatherall M., Shirtcliffe P., Travers J., Beasey R. Use of analysis to define COPD phenotypes. *Eur. Resp. J.* 2010; 36 (3): 472–474.
12. Just J., Gouvis-Echraghi R., Rouve S. et al. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. *Eur. Resp. J.* 2012; 40 (1): 55–60.
13. De Nijs S.B., Venekamp L.N., Bel E.H. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur. Resp. Rev.* 2013; 22 (127): 44–52.
14. Ravindran C. Asthma phenotypes. *Medicine*. 2012; 22: 367–369.
15. Boudier A., Curjuris I., Basagana X. et al. Ten-year follow-up of cluster-based asthma phenotypes in adults. A pool analysis of three cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (5): 550–560.
16. Hancox R.J., Cowan D.C., Aldridge R.E. et al. Asthma phenotypes: Consistency of classification using induced sputum. *Respirology*. 2012; 17 (3): 461–466.
17. Aldridge R.E., Hancox R.L., Robin Taylor D. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1459–1464.
18. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J. et al. Inflammatory subtypes in asthma assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11: 54–61.
19. Agache I., Akdis C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012; 67 (7): 835–846.
20. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotype to endotypes. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (5): 650–658.
21. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725.
22. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008; 372: 1107–1119.
23. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes. *Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1474–1477.
24. Siroux V., Basagana X., Boudier A. et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur. Resp. J.* 2011; 38 (2): 310–317.
25. Bel E.N. Clinical phenotypes of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10 (1): 44–50.
26. Weatherall M., Travers J., Shirtcliffe P.M. et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur. Resp. J.* 2009; 34: 812–818.
27. Baines K.J., Simpson J.I., Wood L.G. et al. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (1): 153–160.
28. Berry M., Morgan A., Shaw D. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007; 62 (12): 1043–1049.
29. McGrath K.W., Icitovic N., Boushey H.A. et al. A large subgroup of mid-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (6): 612–619.
30. Leuppi J.D., Salome C.M., Jenkins C.R. et al. Markers of airway hyperresponsiveness in patients with well-controlled asthma. *Eur. Resp. J.* 2001; 18: 444–450.
31. Nair P. What is an "eosinophilic phenotype" of asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (1): 81–83.
32. Bartoli M.L., Bassi E., Carnevali S. et al. Clinical assessment of asthma severity partially corresponds to sputum inflammation. *Respir. Med.* 2004; 98 (2): 184–193.
33. Fleming L., Wilson N., Regamey N., Bush A. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax*. 2012; 67 (3): 193–198.
34. Fabbri L., Romagoli M., Corbetta L. et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Crit. Care Med.* 2003; 167: 418–424.
35. Wark P.A.B., Johnston S.L., Moric I. et al. Neutrophil degranulation and cell lyses is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 68–75.
36. Zhang Q., Illing R., Hui Ch.K. et al. Bacteria in sputum of stable severe asthma and increased airway wall thickness. *Respir. Res.* 2012; 13: 35–42.
37. Horvat J., Starkey M.R., Kim R.Y. et al. Chlamydial respiratory infection during allergen sensitization drives neutrophilic allergic airways disease. *J. Immunol.* 2010; 184: 4159–4169.
38. Wang F., He X.J., Baines K.J. et al. Different inflammatory phenotypes in adult and children with acute asthma. *Eur. Resp. J.* 2011; 38 (3): 567–574.
39. Fah Y.V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma insights from clinical studies. *Allergy*. 2010; 2: 10–15.
40. Mohamed N.R., Grany E.A.A., Othman K.M. Analysis of induced sputum in patients with bronchial asthma. *Egypt. J. Chest. Dis. Tub.* 2014; 63 (1): 21–27.
41. Li A.M., Tsang T.W.T., Chan D.F.Y. et al. Cough frequency in children with mild asthma correlates with sputum neutrophil count. *Thorax*. 2006; 61: 747–750.
42. Bandyopadhyay A., Roy P.P., Saha K. et al. Usefulness of induced sputum eosinophil count to assess severity and treatment outcome in asthma patients. *Lung India*. 2013; 30 (2): 117–123.
43. Berry M., Morgan A., Shaw D.E. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007; 62: 1043–1049.
44. Haldar P., Brighting C.E., Hongadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 973–984.
45. Fleming L., Tsartsali L., Wilson N. et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax*. 2012; 67 (8): 675–681.
46. Cosmic L., Liotta F., Maggi E. et al. TH17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy*. 2011; 5: 989–998.
47. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (5): 388–395.
48. Ogorodova L.M., Chernyak B.A., Kozina O.V. et al. Molecular aspects of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2013; 1: 5–11 (in Russian).
49. Grupo de trabajo de GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en tratamiento de la EPOC (GESEPOC). *Arch. Bronconeumol.* 2011; 47: 379–381.
50. Co-morbidity of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma: consensus of Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Pul'monologiya*. 2013; 1: 13–19 (in Russian).
51. Simpson J.L., Powell H., Boyle M.J. et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 148–155.

52. Iwamoto H., Yokovama A., Shiota N. et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1379–1380.
53. Postma D.S., Koppelman G.H. Genetics of asthma: where are we and where do we go. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6: 283–287.
54. Miffatt M.F., Gut I.G., Demenais F. et al. A large-scale, Consortium-based genomewide study of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1211–1221.
55. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009; 461: 747–753.
56. Chuchalin A.G., Ospel'nikova A.P., Osipova G.L. et al. A role of respiratory infection for bronchial asthma exacerbation. *Pul'monologiya.* 2007; 5: 14–18 (in Russian).
57. Belousov Yu.B., Chuchalin A.G., Nasonov E.L. et al. A role of inflammation in internal medicine. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2001; 3 (12): 487–503 (in Russian).
58. Chereshev V.A. Immune mechanisms of inflammation. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2002: 30–38 (in Russian).
59. Fedoseev G.B., ed. Inflammatory mechanisms in bronchi and lungs and anti-inflammatory therapy. Saint-Petersburg: *Nordmedizdat*; 1998 (in Russian).
60. Il'ina N.I., Gudima G.O. Immune-mediated inflammatory diseases: a jointed concept. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2005; 1: 10–16 (in Russian).
61. Fedoseev G.B., Korovina O.V., Tenigina N.G. A comprehensive diagnosis of different clinicopathological variants of bronchial asthma. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1977; 6: 51–55 (in Russian).
62. Fedoseev G.B., Khlopotova G.P. Bronchial asthma. Leningrad: *Meditsina*; 1988 (in Russian).
63. Fedoseev G.B., Trofimov V.I. Many faces of bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2010; 1: 40–53 (in Russian).
64. Cutovic A., Smith A., Woodcock A. Indoor allergens area primary cause of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 8 (53): 155–158.
65. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Eliseeva M.V. et al. Psychosomatic aspects of bronchial asthma: mechanisms of occurrence, diagnosis, clinical course and treatment. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2009; 3: 26–38 (in Russian).
66. Evsyukova E.V. Aspirin-induced asthma. In: Fedoseev G.B., ed. Bronchial asthma. Saint-Petersburg: *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 1996: 177–179 (in Russian).
67. Trofimov V.I. Glucocorticoid dependence and resistance. In: Fedoseev G.B., ed. Bronchial asthma. Saint-Petersburg: *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 1996: 161–165 (in Russian).
68. Trofimov V.I., Kagarlitskaya V.A. Ovarian dysfunction in bronchial asthma. In: Fedoseev G.B., ed. Bronchial asthma. Saint-Petersburg: *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 1996: 165–167 (in Russian).
69. Didur M.D. Exercise-induced asthma. In: Fedoseev G.B., ed. Bronchial asthma. Saint-Petersburg: *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 1996: 184–186 (in Russian).
70. Gembitskiy E.V., Aleksseev V.G., Pechatnikov L.M. et al. Bronchial asthma in elderly and senile aged patients. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1984; 56 (3): 16–19 (in Russian).
71. Zhikharev S.S. Subcellular mechanisms regulating bronchial lumen. In: Fedoseev G.B., Zhironkin A.G., eds. Physiological and pathophysiological mechanisms of bronchial lumen regulation. Leningrad: *Nauka*; 1984: 180–210 (in Russian).
72. Mineev V.N. Severe adrenergic imbalance. In: Fedoseev G.B., ed. Bronchial asthma. Saint-Petersburg: *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 1996: 177–179 (in Russian).
73. Patterson R., Gremmer L.K., Grinberger P.A. Bronchial asthma. In: Allergic diseases. Diagnostics and treatment. Per. s angl. Chuchalin A.G., ed. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2000: 486–573 (in Russian).
74. Emel'yanov A.V. Autoimmune asthma. In: Fedoseev G.B., ed. Bronchial asthma. Saint-Petersburg: *Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo*; 1996: 160–161 (in Russian).

Received Desember 25, 2014

UDC 616.248

Информация об авторах

Федосеев Глеб Борисович – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России, тел.: (812) 346-39-45, e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России, тел.: (812) 234-54-51, e-mail: trofvi@mail.ru

Шапорова Наталья Леонидовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России, тел.: (812) 338-66-97, e-mail: ovp1med@mail.ru

Александрин Виктор Альбертович – доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России, тел.: (812) 388-71-75, e-mail: victoralexandrin@list.ru

Филиппова Нина Александровна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России, тел.: (812) 338-78-98, e-mail: nafil@mail.ru

Крякунов Константин Николаевич – к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России, тел.: (812) 346-39-45, e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Author information

Fedoseev Gleb Borisovich, MD, Professor, Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 346-39-45; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Trofimov Vasily Ivanovich, MD, Professor, Head of Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru

Shapороva Nataliya Leonidovna, MD, Professor, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-97; e-mail: ovp1med@mail.ru

Aleksandrin Viktor Al'bertovich, Associate Professor of the Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 388-71-75, e-mail: victoralexandrin@list.ru

Filippova Nina Aleksandrovna, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-98; e-mail: nafil@mail.ru

Kryakunov Konstantin Nikolaevich, PhD, Assistant Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 346-39-45; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Ингаляционные провокационные тесты для диагностики профессиональной бронхиальной астмы: рекомендации Европейского респираторного общества

По материалам: Vandenplas O., Suojalehto H., Aasen T.B. et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 1573–1587. DOI: 10.1183/09031936.00180313

Резюме

В данном документе содержатся клинические рекомендации по проведению ингаляционных тестов для диагностики профессиональной бронхиальной астмы (ПБА). Представленные Рекомендации разработаны на основе систематического обзора литературы, исследований, проводившихся в крупных медицинских центрах Европы, материалов конференций и мнений экспертов. В статье подробно описана пошаговая процедура выполнения специфических ингаляционных провокационных тестов (СИПТ), в т. ч. требования безопасности, способы ингаляционной доставки провоцирующего вещества и методы оценки результатов. Также обсуждаются недостатки этой процедуры. Ингаляционные провокационные тесты должны выполняться только в условиях медицинских учреждений, где имеется опыт подобного тестирования. В тестах также должны использоваться контрольные провокационные вещества, доза провоцирующего вещества должна повышаться постепенно при тщательном наблюдении пациента во время исследования и как минимум в течение 6 ч после его окончания. При соблюдении всех требований побочные эффекты СИПТ встречаются редко. Положительным результатом теста считается снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на $\geq 15\%$ _{исх.} Иногда положительный результат может объясняться неспецифической бронхиальной гиперреактивностью, эозинофилией мокроты или повышением содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе. Ингаляционные провокационные тесты обладают высокой чувствительностью и специфичностью, поэтому считаются решающим методом диагностики ПБА.

Ключевые слова: специфические ингаляционные провокационные тесты, профессиональная бронхиальная астма, диагностика, методика, пиковая скорость выдоха, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-19-31

Challenge inhalation tests in the diagnosis of occupational asthma: the guidelines of European Respiratory Society

Summary

This consensus statement provides practical recommendations for specific inhalation challenge (SIC) in the diagnosis of occupational asthma. They are derived from a systematic literature search, a census of active European centres, a Delphi conference and expert consensus. This article details each step of a SIC, including safety requirements, techniques for delivering agents, and methods for assessing and interpreting bronchial responses. The limitations of the procedure are also discussed. Testing should only be carried out in hospitals where physicians and healthcare professionals have appropriate expertise. Tests should always include a control challenge, a gradual increase of exposure to the suspected agent, and close monitoring of the patient during the challenge and for at least 6 hours afterwards. In expert centres, excessive reactions provoked by SIC are rare. A positive response is defined by a fall in forced expiratory volume in 1-second $\geq 15\%$ from baseline. Equivocal reactions can sometimes be clarified by finding changes in nonspecific bronchial responsiveness, sputum eosinophils or exhaled nitric oxide. The sensitivity and specificity of SIC are high but not easily quantified, as the method is usually used as the reference standard for the diagnosis of occupational asthma.

Key words: specific inhalation challenge test, occupational bronchial asthma, diagnosis, methodology, peak expiratory flow, FEV₁.

Ингаляционные провокационные тесты, используемые для диагностики бронхиальной астмы (БА), представляют собой контролируемое воздействие на пациента в лабораторных условиях тем веществом, с которым пациент сталкивается на рабочем месте. В данных Рекомендациях рассматривается использование ингаляционных провокационных тестов для диагностики иммунологически опосредованной (или индуцированной специфическим воздействием) профессиональной БА (ПБА) при анамнестических данных о связи симптомов с пребыванием на рабочем месте [1–4]. Аналогичный подход используется для диагностики гиперчувствительного пневмонита, который в данном документе не рассматривается. Синонимы термина "специфические ингаляционные провокационные тесты" (СИПТ): "специфическое бронхопровокационное тестирование" и "провокационные тесты профессионального типа".

Несмотря на сообщения в литературе о применении СИПТ, процедура провокационного ингаляционного тестирования с использованием производственных веществ формально разработана в начале 1970-х годов *J. Pepys et al.* [5] и первоначально проводилась в Королевской Бромптонской больнице (*Royal Brompton Hospital, Лондон, Великобритания*). Затем после широкого внедрения в клиническую практику интерес к СИПТ снизился. Во многих медицинских центрах, в основном в Канаде и материковой части Европы СИПТ расценивались как основной метод диагностики ПБА, связанной с респираторными воздействиями на рабочем месте. В других медицинских учреждениях СИПТ использовались только при невозможности точного установления провоцирующего фактора с помощью других диагностических методов. СИПТ остаются оптимальным методом определения способности новых веществ, особенно химических, с которыми

пациент сталкивается на рабочем месте, вызывать сенсibilизацию.

В 2011 г. Европейским респираторным обществом (ЕРО) сформирована Рабочая группа по СИПТ с производственными веществами, состоящая из 15 специалистов по респираторной медицине из 10 европейских стран. Целью деятельности Рабочей группы явилась разработка практических рекомендаций по показаниям, методике выполнения, интерпретации результатов и досрочному прекращению теста. Аналогичные вопросы обсуждались в нескольких обзорах [5–10], учебниках [11] и рекомендациях [12, 13], но ни в одной публикации не охвачены все проблемы, многие из них устарели. Поскольку в каждой стране существуют свои исторические, юридические и культурные особенности их использования, перед Рабочей группой не ставилась цель разработки единого стандартизованного подхода к применению СИПТ.

Информация, содержащаяся в данных Рекомендациях, будет интересна врачам, которые:

- регулярно используют СИПТ при диагностике ПБА;
- не используют СИПТ с химическими веществами, особенно новыми, из-за боязни побочных эффектов;
- собираются ввести СИПТ в свою практическую деятельность.

Последняя когорта врачей особенно важна. Несмотря на то, что СИПТ по-прежнему считаются "золотым стандартом" при выявлении причинной взаимосвязи между профессиональным воздействием и БА [1, 2, 4, 14], согласно последней информации, сегодня они применяются недостаточно широко [15–19].

Методология

При разработке данных Рекомендаций использовано несколько подходов:

- выполнен систематический библиографический поиск литературы в библиотеках Финского института профессионального здоровья (Хельсинки, Финляндия). Для отбора информации по методологии выполнения СИПТ с производственными веществами найденные абстракты были тщательно проанализированы 2 членами Рабочей группы (*Х.Суойалехто* и *П.Куллинан*). Для выявления дополнительных публикаций в найденных статьях и обзорах проанализирован перечень ссылок. Результаты этого систематического обзора представлены всем членам Рабочей группы;
- с помощью структурированного вопросника собрана информация о современной практике использования СИПТ с производственными веществами в нескольких медицинских центрах Европы, входящих в состав группы профессиональных заболеваний и заболеваний, связанных с факторами окружающей среды ЕРО [19];
- для установления совпадения мнений членов Рабочей группы выполнен двухэтапный анализ

Дельфи, по результатам которого, а также упомянутого вопросника, составлена основа данных Рекомендаций.

В 2011–2013 гг. были проведены 4 встречи всех членов Рабочей группы. В данных Рекомендациях содержится перечень положений, относящихся к каждому шагу выполнения СИПТ и доступные доказательства. Окончательный вариант документа был создан в результате обсуждения. Данные Рекомендации основаны на опубликованных доказательствах, а при их отсутствии – на результатах опроса и анализа Дельфи.

Также в рамках данных Рекомендаций под редакцией *К.Сууронен* (Финский институт профессионального здоровья) разработано практическое руководство по выполнению ингаляционных провокационных тестов с веществами, специфическими для каждого рабочего места. В Рекомендациях содержится обзор методов, применяемых в 22 европейских медицинских центрах (см. онлайн-Приложение, www.erj.ersjournals.com).

Цель и показания к проведению СИПТ

СИПТ предназначены для эмпирического исследования специфической реактивности дыхательных путей в ответ на воздействие производственных факторов (высоко- или низкомолекулярных) у лиц с симптомами БА, связанной с пребыванием на рабочем месте. Таким образом, целью выполнения СИПТ является улучшение диагностики БА, связанной с производственными факторами. Доказано, что воздействие на рабочем месте вносит существенный вклад в заболеваемость БА в мире, являясь причиной ≈ 15 % случаев БА, дебютировавшей во взрослом возрасте [20, 21]. До 20 % взрослых больных БА жалуются на усиление симптомов во время пребывания на работе [22], хотя только у небольшой их части отмечается иммунологическая или обусловленная сенсibilизирующими факторами БА [23]. Своевременный и точный диагноз ПБА является основополагающим элементом подбора адекватной терапии и минимизации неблагоприятных медицинских или социально-экономических исходов заболевания [4, 24, 25]. Тщательное выявление случаев ПБА и ее этиологии важно и для первичной профилактики ее у других рабочих, подвергающихся аналогичному воздействию.

В доказательных клинических рекомендациях Британского фонда исследований профессионального здоровья сказано: "Специфические ингаляционные тесты с тщательным медицинским контролем во время их проведения приближают этот метод диагностики к "золотому стандарту" для некоторых веществ, вызывающих ПБА", однако "отрицательный результат теста у рабочего с другими объективными признаками ПБА не является достаточным поводом для исключения этого диагноза" [1]. По заключению систематического обзора, выполненного специалистами Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания США [14], "пока не раз-

работан точный диагностический тест для ПБА, и СИПТ рассматриваются как основной метод диагностики, а не “золотой стандарт””. В согласительном документе Американского колледжа торакальных врачей [2], основанном на мнении экспертов, даются следующие рекомендации: “У лиц с подозрением на БА, индуцированную воздействием сенсibiliзирующих веществ, СИПТ показаны, если диагноз или причинный фактор остаются неясными”.

Члены Рабочей группы согласны с тем, что показания к проведению СИПТ с производственными веществами достаточно широки и включают:

- подтверждение диагноза ПБА, когда другие методы недоступны или не дают окончательного результата;
- выявление причины ПБА, когда другие методы недоступны или не дают окончательного результата;
- выявление новых (официально не описанных) специфических причин ПБА;
- изучение механизмов БА, связанной с производственными факторами.

Место СИПТ в оценке больного с предполагаемой ПБА обозначено на рис. 1. В рамках этих показаний применение СИПТ зависит от конечной цели диагностики. Например, для клинических, исследовательских, социальных или профессиональных целей точность диагностики может быть разной. При использовании СИПТ также следует учитывать исходы заболевания, важные для пациента и общества. Все эти факторы различаются с юридической точки зрения и в разных странах.

Методика проведения СИПТ

Принципы проведения СИПТ с промышленными веществами представлены в таблице.

Общие требования безопасности

СИПТ должны проводиться в специализированных центрах при стационарах [13]. На период тестирования пациенты госпитализируются в этот стационар. Если это недоступно, должны быть обеспечены воз-

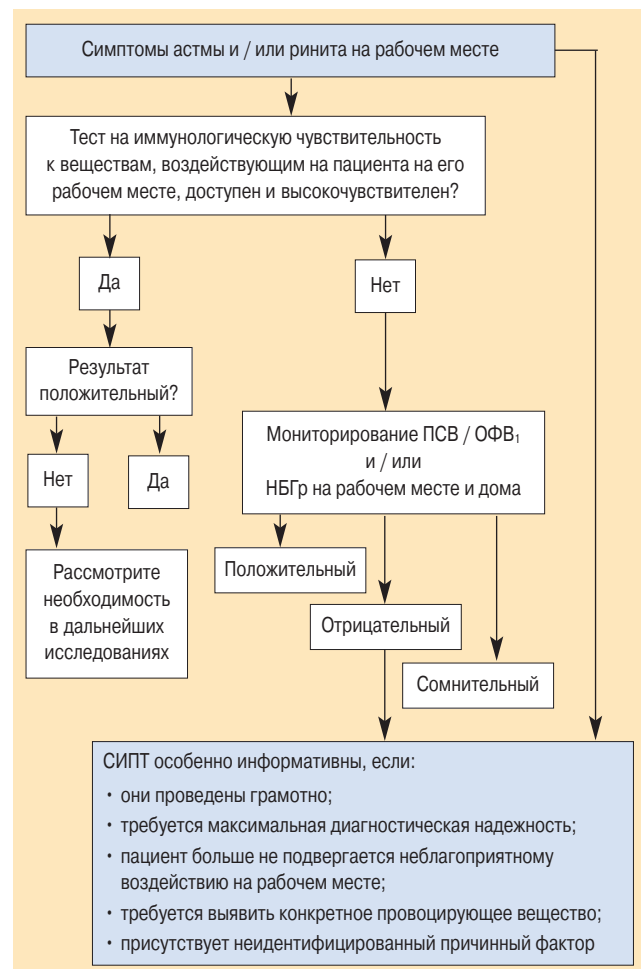


Рис. 1. Место СИПТ в диагностике ПБА. В некоторых центрах это метод выбора, в других используется выборочно в контексте других диагностических подходов (белые прямоугольники)
Примечание: ПСВ — пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; НБГр — неспецифическая бронхиальная гиперреактивность.

Fig. 1. The place of specific inhalation challenge (SIC) in the diagnosis of occupational asthma. In some centres it is the first-choice technique, in others it is used selectively in the context of other diagnostic approaches (white boxes)

можности для оказания медицинской помощи и лечения в случае развития гиперергической реакции, в т. ч. отсроченной. СИПТ должны выполняться подготовленным медицинским персоналом, обученным

Таблица
Основные положения проведения и интерпретации СИПТ с производственными веществами
Table
Key messages for performing and interpreting specific inhalation challenge (SIC) with occupational agents

Для минимизации риска серьезных побочных эффектов следует строго соблюдать общие требования безопасности, противопоказания и меры предосторожности
Длительность воздействия или концентрация производственного вещества должны повышаться постепенно при тщательном мониторинге функциональных показателей
Для интерпретации результатов СИПТ необходим контрольный провокационный тест в отдельный день на фоне спирометрического мониторинга в течение 6–8 ч
Основным критерием оценки СИПТ должны быть изменения ОФВ ₁ , однако у больных, не способных выполнить воспроизводимые дыхательные маневры, могут использоваться другие функциональные показатели (например, сопротивление / проводимость дыхательных путей)
НБГр обычно измеряется перед СИПТ и в конце теста, если его результат отрицательный. В случае неопределенных изменений ОФВ ₁ при значительном повышении НБГр после тестирования подтверждается положительный результат теста, при этом для исключения ПБА нужны дополнительные провокационные тесты
При сомнительных результатах теста дополнительную информацию могут дать показатели уровня эозинофилии мокроты и фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO); также необходимо увеличить продолжительность воздействия в СИПТ для снижения риска получения ложноотрицательных результатов

неотложным мерам медицинской помощи, а также знающим, как и когда прекратить тестирование [13, 26]. СИПТ должны выполняться под непосредственным наблюдением врача с опытом работы в этой области; должна быть обеспечена возможность оказания помощи при развитии острого астматического приступа или анафилактической реакции согласно современным рекомендациям [27, 28].

СИПТ должны проводиться в закрытой комнате, оборудованной адекватной вытяжной или с закрытым контуром вентиляции [29–32], чтобы исключить случайное воздействие провоцирующего вещества на персонал и пациента после окончания тестирования. Некоторые больные с ПБА крайне чувствительны к очень слабым концентрациям провоцирующих веществ, к которым они сенсибилизированы. Во время СИПТ тестируемый должен быть одет в защитный костюм, шлем, очки, обувь и нелатексные перчатки во избежание, насколько это возможно, прямого контакта провоцирующих веществ с кожей.

Пациент должен получить подробную информацию о целях и процедуре тестирования и потенциальных побочных эффектах. Женщины детородного возраста должны быть четко проинформированы о том, что СИПТ противопоказаны во время беременности. По единому мнению экспертов, перед проведением СИПТ больными должно быть подписано информированное согласие.

Противопоказания

Существует мнение, что СИПТ противопоказаны больным с тяжелой бронхиальной обструкцией. Однако нет единого мнения о пороговой величине $ОФВ_1$, ниже которой СИПТ не должны выполняться в основном из-за недостатка доказательной информации. Согласно рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, для ингаляционных провокационных тестов с обычными ингаляционными аллергенами исходный $ОФВ_1$ должен быть не ниже 70 %_{долж.} [33]. По результатам анализа Дельфи, проведенного членами Рабочей группы, показано, что СИПТ с производственными веществами могут проводиться безопасно и с надежными результатами у пациентов с $ОФВ_1 > 60$ %_{долж.} У больных БА СИПТ должны выполняться только в стабильном состоянии, что определяется мониторингом $ОФВ_1$ в контрольный день.

К другим (абсолютным или относительным) противопоказаниям при проведении СИПТ относятся любые недавно возникшие или нестабильные сердечно-сосудистые заболевания, неконтролируемая эпилепсия, беременность, недавние (< 4 нед.) респираторные инфекции и неспособность пациента выполнять требования медицинского персонала [13, 26, 33].

Меры предосторожности

Лекарственные препараты. Перед началом СИПТ отменяются ингаляционные бронходилататоры, теофиллины, антагонисты лейкотриеновых рецепто-

ров, кромоны и антигистаминные препараты на срок, соответствующий длительности их действия. Желательно также отменить ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). В исследованиях показано, что при воздействии ингаляционных и пероральных кортикостероидов в дозозависимом режиме значительно ослабляются бронхиальная реакция на аллергены, особенно поздняя, и связанная с ней НБГр, хотя и не подавляется полностью реакция бронхов [34–48]. Протективный эффект иГКС при аллерген-индуцированной ранней реакции, эозинофилия дыхательных путей и повышение НБГр частично или полностью сохраняются в течение 12 ч после прекращения терапии [48]. Рабочей группой рекомендуется отмена ингаляционных или пероральных кортикостероидов как минимум за 72 ч до тестирования, однако, если это необходимо для поддержания контроля над БА, всю суточную дозу иГКС можно принимать вечером в конце каждого дня тестирования. Такой подход оправдан для минимизации риска ухудшения БА, особенно в случаях, когда ингаляционные провокационные тесты проводятся в течение длительного времени. Пациенты должны воздержаться от курения в течение всего периода СИПТ, хотя влияние курения табака на специфическую бронхиальную реактивность к производственным веществам четко не установлено [49].

Не требуется отстранения пациента от его рабочего места на несколько дней перед СИПТ, поскольку это может привести к нежелательной реакции со стороны работодателя. Однако если БА не полностью функционально стабилизирована, следует рассмотреть возможность устранения воздействия перед тестированием. Это также целесообразно при оценке вариабельности $ОФВ_1$ в течение нескольких дней [50].

Наблюдение пациента. После завершения контрольного и активного провокационных воздействий пациента следует наблюдать в лаборатории в течение 6–8 ч. На следующее утро после пробуждения для выявления рецидива бронхоконстрикции с помощью портативных приборов у него измеряется $ОФВ_1$ или ПСВ. Астматические реакции у больного без существенных изменений $ОФВ_1$ в течение 6–8 ч после тестирования отмечаются редко (3 случая из 335 тестов, согласно неопубликованным данным). Если во время повторных спирометрий не было зарегистрировано изменений просвета дыхательных путей, проводится повторное тестирование на следующий день. После тестирования пациент может покинуть лабораторию, если его $ОФВ_1$ восстановился до уровня ≥ 90 %_{исх.}, спонтанно или после ингаляции бронхолитического препарата. Если больной не остается в стационаре на ночь, он должен получить контактную информацию и подробные инструкции о мерах, которые он должен предпринять при рецидиве бронхоконстрикции, выявленном при самоконтроле $ОФВ_1$ / ПСВ. Таким образом, СИПТ могут проводиться амбулаторно, но пациенты, у которых развились серьезные / затянувшиеся астматические реакции, должны быть госпитализированы на 1 сутки

для наблюдения. При развитии поздних реакций должны использоваться ИГКС в течение нескольких дней после тестирования для минимизации риска ухудшения симптомов БА [33].

Процедура

На рис. 2 схематически представлены основные этапы выполнения СИПТ с производственными веществами.

Контрольный день. Перед провокационным тестом с подозреваемым производственным веществом проводится контрольное исследование с воздействием контрольного вещества, обычно в течение 30–60 мин. После контрольного воздействия функциональные показатели следует мониторировать в течение 6–8 ч, как и после активного провокационного теста с производственным веществом [5, 13, 33]. Целями проведения контрольного тестирования являются:

- подтверждение функциональной стабильности пациента, что крайне важно для корректной интерпретации изменений ОФВ_1 после воздействия производственного вещества. Если изменения ОФВ_1 после контрольного воздействия превышают 10 %_{исх.}, провокационный тест с производственным веществом проводить не следует до стабилизации БА с помощью противоастматических лекарственных препаратов или устранения предполагаемого триггера;
- получение исходной точки для интерпретации реакции на активное вещество и выявление неспецифических ирритативных реакций на контрольное вещество; в последнем случае любая реакция на производственное вещество также будет неспецифической ирритативной и не будет соответствовать определению специфической бронхиальной гиперреактивности (СБГр) [51].

Контрольное вещество обычно выбирается с учетом природы производственного воздействия, предположительно являющегося триггером БА. Контрольное вещество может быть аналогичным ирритантом или иметь физические свойства, сходные с триггерным производственным воздействием. Чаще всего в качестве контрольного вещества используется порошок лактозы (для СИПТ с порошкообразными веществами, такими как мука, лекарственные вещества, персульфаты), сосновая пыль (для СИПТ с древесной пылью), виниловые перчатки (для СИПТ с латексными перчатками), растворители для полиуретановых продуктов и других видов резины.

Для сохранения объективности исследования не рекомендуется сообщать больному о том, какое – контрольное или активное – вещество используется при СИПТ, хотя использование "слепого" метода не всегда возможно.

Способы доставки провоцирующего вещества. Принципом СИПТ является доставка предполагаемого производственного провоцирующего вещества в том же физическом (например, газ, дым, жидкость или частицы аэрозоля) и химическом (мономер или полимер) состоянии, в каком он выявлен на рабочем месте пациента при тщательной оценке профессионального воздействия [5]. Реакция бронхов на производственное вещество может меняться в зависимости от физико-химических характеристик [52–54]. Применение небулизированных растворов водорастворимых высокомолекулярных веществ ограничено отсутствием стандартизованных растворов производственных веществ (за исключением латекса), а некоторые аллергены не растворяются в воде [55, 56].

Таким образом, способ воздействия производственных веществ при выполнении СИПТ зависит от природы вещества – предполагаемого причинного

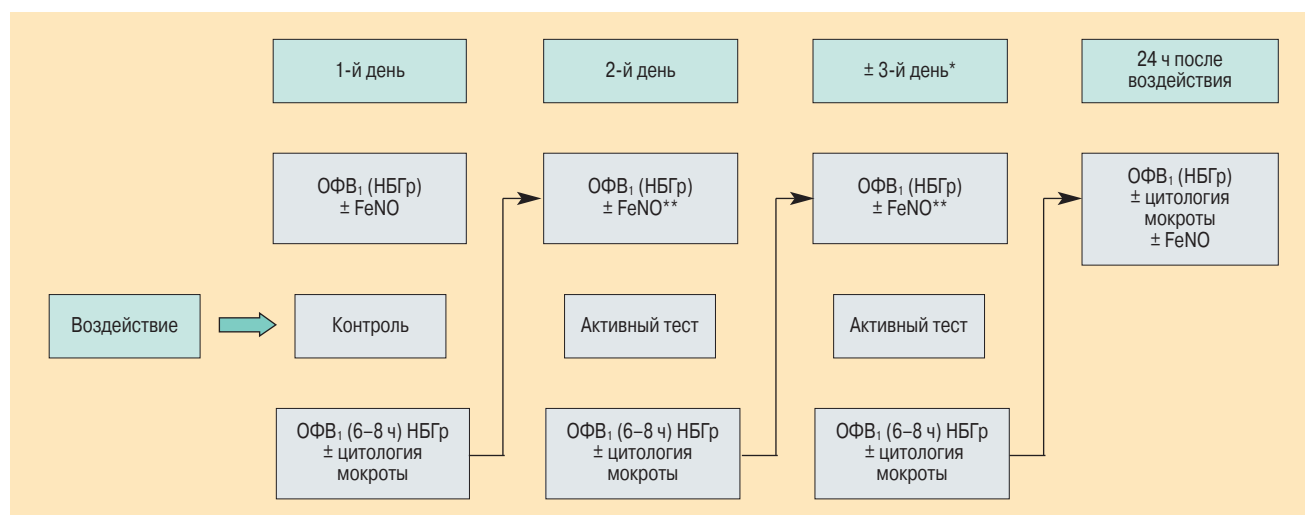


Рис. 2. Основные этапы выполнения СИПТ с производственными веществами

Примечание: последовательность некоторых изменений может меняться; * – переход к дополнительным активным провокационным тестам, если изменения ОФВ_1 на 2-й день после провокации сомнительные или отрицательные и показан провокационный тест с более высокой дозой, или на 2-й день после провокации значительно повышается число эозинофилов в мокроте или FeNO ; ** – в случае измерения НБГр утром до контрольных и активных провокационных воздействий получаются результаты без использования ингаляционных бронходилататоров.

Fig. 2. Schematic flowchart for performing specific inhalation challenge with an occupational agent

Notes: The timing of some measurements varies between centres. * – Proceed to additional active challenge(s) when the changes in FEV_1 on day 2 are equivocal or negative and challenge with a higher dose is considered appropriate, or when there is a significant increase in sputum eosinophils or in FeNO post-day 2 challenge.

** – NSBHR can be measured in the morning before the control and active challenge exposures provided that no inhaled bronchodilator is administered.

фактора ПБА. Рабочей группой подготовлено практическое онлайн-руководство, в котором описаны способы, используемые в настоящее время для доставки наиболее частых провоцирующих веществ. Методология, недостатки и показания к провокационным тестам на рабочем месте под наблюдением медицинского персонала также приведены в онлайн-Приложении В (www.erj.ersjournals.com).

Концентрация провоцирующего вещества. Концентрация производственного провоцирующего вещества в воздухе во время СИПТ должна соответствовать концентрации на рабочем месте, но не выходить за рамки допустимых пределов производственного воздействия. В идеальном варианте концентрация и, если это имеет значение, размер частиц должны непрерывно мониториться во время СИПТ; в течение всего теста концентрация должна оставаться ниже допустимых пределов производственного воздействия во избежание ирритативной реакции и / или тяжелого астматического приступа. На практике редко удается точно измерить концентрации разнообразных веществ, которые вызывают ПБА. Однако следует обеспечить возможность измерения концентраций веществ с высоким риском развития серьезных реакций, особенно диизоцианатов.

Длительность воздействия. Длительность воздействия предполагаемого провоцирующего вещества увеличивается постепенно, например, через 10 с; 1, 5, 10, 15, 30 и 60 мин, особенно в случае тяжелых острых реакций в прошлом на рабочем месте или при выраженной НБГр (например, провокационная концентрация гистамина / метахолина, вызывающая снижение ОФВ₁ на 20 % (ПК₂₀), $\geq 0,25$ мг / мл), а также если провокационный тест проводится с низкомолекулярными веществами [57] или любым веществом с высоким аллергенным потенциалом (например, ферментами). Для веществ с высокой молекулярной массой длительность воздействия должна постепенно увеличиваться в течение 1 дня тестирования до развития немедленной реакции либо до достижения максимальной длительности воздействия. Для веществ с низкомолекулярной массой, чаще вызывающих изолированные поздние или атипичные реакции [58], длительность воздействия желательно повышать изо дня в день с кумулятивным воздействием, например ≤ 30 мин в 1-й день тестирования [11, 13, 57].

Поскольку основной детерминантой реакции дыхательных путей является доза (показатель концентрации, умноженный на время) [59, 60], альтернативный подход состоит в повышении концентрации вещества, а не в увеличении длительности воздействия. Начальная концентрация / разведение вещества определяется по уровню специфических иммуноглобулинов (Ig) Е к данному триггеру. В исследованиях показано, что концентрация распространенных аллергенов, вызывающая 20%-ное снижение ОФВ₁, рассчитывается из исходной степени НБГр к гистамину / метахолину и уровня специфических IgЕ к данному веществу [61, 62]. Однако эти взаимосвязи по-прежнему оспариваются [63] и, за

исключением муки [64], не рассчитаны для производственных сенсibilизаторов. Рекомендуется начинать тестирование с минимальной концентрации небулизированного аллергена, способной вызвать пороговую ответную реакцию при кожном уколочном тестировании (конечная кожная концентрация) [5, 65], либо с 3 удвоенных концентраций, рассчитанных по формуле [33, 65]. Концентрация порошкообразных веществ также прогрессивно увеличивается благодаря использованию смесей с порошком лактозы в разных пропорциях (например, с 1 : 1000 до 1 : 10); начальная концентрация обычно в 10 раз меньше, чем разведение в физиологическом растворе, вызывающее положительную реакцию в уколочном тесте. Такой подход особенно важен для безопасности СИПТ с неизвестным сенсibilизирующим веществом [66, 67].

По-прежнему неясно, как долго пациент должен подвергаться воздействию предполагаемого провоцирующего вещества для признания теста отрицательным. В ретроспективном обзоре 335 положительных СИПТ показано, что пороговая продолжительность провокационного воздействия, необходимая для развития астматической реакции, у 25 % пациентов составила > 2 ч [49]. В многофакторном линейном регрессионном анализе показано, что более длительное воздействие требовалось для низкомолекулярных веществ, при более низком уровне НБГр, старшем возрасте больных и меньшей длительности существования симптомов БА на рабочем месте. Другие индивидуальные характеристики, влияющие на специфические бронхиальные реакции на производственные вещества, изучены недостаточно.

При последовательном выполнении СИПТ с несколькими производственными веществами воздействие 2-го и последующих веществ не должно начинаться до возвращения показателей ОФВ₁ и НБГр к уровню до тестирования.

Оценка реакции дыхательных путей

СИПТ направлены на подтверждение того, что воздействие предполагаемого производственного вещества вызывает типичные симптомы БА: обструкцию дыхательных путей, появление или повышение НБГр и / или воспаления дыхательных путей. Положительным считается тест, результаты которого позволяют сделать вывод о причинной связи ответной реакции именно с воздействием вещества, а не с сопутствующими факторами.

Обструкция дыхательных путей

Основным физиологическим параметром для оценки реакции дыхательных путей остается ОФВ₁. Этот показатель хорошо стандартизован и воспроизводим [68, 69]. Ни один из других показателей не превосходит ОФВ₁ в оценке реакции дыхательных путей на специфическое провокационное ингаляционное воздействие. ПСВ по чувствительности и воспроизводимости близка к ОФВ₁ [70], но в большей степени зависит от мышечного усилия и не превосходит

ОФВ₁ при измерениях в стационаре под наблюдением медицинского персонала [71]. Измерения сопротивления или проводимости дыхательных путей с помощью бодиплетизмографии [65, 72–74] и методом форсированных осцилляций [75] не зависят от инспираторного маневра и усилий пациента, но менее воспроизводимы, требуется также более дорогостоящее оборудование. Тем не менее эти показатели могут использоваться у лиц, не способных выполнить воспроизводимые спирометрические маневры, и предоставить дополнительную информацию о значимой реакции дыхательных путей во время СИПТ, если изменения ОФВ₁ сомнительны [76].

Параметры бронхиальной обструкции измеряются после каждого увеличения воздействия производственного вещества. Если показатель ОФВ₁ снижается на $> 10\%$ $\%_{\text{исх.}}$, то он измеряется повторно через 10–20 мин перед очередным наращиванием воздействия [77]. При развитии бронхиальной обструкции любой степени в ходе тестирования ОФВ₁ следует мониторировать через каждые 10–15 мин в течение 1-го часа после завершения тестирования и затем через каждые 30–60 мин в течение следующих 6–8 ч. При оценке ОФВ₁ на следующее утро (т. е. через 24 ч после завершения провокационного теста) также выявляются отсроченные реакции [78].

НБГр

Согласно анализу Дельфи, при проведении СИПТ может использоваться любой валидизированный метод выявления НБГр (с метахолином, гистамином, аденозинмонофосфатом или маннитолом) [13, 26]. НБГр должна измеряться по меньшей мере исходно и после СИПТ даже при отсутствии значимых изменений просвета дыхательных путей. Значительное повышение НБГр к гистамину или метахолину после провокационного теста (например, уменьшение ПК₂₀ или дозы, вызвавшей снижение ОФВ₁ на 20 % (ПД₂₀)), более чем в 2–3 раза после провокационного теста по сравнению с исходным показателем [73, 79, 80] означает необходимость продолжения тестирования для исключения ПБА. Среди пациентов ($n = 50$), у которых после 2-часового провокационного воздействия производственных веществ ОФВ₁ значительно не изменился, у 11 (22 %) после провокационного теста отмечено увеличение НБГр; а из всех пациентов с отрицательным результатом у 9 (18 %) при последующем провокационном тестировании развилась астматическая реакция [79, 80].

Воспаление дыхательных путей

Эозинофилия мокроты. Число эозинофилов в мокроте подсчитывается исходно и после СИПТ, если ОФВ₁ не изменился. В недавнем проспективном исследовании показано, что увеличение числа эозинофилов в мокроте является ранним маркером специфической бронхиальной реактивности на производственные вещества, что помогает выделить лиц, у которых после повторных провокационных тестов может развиться астматическая реакция [81]. Увеличение абсолютного числа эозинофилов в мокроте $\geq 3\%$ по

сравнению с исходным уровнем через 2 ч после тестирования обладает чувствительностью 67 % и специфичностью 97 % для прогнозирования астматической реакции при последующих провокационных тестах [81]. Также описано повышение числа нейтрофилов в мокроте после провокационных тестов [81, 82], особенно после воздействия низкомолекулярных веществ [83, 84]. Однако значение этого явления пока не определено.

Оксид азота выдыхаемого воздуха. Измерение FeNO во время СИПТ может использоваться у пациентов без соответствующих изменений в мокроте [85, 86]. Взгляды на изменения FeNO после СИПТ с производственными веществами неоднозначны [87–95]. Значительное повышение уровня FeNO наблюдалось только через 24 ч после провокационного воздействия, в то время как существенное увеличение эозинофилии мокроты – через 7 ч [92, 96]. Динамика FeNO на фоне провокационного тестирования еще менее показательна, чем динамика эозинофилии мокроты [96].

Другие показатели

Во время СИПТ при подозрении на развитие гиперчувствительного пневмонита также мониторировается температура тела и диффузионная способность легких по монооксиду углерода [97–99].

При подозрении на профессиональный ринит можно оценивать назальную реакцию, при этом не всегда достаточно документирования назальных симптомов; балльная оценка симптомов должна сочетаться с объективными показателями, например значительным нарастанием назальной обструкции и / или подтверждением назального воспаления [100–103].

Интерпретация результатов СИПТ

Бронхиальная обструкция

СИПТ считается положительным при стойком (зарегистрированном при 2 измерениях подряд) снижении ОФВ₁ минимум на 15 % $\%_{\text{исх.}}$ при колебаниях ОФВ₁ $< 10\%$ в течение 6–8-часового наблюдения в контрольный день. Эта пороговая величина выбирается произвольно, и при более рациональном подходе должны учитываться индивидуальные колебания ОФВ₁ при отсутствии специфического воздействия. Такой способ расчета более чувствителен, чем фиксированные пороговые значения [50], но требуются повторные измерения ОФВ₁ в течение по крайней мере 3 дней для адекватной оценки колебаний этого показателя [50, 104–106]. Для интерпретации изменений ПСВ после СИПТ единое мнение отсутствует, но при оценке этого параметра также должна учитываться естественная (при отсутствии воздействий) вариабельность ПСВ у данного пациента; возможно, что вариабельность ПСВ выше таковой ОФВ₁.

Снижение специфической проводимости дыхательных путей $> 50\%$ (0,5 кПа / с) либо повышение специфического бронхиального сопротивления $> 100\%$ (превышающее пороговую величину

2 кПа / с) также обычно расценивается как положительная реакция на аллергены и производственные вещества [65, 107].

НБГр

Если не определен характер изменений $ОФВ_1$, другим подтверждением положительного результата СИПТ будет значительное повышение НБГр, хотя это не всегда наблюдается после астматических реакций на сенсibilизирующее вещество [3]. Продолжаются дискуссии о том, является ли изолированное (т. е. при отсутствии снижения $ОФВ_1 \geq 15\%$) повышение постпровокационной НБГр к гистамину / метахолину (т. е. снижение $ПК_{20}$ или $ПД_{20}$ более чем в 2–3 раза по сравнению с исходными значениями) положительной реакцией на СИПТ. Показано, что такие изменения имеют высокое (> 90 %) положительное прогностическое значение для развития астматической реакции при последующих контактах с сенсibilизирующим веществом, и для исключения ПБА при этом требуются дополнительные провокационные тесты [79, 80].

Воспаление дыхательных путей

При неопределенных изменениях $ОФВ_1$ положительный результат СИПТ подтверждается:

- увеличением эозинофилии мокроты после провокационного тестирования > 3 % по сравнению с исходным уровнем;
- повышением FeNO в течение 24 ч после провокационного тестирования. Для повышения FeNO предложены следующие пороговые значения: > 30–40 % по сравнению с допровокационной величиной [94, 95]; > 20 % — при исходном уровне > 50 ppb или на > 10 % — при исходном уровне < 50 ppb [108].

Остается неясным, можно ли считать значительное повышение воспалительных маркеров положительной реакцией на СИПТ при отсутствии достоверных изменений просвета дыхательных путей; тем не менее при отсутствии изменений воспалительных маркеров не подтверждается отрицательный результат СИПТ.

Увеличение эозинофилии мокроты при отсутствии изменений $ОФВ_1$ и НБГр после СИПТ может служить основанием диагноза профессионального эозинофильного бронхита [109–115].

Другие показатели

Повышение температуры тела > 0,5 °C во время СИПТ имеет 100%-ную чувствительность и 82%-ную специфичность для диагноза гиперчувствительного пневмонита [98]. Предлагаются критерии подтверждения этого диагноза, основанные на сочетании клинических и физиологических показателей [97, 99].

Типы астматической реакции

СИПТ с производственными веществами могут вызывать типичные или атипичные астматические реакции [5, 58]. Изолированные поздние реакции и атипичные реакции возникают чаще во время

СИПТ с низкомолекулярными веществами [58, 116, 117]. Изолированные ранние реакции чаще регистрируются у женщин, курильщиков и пациентов с более высоким $ОФВ_1$ (%_{долж.}) и с более низким уровнем НБГр, а также при длительном "стаже" БА [117].

Типичные реакции:

- немедленная / ранняя реакция: начало во время воздействия или через несколько минут после его окончания и прекращение через 1–2 ч;
- поздние реакции: начало через > 2 ч после воздействия;
- двойные / бифазные реакции: сочетание немедленной и поздней реакций.

Атипичные реакции:

- пролонгированная немедленная реакция, которая аналогична немедленной, но с более медленным стиханием в течение нескольких часов;
- прогрессирующие реакции: начинаются в течение нескольких минут после окончания воздействия и характеризуются прогрессирующим снижением $ОФВ_1$ в течение последующих часов. При этом требуется повторное назначение ингаляционных бронходилататоров и нередко пероральных кортикостероидов;
- "прямоугольные" реакции: аналогичны двойным реакциям, но отсутствует бессимптомный промежуток между немедленной и поздней фазами.

Недостатки СИПТ

Ложноотрицательные результаты

Ложноотрицательные результаты СИПТ регистрируются в случае проведения теста не с тем веществом, которое вызывает БА на рабочем месте у данного пациента или при неадекватных дозе / химическом состоянии соответствующего вещества (размер частиц, температура и т. д.). Эти погрешности могут быть сведены к минимуму благодаря тщательному сбору профессионального анамнеза и подробной информации о веществах, с которыми больной прямо или опосредованно контактирует на рабочем месте. Анамнез может быть дополнен анализом, проведенным на рабочем месте промышленными гигиенистами.

Ложноотрицательные результаты также возможны, если СБГр к конкретному веществу снижена за счет длительного отсутствия контакта с этим веществом. Динамика СБГр после прекращения контакта с сенсibilизирующим веществом была прослежена в нескольких исследованиях [118–123]. C. Lemièrre et al. [122] обнаружено, что только у 7 % лиц утрачивается СБГр к этиотропному веществу после устранения контакта с ним, хотя длительность провокационного воздействия, необходимая для получения положительного СИПТ, значительно возрастает (в среднем в 3,4 раза). В большинстве исследований (за исключением [118]) показано, что взаимосвязь между изменениями неспецифической и СБГр на про-

изводственные вещества отсутствует [119, 121–123]. Это означает, что частота ложноотрицательных результатов СИПТ, обусловленных снижением специфической бронхиальной реактивности на производственные вещества, значительно уменьшается при:

- достаточной продолжительности провокационного воздействия [49];
- измерении уровня НБГр [79] и / или эозинофилии мокроты после СИПТ, не вызвавших значительного снижения ОФВ₁ [81].

Существенное изменение этих показателей после провокационного теста означает необходимость дальнейшего тестирования, прежде чем диагноз ПБА будет исключен.

В случае если СИПТ в лабораторных условиях отрицательный, несмотря на продолжительное воздействие и использование чувствительных показателей бронхиальной реакции, но имеются весомые клинические подозрения на ПБА, следует мониторировать ПСВ или ОФВ₁ на рабочем месте.

Ложноположительные результаты

Ложноположительные реакции могут возникать за счет неспецифической ирритативной бронхоконстрикции, которая не соответствует диагнозу ПБА, обусловленной СБГр на производственное вещество [1–3, 124]. Немедленная бронхиальная реакция на ирританты трудноотличима от астматической реакции на сенсibilизирующее вещество. Частота таких ложноположительных результатов СИПТ снижается при учете следующих факторов:

- при предварительном исследовании с контрольным веществом высока вероятность развития неспецифической реакции на воздействие производственного вещества;
- при использовании концентрации ниже допустимых пределов производственного воздействия предотвращается развитие неспецифических реакций.

В большинстве контролируемых исследований с участием больных БА добровольцев не удавалось получить физиологически адекватный эффект от воздействия ирритантных веществ в разрешенных концентрациях [125–130], хотя у некоторых пациентов развивались минимальные изменения просвета дыхательных путей [126, 127]. Некоторые ирританты, например диоксид серы [131] и хлор [132, 133], могут вызвать преходящее снижение легочной функции у больных БА. Однако при уровне воздействия ниже допустимых пределов производственного воздействия требуется мониторирование концентраций широкого спектра веществ во время СИПТ, что в принципе невозможно. Для снижения частоты неспецифических реакций теоретически можно использовать приборы, с помощью которых непрерывно измеряется концентрация и регулируется воздействие во время тестирования [29–32].

Побочные эффекты

Гиперергический астматический ответ. По опыту специализированных центров показано, что при прове-

дении СИПТ риск тяжелых астматических реакций минимален благодаря строгому соблюдению требований безопасности, учету факторов риска и постепенному наращиванию интенсивности воздействия производственных веществ, а также тщательному мониторингованию реакции бронхиального дерева [19]. В недавнем обзоре 335 положительных СИПТ, выполненных в одном и том же центре с использованием практических методов провокационного воздействия, показано, что немедленная ингаляция короткодействующих бронходилататоров требовалась при выполнении 12 % тестов, тогда как только в 3 % (95%-ный доверительный интервал – 1–5 %) случаев развивались астматические реакции, потребовавшие назначения пероральных или внутривенных стероидов [57]. В многофакторном анализе показано, что риск среднетяжелых и тяжелых реакций повышается при использовании низкомолекулярных провоцирующих веществ и у больных, использовавших иГКС. Примечательно, что при исходном уровне НБГр и частоте тяжелых обострений на рабочем месте не прогнозируется развитие тяжелых астматических реакций во время СИПТ.

Обострения БА. СИПТ могут вызывать обострения БА с ночными симптомами [134], хотя в клинической практике такое случается редко. При развитии выраженных поздних астматических реакций рекомендуется назначение иГКС (или увеличение их дозы) на короткий период (4–6 дней) для уменьшения сопутствующих воспаления и НБГр [33], хотя в настоящее время отсутствуют доказательства в пользу такого подхода.

Лихорадка и системные проявления. Лихорадка и системные гриппоподобные проявления могут возникать у 5 % пациентов с положительным СИПТ [135]. Лихорадка, вероятно, возникает чаще у пациентов с поздними или атипичными реакциями и при использовании низкомолекулярных провоцирующих веществ, например диизоцианатов и металлов.

Кожные и анафилактические реакции. Во время СИПТ иногда развиваются кожные и анафилактические реакции [136–140]. Следует уменьшить, насколько возможно, кожный контакт с провоцирующим производственным веществом во время СИПТ за счет использования защитной одежды или системы ингаляционной доставки вещества с закрытым контуром. В обзоре 335 положительных СИПТ уртикарные реакции зарегистрированы у 1,5 % пациентов (неопубликованные данные): уртикарные высыпания локализовались у 4 больных на лице и только у 1 пациента были генерализованными, сопровождались гипотензией (после использования фталевого ангидрида) и разрешились после подкожного введения адреналина.

Стоимость процедуры

Опубликовано немного данных об относительной стоимости / эффективности различных диагностических процедур для диагностики ПБА. При использовании канадских и американских цен *W.A. Kennedy et al.* [141] установлено, что СИПТ, которые считаются

"золотым стандартом" диагностики ПБА с предполагаемой 100%-ной точностью, являются наиболее дорогостоящей процедурой, хотя и позволяют диагностировать ПБА на 28 % больше, чем цитологический анализ мокроты, собранной в рабочие и выходные дни, и на 49 % больше, чем мониторингирование ПСВ. Никогда не оценивались экономические затраты, связанные с неправильной постановкой диагноза ПБА, но предполагается, что они превосходят стоимость СИПТ.

Направления будущих исследований

Специалистами Рабочей группы установлено, что крупные исследования требуются в отношении методов, разделяющих бронхиальную реакцию на ирританты и сенсибилизирующие вещества.

Заключение

СИПТ считаются "золотым стандартом" диагностики ПБА, однако недостаточно используются и далеко не везде доступны. Основной целью данного документа является улучшение диагностики ПБА в Европе и разработка руководства для врачей, развивающих СИПТ в новых центрах. В руководстве представлены основные положения о проведении и интерпретации СИПТ и минимальные требования безопасности и надежности такого тестирования.

Литература / References

- Nicholson P.J., Cullinan P., Taylor A.J. et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup. Environ. Med.* 2005; 62: 290–299.
- Tarlo S.M., Balmes J., Balkissoon R. et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus statement. *Chest.* 2008; 134 (Suppl. 3): 1S–41S.
- Malo J.L., Vandenplas O. Definitions and classification of work-related asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2011; 31: 645–662.
- Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B. et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 529–545.
- Pepys J., Hutchcroft B.J. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 112: 829–859.
- Banks D.E., Tarlo S.M., Masri F. et al. Bronchoprovocation tests in the diagnosis of isocyanate-induced asthma. *Chest.* 1996; 109: 1370–1379.
- Vandenplas O., Malo J.L. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2612–2629.
- Tarlo S.M. Laboratory challenge testing for occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 692–694.
- Banks D.E. Use of the specific challenge in the diagnosis of occupational asthma: a "gold standard" test or a test not used in current practice of occupational asthma? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 3: 101–107.
- Mapp C.E., Boschetto P., Maestrelli P. et al. Occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 280–305.
- Vandenplas O., Cartier A., Malo J.L. Occupational challenge tests. In: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L. et al., eds. *Asthma in the Workplace*. New York: Taylor and Francis; 2006: 227–252.
- Cartier A., Bernstein I.L., Burge P.S. et al. Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma. Report of the Subcommittee on Bronchoprovocation for Occupational Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84: 823–829.
- Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H. et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 53–83.
- Beach J., Russell K., Blitz S. et al. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest.* 2007; 131: 569–578.
- Ortega H.G., Weissman D.N., Carter D.L. et al. Use of specific inhalation challenge in the evaluation of workers at risk for occupational asthma: a survey of pulmonary, allergy, and occupational medicine residency training programs in the United States and Canada. *Chest.* 2002; 121: 1323–1328.
- Barber C.M., Naylor S., Bradshaw L.M. et al. Approaches to the diagnosis and management of occupational asthma amongst UK respiratory physicians. *Respir. Med.* 2007; 101: 1903–1908.
- Santos M.S., Jung H., Peyrovi J. et al. Occupational asthma and work-exacerbated asthma: factors associated with time to diagnostic steps. *Chest.* 2007; 131: 1768–1775.
- Barber C.M., Naylor S., Bradshaw L. et al. Facilities for investigating occupational asthma in UK non-specialist respiratory departments. *Occup. Med. (Lond.)* 2008; 58: 71–73.
- Suojalehto H., Cullinan P. Specific inhalation challenge tests for occupational asthma in Europe: a survey. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (132): 266–270. DOI: 10.1183/09059180.00000414.
- Balmes J., Becklake M., Blanc P. et al. American Thoracic Society Statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 787–797.
- Toren K., Blanc P.D. Asthma caused by occupational exposures is common — a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm. Med.* 2009; 9: 7.
- Henneberger P.K., Redlich C.A., Callahan D.B. et al. An official American Thoracic Society statement: workexacerbated asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 368–378.
- Tarlo S.M., Leung K., Broder I. et al. Asthmatic subjects symptomatically worse at work: prevalence and characterization among a general asthma clinic population. *Chest.* 2000; 118: 1309–1314.
- Vandenplas O., Toren K., Blanc P.D. Health and socioeconomic impact of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 689–697.
- Vandenplas O., Dressel H., Nowak D. et al. What is the optimal management option for occupational asthma? *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21: 97–104.
- Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing — 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 309–329.
- Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 143–178.
- Simons F.E., Arduso L.R., Bilo M.B. et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12: 389–399.
- Cloutier Y., Malo J.L. Update on an exposure system for particles in the diagnosis of occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 887–890.

30. Vandenplas O., Malo J.L., Cartier A. et al. Closed-circuit methodology for inhalation challenge tests with isocyanates. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 582–587.
31. Fabries J.F., Choudat D., Wrobel R. et al. Computerized equipment for the delivery of inhaled doses of solid particles in specific bronchial challenge. *J. Aerosol. Med.* 2000; 13: 1–10.
32. Caron S., Boileau J.C., Malo J.L. et al. New methodology for specific inhalation challenges with occupational agents. *Respir. Res.* 2010; 11: 72.
33. Melillo G., Bonini S., Cocco G. et al. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy.* 1997; 52: 1–35.
34. Pepys J., Davies R.J., Breslin A.B. et al. The effects of inhaled beclomethasone dipropionate (Becotide) and sodium cromoglycate on asthmatic reactions to provocation tests. *Clin. Allergy.* 1974; 4: 13–24.
35. Martin G.L., Atkins P.C., Dunsky E.H. et al. Effects of theophylline, terbutaline, and prednisone on antigen-induced bronchospasm and mediator release. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980; 66: 204–212.
36. Burge P.S., Efthimiou J., Turner-Warwick M. et al. Double-blind trials of inhaled beclomethasone dipropionate and flucortin butyl ester in allergen-induced immediate and late asthmatic reactions. *Clin. Allergy.* 1982; 12: 523–531.
37. Fabbri L.M., Chiesura-Corona P., Dal Vecchio L. et al. Prednisone inhibits late asthmatic reactions and the associated increase in airway responsiveness induced by toluene-diisocyanate in sensitized subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 1010–1014.
38. Boschetto P., Fabbri L.M., Zocca E. et al. Prednisone inhibits late asthmatic reactions and airway inflammation induced by toluene diisocyanate in sensitized subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 80: 261–267.
39. Cockcroft D.W., Murdock K.Y. Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate, and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses, and increased bronchial responsiveness to histamine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 79: 734–740.
40. Mapp C., Boschetto P., dal Vecchio L. et al. Protective effect of antiasthma drugs on late asthmatic reactions and increased airway responsiveness induced by toluene diisocyanate in sensitized subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1403–1407.
41. De Marzo N., Fabbri L.M., Crescioli S. et al. Dose-dependent inhibitory effect of inhaled beclomethasone on late asthmatic reactions and increased responsiveness to methacholine induced by toluene diisocyanate in sensitized subjects. *Pulm. Pharmacol.* 1988; 1: 15–20.
42. Cockcroft D.W., McParland C.P., O'Byrne P.M. et al. Beclomethasone given after the early asthmatic response inhibits the late response and the increased methacholine responsiveness and cromolyn does not. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 1163–1168.
43. Paggiaro P.L., Dente F.L., Morelli M.C. et al. Postallergen inhaled budesonide reduces late asthmatic response and inhibits the associated increase of airway responsiveness to methacholine in asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1447–1451.
44. Gauvreau G.M., Doctor J., Watson R.M. et al. Effects of inhaled budesonide on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1267–1271.
45. Wood L.J., Sehmi R., Gauvreau G.M. et al. An inhaled corticosteroid, budesonide, reduces baseline but not allergen-induced increases in bone marrow inflammatory cell progenitors in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1457–1463.
46. Kelly E.A., Busse W.W., Jarjour N.N. Inhaled budesonide decreases airway inflammatory response to allergen. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 883–890.
47. Inman M.D., Watson R.M., Rerecich T. et al. Dose-dependent effects of inhaled mometasone furoate on airway function and inflammation after allergen inhalation challenge. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 569–574.
48. Subbarao P., Dorman S.C., Rerecich T. et al. Protection by budesonide and fluticasone on allergen-induced airway responses after discontinuation of therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 745–750.
49. D'Alpaos V., Vandenplas O., Evrard G. et al. Inhalation challenges with occupational agents: threshold duration of exposure. *Respir. Med.* 2013; 107: 739–744.
50. Stenton S.C., Avery A.J., Walters E.H. et al. Statistical approaches to the identification of late asthmatic reactions. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 806–812.
51. Cockcroft D.W. Bronchial inhalation tests. II. Measurement of allergic (and occupational) bronchial responsiveness. *Ann. Allergy.* 1987; 59: 89–98.
52. Vandenplas O., Cartier A., Lesage J. et al. Occupational asthma caused by a prepolymer but not the monomer of toluene diisocyanate (TDI). *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 1183–1188.
53. Vandenplas O., Cartier A., Lesage J. et al. Prepolymers of hexamethylene diisocyanate as a cause of occupational asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 850–861.
54. Lemi re C., Desjardins A., Cloutier Y. et al. Occupational asthma due to formaldehyde resin dust with and without reaction to formaldehyde gas. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 861–865.
55. Tatham A.S., Shewry P.R. Allergens to wheat and related cereals. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38: 1712–1726.
56. van Kampen V., Merget R., Rabstein S. et al. Comparison of wheat and rye flour solutions for skin prick testing: a multi-centre study (Stad. 1). *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39: 1896–1902.
57. Vandenplas O., D'Alpaos V., Evrard G. et al. Incidence of severe asthmatic reactions after challenge exposure to occupational agents. *Chest.* 2013; 143: 1261–1268.
58. Perrin B., Cartier A., Ghezzi H. et al. Reassessment of the temporal patterns of bronchial obstruction after exposure to occupational sensitizing agents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 630–639.
59. Vandenplas O., Cartier A., Ghezzi H. et al. Response to isocyanates: effect of concentration, duration of exposure, and dose. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1287–1290.
60. Nguyen B., Weytjens K., Cloutier Y. et al. Determinants of the bronchial response to high molecular weight occupational agents in a dry aerosol form. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 885–888.
61. Cockcroft D.W., Murdock K.Y., Kirby J. et al. Prediction of airway responsiveness to allergen from skin sensitivity to allergen and airway responsiveness to histamine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 264–267.
62. Cockcroft D.W., Davis B.E., Boulet L.P. et al. The links between allergen skin test sensitivity, airway responsiveness and airway response to allergen. *Allergy.* 2005; 60: 56–59.
63. Barnig C., Purohit A., Cassat A. et al. Nonallergic airway hyperresponsiveness and allergen-specific IgE levels are the main determinants of the early and late asthmatic response to allergen. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2013; 23: 267–274.
64. Quirce S., Fernandez-Nieto M., Escudero C. et al. Bronchial responsiveness to bakery-derived allergens is strongly

- dependent on specific skin sensitivity. *Allergy*. 2006; 61: 1202–1208.
65. Cockcroft D.W., Berscheid B.A. Measurement of responsiveness to inhaled histamine: comparison of FEV₁ and SGaw. *Ann. Allergy*. 1983; 51: 374–377.
 66. Vandenplas O., Caroyer J.M., Cangh F.B. et al. Occupational asthma caused by a natural food colorant derived from *Monascus ruber*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 1241–1242.
 67. Vandenplas O., D'Alpaos V., Cesar M. et al. Occupational asthma caused by linseed oilcake. *Allergy*. 2008; 63: 1250–1251.
 68. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: Suppl. 16, 5–40.
 69. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319–338.
 70. Weytjens K., Malo J.L., Cartier A. et al. Comparison of peak expiratory flows and FEV₁ in assessing immediate asthmatic reactions due to occupational agents. *Allergy*. 1999; 54: 621–625.
 71. Moore V.C., Parsons N.R., Jaakkola M.S. et al. Serial lung function variability using four portable logging meters. *J. Asthma*. 2009; 46: 961–966.
 72. Fish J.E., Kelly J.F. Measurements of responsiveness in bronchoprovocation testing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979; 64: 592–596.
 73. Dehaut P., Rachiele A., Martin R.R. et al. Histamine dose-response curves in asthma: reproducibility and sensitivity of different indices to assess response. *Thorax*. 1983; 38: 516–522.
 74. Frolund L., Madsen F., Svendsen U.G. et al. Reproducibility of responsiveness to a standardized bronchial allergen provocation-Rt compared to FEV₁ as measurement of response to provocation. *Clin. Allergy*. 1987; 17: 217–228.
 75. Oostveen E., MacLeod D., Lorino H. et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 1026–1041.
 76. Larbanois A., Delwiche J.P., Jamart J. et al. Comparison of FEV₁ and specific airway conductance in assessing airway response to occupational agents. *Allergy*. 2003; 58: 1256–1260.
 77. Malo J., Ghezze H., L'Archeveque J. Distinct temporal patterns of immediate asthmatic reactions due to high- and low-molecular-weight agents. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42: 1021–1027.
 78. Malo J.L. "Daily pattern" of an asthmatic reaction due to isocyanates. *Allergy*. 2004; 59: 234–235.
 79. Vandenplas O., Delwiche J.P., Jamart J. et al. Increase in non-specific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during specific inhalation challenges. *Thorax*. 1996; 51: 472–478.
 80. Sastre J., Fernandez-Nieto M., Novalbos A. et al. Need for monitoring nonspecific bronchial hyperresponsiveness before and after isocyanate inhalation challenge. *Chest*. 2003; 123: 1276–1279.
 81. Vandenplas O., D'Alpaos V., Heymans J. et al. Sputum eosinophilia: an early marker of bronchial response to occupational agents. *Allergy*. 2009; 64: 754–761.
 82. Leigh R., Hargreave F.E. Occupational neutrophilic asthma. *Can. Respir. J.* 1999; 6: 194–196.
 83. Lemièrre C., Romeo P., Chaboillez S. et al. Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 641–646.
 84. Pala G., Pignatti P., Moscato G. Occupational exposure to toluene diisocyanate and neutrophilic bronchitis without asthma. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2011; 49: 506–507.
 85. Quirce S., Lemiere C., de Blay F. et al. Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy*. 2010; 65: 445–459.
 86. Pala G., Pignatti P., Moscato G. The use of fractional exhaled nitric oxide in investigation of work-related cough in a hairdresser. *Am. J. Ind. Med.* 2011; 54: 565–568.
 87. Obata H., Dittrick M., Chan H. et al. Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with western red cedar asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 489–495.
 88. Piipari R., Piirila P., Keskinen H. et al. Exhaled nitric oxide in specific challenge tests to assess occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1532–1537.
 89. Baur X., Barbinova L. Latex allergen exposure increases exhaled nitric oxide in symptomatic healthcare workers. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 309–316.
 90. Barbinova L., Baur X. Increase in exhaled nitric oxide (eNO) after work-related isocyanate exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth*. 2006; 1–9.
 91. Swierczynska-Machura D., Krakowiak A., Wiszniewska M. et al. Exhaled nitric oxide levels after specific inhalatory challenge test in subjects with diagnosed occupational asthma. *Int. J. Occup. Med. Environ. Hlth*. 2008; 21: 219–225.
 92. Ferrazzoni S., Scarpa M.C., Guarnieri G. et al. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest*. 2009; 136: 155–162.
 93. Pedrosa M., Barranco P., Lopez-Carrasco V. et al. Changes in exhaled nitric oxide levels after bronchial allergen challenge. *Lung*. 2012; 190: 209–214.
 94. Sastre J., Costa C., del García Potro M. et al. Changes in exhaled nitric oxide after inhalation challenge with occupational agents. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2013; 23: 421–427.
 95. Walters G.I., Moore V., Mc Grath E.E., Burge S. Fractional exhaled nitric oxide in the interpretation of specific inhalational challenge tests for occupational asthma. *Lung*. 2014; 192 (1): 119–124. DOI: 10.1007/s00408-013-9531-z.
 96. Lemièrre C., D'Alpaos V., Chaboillez S. et al. Investigation of occupational asthma: sputum cell counts or exhaled nitric oxide? *Chest*. 2010; 137: 617–622.
 97. Hendrick D.J., Marshall R., Faux J.A. et al. Positive "alveolar" responses to antigen inhalation provocation tests: their validity and recognition. *Thorax*. 1980; 35: 415–427.
 98. Ramirez-Venegas A., Sansores R.H., Perez-Padilla R. et al. Utility of a provocation test for diagnosis of chronic pigeon breeder's disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 862–869.
 99. Morell F., Roger A., Reyes L. et al. Bird fancier's lung: a series of 86 patients. *Medicine*. 2008; 87: 110–130.
 100. Castano R., Theriault G., Gautrin D. et al. Reproducibility of acoustic rhinometry in the investigation of occupational rhinitis. *Am. J. Rhinol.* 2007; 21: 474–477.
 101. Moscato G., Vandenplas O., Gerth Van Wijk R. et al. Occupational rhinitis. *Allergy*. 2008; 63: 969–980.
 102. Pignatti P., Pala G., Pisati M. et al. Nasal blown secretion evaluation in specific occupational nasal challenges. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth*. 2009; 83: 217–223.
 103. Moscato G., Pala G., Perfetti L. et al. Clinical and inflammatory features of occupational asthma caused by persulphate salts in comparison with asthma associated with occupational rhinitis. *Allergy*. 2010; 65: 784–790.
 104. Moore V.C., Jaakkola M.S., Burge C.B. et al. A new diagnostic score for occupational asthma: the area between the curves (ABC score) of peak expiratory flow on days at and away from work. *Chest*. 2009; 135: 307–314.
 105. Burge C.B., Moore V.C., Pantin C.F. et al. Diagnosis of occupational asthma from time point differences in serial PEF measurements. *Thorax*. 2009; 64: 1032–1036.

106. Anees W., Blainey D., Moore V.C. et al. Differentiating occupational asthmatics from non-occupational asthmatics and irritant-exposed workers. *Occup. Med.* (Lond.). 2011; 61: 190–195.
107. Baur X., Huber H., Degens P.O. et al. Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. *Am. J. Ind. Med.* 1998; 33: 114–122.
108. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 602–615.
109. Barranco P., Fernandez-Nieto M., del Pozo V. et al. Nonasthmatic eosinophilic bronchitis in a baker caused by fungal alpha-amylase and wheat flour. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2008; 18: 494–495.
110. Di Stefano F., Di Giampaolo L., Verna N. et al. Occupational eosinophilic bronchitis in a foundry worker exposed to isocyanate and a baker exposed to flour. *Thorax.* 2007; 62: 368–370.
111. Yacoub M.R., Malo J.L., Labrecque M. et al. Occupational eosinophilic bronchitis. *Allergy.* 2005; 60: 1542–1544.
112. Krakowiak A.M., Dudek W., Ruta U. et al. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma due to chloramine exposure. *Occup. Med.* (Lond.). 2005; 55: 396–368.
113. Quirce S. Eosinophilic bronchitis in the workplace. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 4: 87–91.
114. Quirce S., Fernandez-Nieto M., de Miguel J. et al. Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 143.
115. Ogawa H., Fujimura M., Heki U. et al. Eosinophilic bronchitis presenting with only severe dry cough due to buccilamine. *Respir. Med.* 1995; 89: 219–221.
116. Malo J.L., Ghezzi H., L'Archevêque J. et al. Late asthmatic reactions to occupational sensitizing agents: frequency of changes in nonspecific bronchial responsiveness and of response to inhaled b2-adrenergic agent. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85: 834–842.
117. Dufour M.H., Lemiere C., Prince P. et al. Comparative airway response to high- versus low-molecular weight agents in occupational asthma. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 734–739.
118. Mapp C.E., Corona P.C., De Marzo N. et al. Persistent asthma due to isocyanates. A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 1326–1329.
119. Paggiaro P.L., Vagaggini B., Dente F.L. et al. Bronchial hyperresponsiveness and toluene diisocyanate. Long-term change in sensitized asthmatic subjects. *Chest.* 1993; 103: 1123–1128.
120. Pisati G., Baruffini A., Bernabeo F. et al. Rechallenge subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI), after long-term removal from exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Hlth.* 2007; 80: 298–305.
121. Merget R., Reineke M., Rueckmann A. et al. Nonspecific and specific bronchial responsiveness in occupational asthma caused by platinum salts after allergen avoidance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1146–1149.
122. Lemièrre C., Cartier A., Dolovich J. et al. Outcome of specific bronchial responsiveness to occupational agents after removal from exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 329–333.
123. Lemièrre C., Cartier A., Malo J.L. et al. Persistent specific bronchial reactivity to occupational agents in workers with normal nonspecific bronchial reactivity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 976–980.
124. Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L. et al. Definition and classification of asthma in the workplace. In: Bernstein I.L., Chan-Yeung M., Malo J.L. et al., eds. *Asthma in the Workplace*. New York: Marcel Dekker Inc.; 2006; 1–8.
125. Harving H., Korsgaard J., Dahl R. et al. Low concentrations of formaldehyde in bronchial asthma: a study of exposure under controlled conditions. *Br. Med. J.* 1986; 293: 310.
126. Green D.J., Sauder L.R., Kulle T.J. et al. Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 1261–1266.
127. De Luca S., Caire N., Cloutier Y. et al. Acute exposure to sawdust does not alter airway calibre and responsiveness to histamine in asthmatic subjects. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 540–546.
128. Harving H., Dahl R., Molhave L. Lung function and bronchial reactivity in asthmatics during exposure to volatile organic compounds. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 751–754.
129. Beach J.R., Raven J., Ingram C. et al. The effects on asthmatics of exposure to a conventional water-based and a volatile organic compound-free paint. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 563–566.
130. Vandenplas O., Delwiche J.P., Staquet P. et al. Pulmonary effects of short-term exposure to low levels of toluene diisocyanate in asymptomatic subjects. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1144–1150.
131. Trenga C.A., Koenig J.Q., Williams P.V. Sulphur dioxide sensitivity and plasma antioxidants in adult subjects with asthma. *Occup. Environ. Med.* 1999; 56: 544–547.
132. D'Alessandro A., Kuschner W., Wong H. et al. Exaggerated responses to chlorine inhalation among persons with non-specific airway hyperreactivity. *Chest.* 1996; 109: 331–337.
133. Sastre J., Madero M.F., Fernandez-Nieto M. et al. Airway response to chlorine inhalation (bleach) among cleaning workers with and without bronchial hyperresponsiveness. *Am. J. Ind. Med.* 2011; 54: 293–299.
134. Cockcroft D.W., Hoepfner V.H., Werner G.D. Recurrent nocturnal asthma after bronchoprovocation with Western Red Cedar sawdust: association with acute increase in non-allergic bronchial responsiveness. *Clin. Allergy.* 1984; 14: 61–68.
135. Lemiere C., Gautrin D., Trudeau C. et al. Fever and leukocytosis accompanying asthmatic reactions due to occupational agents: frequency and associated factors. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 517–523.
136. Kaplan I., Zeligman I. Urticaria and asthma from acetylene welding. *Arch. Dermatol.* 1963; 88: 188–189.
137. Moller D.R., Brooks S.M., Bernstein D.I. et al. Delayed anaphylactoid reaction in a worker exposed to chromium. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 77: 451–456.
138. Romano C., Sulotto F., Pavan I. et al. A new case of occupational asthma from reactive dyes with severe anaphylactic response to the specific challenge. *Am. J. Ind. Med.* 1992; 21: 209–216.
139. Hannu T., Alanko K., Keskinen H. Anaphylaxis and allergic contact urticaria from occupational airborne exposure to HBTU. *Occup. Med.* (Lond.). 2006; 56: 430–433.
140. Krecisz B., Kiec-Swierczynska M., Krawczyk P. et al. Cobalt-induced anaphylaxis, contact urticaria, and delayed allergy in a ceramics decorator. *Contact. Dermatitis.* 2009; 60: 173–174.
141. Kennedy W.A., Girard F., Chaboillez S. et al. Cost-effectiveness of various diagnostic approaches for occupational asthma. *Can. Respir. J.* 2007; 14: 276–280.

Поступила 23.03.15
 УДК 616.248-072.7(072)
 Received March 23, 2015
 UDC 616.248-072.7(072)

- М-холинолитик с 24 – часовым эффектом
- Быстрое начало действия

Каждый вдох – борьба для пациентов с ХОБЛ

ПОМОГИ ВЕРНУТЬ ДЫХАНИЕ



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СИБРИ® БРИЗХАЛЕР®/SEEBRI® BREEZHALER®

Лекарственная форма. Гликопиррония бромид, капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг.

Показания. Поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проводимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Противопоказания. ➤ Повышенная чувствительность к гликопиррония бромиду или любым другим компонентам, входящим в состав препарата. ➤ Возраст до 18 лет. ➤ Одновременный прием с ингаляционными лекарственными средствами, содержащими другие м-холиноблокаторы. ➤ Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

Способ применения и дозы. Только для ингаляционного применения! Препарат представляет собой капсулы с порошком для ингаляций, который следует применять только для ингаляций через рот с помощью специального устройства для ингаляции Бризхалер®, который входит в комплект упаковки. Препарат нельзя принимать внутрь. Капсулы с порошком для ингаляций должны храниться в блистере и извлекаться из него непосредственно перед применением. Рекомендуемая доза препарата Сибири® Бризхалер® составляет 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска приема препарата, дозу следует принять как можно раньше. Следует проинструктировать о недопустимости применения более чем одной дозы препарата в сутки. Перед началом применения препарата Сибири® Бризхалер® пациенты должны быть проинструктированы о правильном использовании ингалятора. При отсутствии улучшения функции дыхания, следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать. ➤ Режим дозирования у особых групп пациентов. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте ≥ 65 лет, у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести. Следует соблюдать особую осторожность при применении препарата Сибири® Бризхалер® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м²),

в том числе с терминальной стадией почечной недостаточности, требующей проведение гемодиализа.

➤ С осторожностью. Сибири® Бризхалер® не рекомендован для купирования острых эпизодов бронхоспазма. Если имеются признаки, свидетельствующие о развитии аллергической реакции, препарат необходимо отменить и подобрать альтернативную терапию. ➤ Парадоксальный бронхоспазм. Как и в случаях другой ингаляционной терапии, применение препарата Сибири® Бризхалер® может приводить к парадоксальному бронхоспазму, что может представлять угрозу для жизни. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма, применение препарата Сибири® Бризхалер® должно быть немедленно прекращено и назначена альтернативная терапия. ➤ М-холиноблокирующий эффект. Как и другие м-холиноблокирующие лекарственные средства препарат Сибири® Бризхалер® должен с осторожностью применяться у пациентов с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи. ➤ Нарушения функции почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или терминальной стадией заболевания почек, требующей проведение гемодиализа, препарат Сибири® Бризхалер® должен применяться только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. ➤ Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Препарат Сибири® Бризхалер® может применяться во время беременности только в случае, если предполагаемая польза применения для пациентки превышает потенциальный риск для плода. ➤ Применение препарата Сибири® Бризхалер® при грудном вскармливании должно рассматриваться только в случае, если польза для матери превышает любой потенциальный риск для младенца.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия.

Одновременное применение гликопиррония бромид и ингаляционного индотерола, агониста бета2-адренорецепторов, не влияет на фармакокинетику обоих препаратов. Исследования in vitro показали, что препарат Сибири® Бризхалер® вероятно не влияет на метаболизм других лекарственных средств. Ингибирование

или индукция метаболизма гликопиррония бромид не приводит к значимым изменениям системной экспозиции препарата. ➤ Побочные эффекты. Часто (1-10%): сухость слизистой оболочки полости рта, бессонница, гастрит, головная боль, инфекция мочевыводящих путей. Нечасто (0.1-1%): диспепсия, зубной кариес, боль в конечностях, боль скелетной мускулатуры грудной клетки, кожная сыпь, усталость, астения, застойные явления в легких, продуктивный кашель, раздражение глотки, носовое кровотечение, ринит, диспепсия, гипергликемия, дисурия, задержка мочи, фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, гипестезия. Частота неизвестна: ангионевротический отек. ➤ В клиническом исследовании длительностью 12 месяцев были выявлены следующие дополнительные нежелательные явления, которые встречались более часто при применении препарата Сибири® Бризхалер® по сравнению с плацебо: назофарингит (9.0% против 5.6%), рвота (1.3% против 0.7%), мышечная боль (1.1% против 0.7%), боль в области шеи (1.3% против 0.7%), сахарный диабет (0.8% против 0%). ➤ Особые группы пациентов. У пожилых пациентов в возрасте старше 75 лет частота развития инфекций мочевыводящих путей и головной боли при применении препарата Сибири® Бризхалер® была выше, чем в группе плацебо (3.0% против 1.5% и 2.3% против 0% соответственно).

Форма выпуска. Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг. ➤ По 6 капсул в блистер ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 или 5 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению и устройством для ингаляций (Бризхалер®) в картонную пачку. ➤ Мультипачка. 3 пачки по 5 блистеров вместе с устройством для ингаляций (Бризхалер®), 4 пачки по 4 блистера вместе с устройством для ингаляций (Бризхалер®) или 25 пачек по 1 блистеру в вместе с устройством для ингаляций (Бризхалер®).

Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению.

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария. Рег. Уд. ЛП-002244 от 23.09.13

D'Urzo et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial Respiratory Research 2011; 12:156
D'Urzo et al. Once-daily glycopyrronium for the treatment of COPD: pooled analysis of the GLOW1 and GLOW2 studies Curr Med Res Opin. 2013 Oct 24 [Epub ahead of print]
Kerwin et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study Eur Respir J 2012; 40: 1106-1114

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

ООО «Новartis Фарма»: 125315, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3. Тел.: +7 (495) 967 1270; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru

Один раз в сутки

сибри®
бризхалер
гликопиррония бромид

Оценка метода конфокальной лазерной эндомикроскопии для диагностики альвеолярного протеиноза

О.В.Данилевская, В.Н.Лесняк, А.В.Сорокина, А.Г.Сотникова

ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

Актуальность. Конфокальная лазерная эндомикроскопия нижних дыхательных путей (КЛЭМ) — новая технология, позволяющая визуализировать клетки и структуры, обладающие свойством аутофлюоресценции. Эндомикроскопическая картина ряда редких заболеваний легких, включая альвеолярный протеиноз (АП), до настоящего времени остается неизученной. **Цель.** Определение эндомикроскопических особенностей АП до и после тотального бронхоальвеолярного лаважа (тБАЛ). **Материалы и методы.** КЛЭМ выполнялась во время бронхоскопии пациентам ($n = 6$), страдающим АП, до и после тБАЛ. В определенных легочных сегментах КЛЭМ производилась под контролем компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Проводилась полуколичественная оценка внутриальвеолярных включений на $\geq 1\,300$ качественных эндомикроскопических изображениях. **Результаты.** У всех пациентов обнаружены следующие изменения: флотирующие флюоресцентные аморфные массы, слипающиеся в просвете альвеол в конгломераты с альвеолярными макрофагами. Эти признаки становились менее выраженными после тБАЛ. При КЛЭМ выявлены характерные для АП альвеолярные включения не только в сегментах в виде "булыжной мостовой", но также и в участках без каких-либо изменений на КТВР. **Заключение.** При помощи КЛЭМ у больных АП выявляются характерные признаки заболевания как при наличии, так и в отсутствие изменений на КТВР, что свидетельствует о диффузном поражении паренхимы легких. КЛЭМ — полезный инструмент для диагностики и оценки эффективности лечения пациентов с АП.

Ключевые слова: конфокальная лазерная эндомикроскопия, альвеоскопия, альвеолярный протеиноз, компьютерная томография высокого разрешения, дистальные дыхательные пути.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-33-40

A role of probe-based confocal laser endomicroscopy for diagnosis of pulmonary alveolar proteinosis

O.V.Danilevskaya, V.N.Lesnyak, A.V.Sorokina, A.G.Sotnikova

Federal Institution "Federal Scientific and Clinical Center of Tertiary Care and Medical Technology", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 28, Orekhovyy bul'var, Moscow, 115682, Russia

Summary

Introduction. Probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) of distal airways is a new technology allowing visualization of cells and structures that have autofluorescence. Endomicroscopic features of a number of rare lung diseases including pulmonary alveolar proteinosis (PAP) has not been yet investigated. The purpose of the study was to describe endomicroscopic features of PAP before and after the whole lung lavage (WLL). **Methods.** pCLE was performed during bronchoscopy in 6 PAP patients before and after the WLL. In certain lung segments, pCLE was done under the HRCT control. More than 1 300 endomicroscopic images have been evaluated using a semiquantitative method. **Results.** We found floating fluorescent amorphous aggregates sticking with alveolar macrophages in all the patients. These changes reduced after the WLL. pCLE allowed to reveal PAP characteristic features not only in lung segments with "crazy paving" HRCT sign but also in lung zones without any HRCT changes. **Conclusions.** pCLE can detect specific PAP features both at presence and absence of HRCT signs that confirms diffuse injury of the lung parenchyma. pCLE could be a helpful tool for diagnosis and assessment of treatment efficacy in patients with PAP.

Key words: probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE), alveoscopy, pulmonary alveolar proteinosis, high-resolution computed tomography, distal airways.

Альвеолярный протеиноз (АП) относится к редким заболеваниям легких, характеризующимся накоплением белково-липидного материала в просвете альвеол в результате сниженного клиренса компонентов сурфактанта альвеолярными макрофагами и альвеолоцитами 2-го типа [1–3].

Заболеваемость АП составляет $\approx 0,5\text{--}1$ случай на 1 млн человек в год с преобладанием лиц среднего возраста [4]. Мужчины (особенно курильщики) болеют чаще, чем женщины (3 : 1) [5].

Диагностика АП основывается на данных компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и гистологического исследования. Также может быть полезно определение антител к гранулоцитарно-макрофагальному коло-

ниестимулирующему фактору (ГМКСФ) [6]. Лечение АП включает тотальный БАЛ (тБАЛ), применение рекомбинантного ГМКСФ (в случаях аутоиммунного АП) и трансплантацию легких при тяжелом необратимом поражении легочной паренхимы [7].

Относительно новая технология в респираторной медицине — конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ) (альвеоскопия) — позволяет в режиме реального времени минимально инвазивно визуализировать интраацинарные структуры. Методика разработана для проведения так называемой оптической биопсии при проведении мини-зонда через рабочий канал эндоскопа. Роль КЛЭМ в диагностике и мониторинге пациентов с АП после лечения до сих пор не установлена.

Известно, что с помощью КЛЭМ визуализируются эластический каркас центральных и периферических дыхательных путей (ДП), структура альвеол, кровеносные сосуды и альвеолярные макрофаги [8–11]. В результате исследований разработаны КЛЭМ-критерии для различных воспалительных и онкологических заболеваний легких [12–14]. Однако применение КЛЭМ при АП описано лишь у 1 пациента [15].

Целью исследования явилось определение эндомикроскопических особенностей АП в сравнении с данными КТ высокого разрешения (КТВР) до и после тБАЛ.

Материалы и методы

Данное исследование, зарегистрированное на сайте *ClinicalTrials.gov*, № NCT02006940, одобрено Этическим комитетом ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России.

С 2010 по 2013 гг. пролечены пациенты (мужчины) с АП ($n = 6$; возраст — 34–59 лет), у 5 имелся длительный анамнез курения, 1 никогда не курил (табл. 1). От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

У всех пациентов отмечались прогрессирующая одышка при физической нагрузке и продуктивный кашель. На КТВР определялись двусторонние диффузные области "матового стекла" с утолщением междольковых перегородок в виде "булыжной мостовой". Диагноз аутоиммунный АП был верифицирован посредством ТББЛ или ВАТС биопсии легкого. **тБАЛ.** Под общей анестезией выполнялось промывание сначала правого, а через 1 нед. — левого легкого теплым (37°C) физиологическим раствором. Производились заливки по 1 л в позиции анти-Тренделенбурга (с опущенным ножным концом), затем в позиции Тренделенбурга мутная опалесцирующая жидкость под действием силы тяжести вытекала обратно. Обычно выполнялось 12–15 заливок в 1 легкое до отхождения чистой промывной воды. При этом нелаважируемое легкое вентилировалось [16].

Таблица 1
Характеристика пациентов с АП
Table 1
Characterization of patients with PAP

Пациент	Возраст, годы	Анамнез курения, пачко-лет	Метод подтверждения диагноза
1-й	36	19	ВАТС
2-й	42	24	ТББЛ
3-й	45	23	ТББЛ
4-й	47	29	ВАТС
5-й	34	27	ТББЛ
6-й	59	не курил	ВАТС

Примечание: ТББЛ – трансбронхиальная, ВАТС – видеоассистированная торакоскопическая биопсия легкого.

У 5 пациентов выполнялся БАЛ обоих легких, тогда как 1-й пациент (см. табл. 1) отказался от 2-й процедуры, и у него было промыто только правое легкое. Во всех процедурах лаважная жидкость от 1-й и последней порций заливки была направлена на цитологическое исследование.

Альвеоскопия. Альвеоскопия (КЛЭМ дистальных ДП – ДДП) выполнялась после местной анестезии лидокаином после рутинной бронхоскопии с использованием гибкого бронхоскопа EB-530T *model* диаметром 5,9 мм (*Fujinon*, Япония). Для исследования бронхолегочной системы применяется мини-зонд *Alveoflex* аппарата *Cellvizio* (*Mauna Kea Technologies*, Франция) диаметром 1,4 мм, разрешающая способность которого составляет 3,5 мкм, диаметр оптического поля — 600 мкм, глубина исследования — 0–50 мкм с фиксацией 12 изображений в секунду. Важно, что при альвеоскопии, в отличие от обследования желудочно-кишечного тракта, не используются дополнительные флюорофоры, исследование базируется на естественной аутофлуоресценции структур бронхов и легочной паренхимы.

Мини-зонд вводился в инструментальный канал бронхоскопа, осторожно проводился вперед до визуализации альвеолярных мешочков и ходов. В данном исследовании последовательно анализировались все сегменты и субсегменты (в случае их эндоскопической визуализации) обоих легких, за исключением RB1 и LB1+2 у 1-го, 2-го, 3-го и 5-го пациентов ввиду их технической недостижимости. В среднем полное КЛЭМ-исследование для 1 пациента длилось $14,1 \pm 5,3$ мин. Далее видеоряд анализировался с помощью программного обеспечения системы *Cellvizio viewer, version 1.6.0* (*Mauna Kea Technologies*). Всего было проанализировано 113 522 эндомикроскопических изображения из 262 локализаций. Для каждой локализации (сегмент или субсегмент) информативными и диагностически ценными были $10,3 \pm 2,1$ изображения.

Альвеоскопия выполнялась до и на 2-й день после тБАЛ. В 3-й раз альвеоскопия выполнялась в различные сроки после тБАЛ с целью оценки отдаленных результатов у 4 пациентов: у 1-го — через 18 мес., у 3-го — через 6 мес., у 4-го и 5-го — через 3 мес. К сожалению, не удалось повторно обследовать 2-го пациента после выписки из клиники ввиду смены места его жительства и потери контактов.

Количество флотирующих внутриальвеолярных субстанций и макрофагов оценивалось 2 независимыми исследователями по разработанной 6-балльной шкале (0 баллов — отсутствие признака, 5 баллов — его максимальная выраженность) (рис. 1).

КТВР. Так же, как и альвеоскопия, для оценки эффективности лечения КТВР выполнялась всем пациентам ($n = 6$) вместе с альвеоскопией до БАЛ легкого и на 2-й день после него.

Все сканы были получены на компьютерном томографе *128 Philips Ingenuity* (*Philips*, Нидерланды). У 3-го и 4-го пациентов 1 КЛЭМ-исследование выполнялось одновременно с КТВР грудной клетки для контроля дистальной позиции мини-зонда в процессе записи эндомикроскопических изображений.

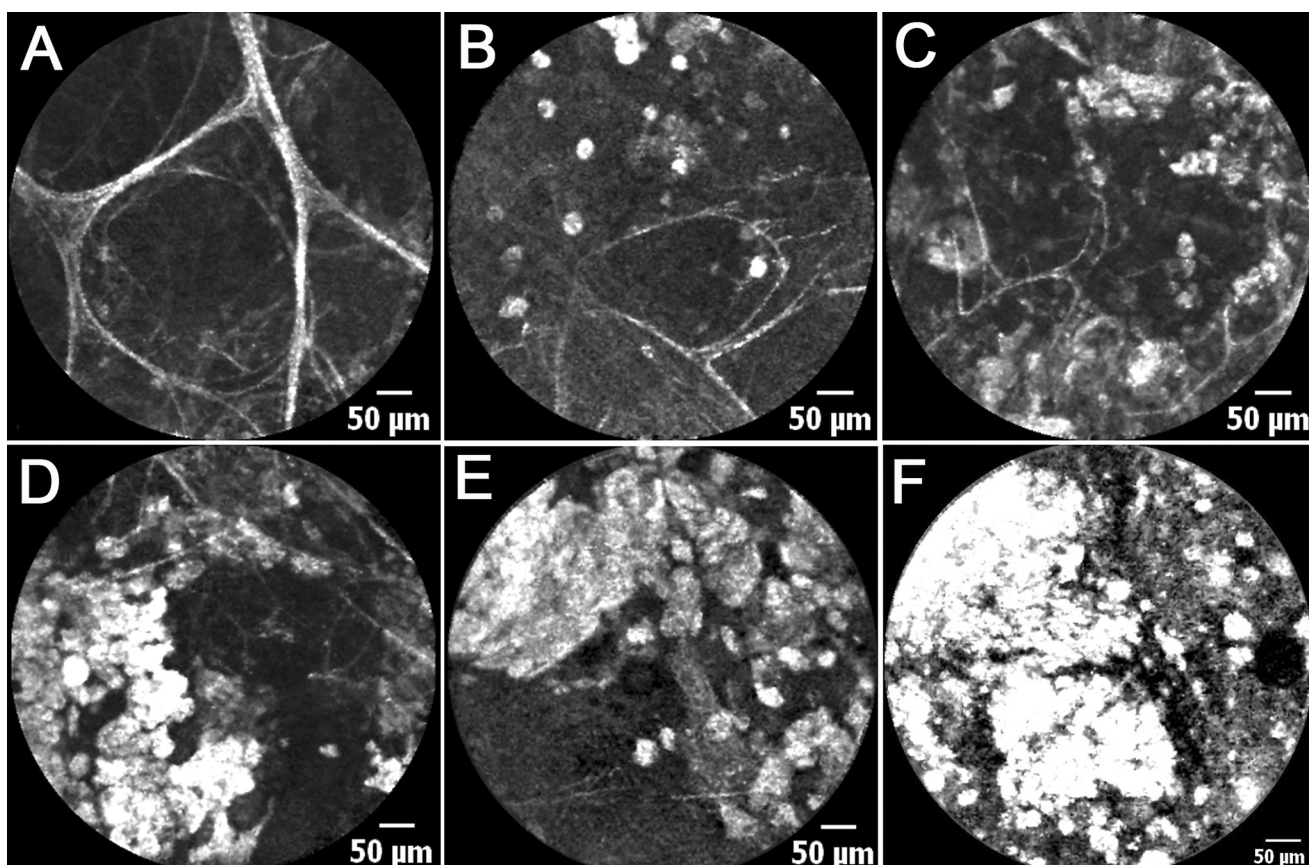


Рис. 1. Полуколичественная оценка количества флотирующих интраальвеолярных комплексов: А — комплексы отсутствуют (0 баллов); В — единичные комплексы (1 балл); С — заполнено < 50 % поля зрения (п. з.) (2 балла); D — заполнено 50 % п. з. (3 балла); E — заполнено > 50 % п. з. (4 балла); F — п. з. полностью заполнено (5 баллов)

Fig. 1. Semiquantitative assessment of floating intraalveolar fluorescent aggregates: A, no aggregates (score 0); B, scarce aggregates (score 1); C, aggregates fill less than half of field-of-view (score 2); D, aggregates fill a half of field-of-view (score 3); E, aggregates fill more than half of field-of-view (score 4); F, aggregates fill a whole field-of-view (score 5)

Использовался следующий протокол: пациент находился в позиции лежа на спине; толщина срезов 0,5–1,0 мм с использованием кластерного сканирования зон интереса для уменьшения лучевой экспозиции, в конце глубокого вдоха; применялся реконструктивный алгоритм с высоким пространственным разрешением.

Для полной уверенности, что на КТВР-сканах визуализируется именно мини-зонд, а не какая-либо анатомическая структура (сосуд), использовался принцип отслеживания зонда на последовательных сканах с измерением оптической плотности его наконечника. Ввиду содержания металла в наконечнике мини-зонда его плотность была очень высокой ($\approx 3\,000$ HU). Таким образом, он хорошо отличался от всех легочных структур. КТВР-снимки при КЛЭМ-исследовании выполнялись в установленных ранее 2 легочных сегментах с участками "матового стекла" и "булыжной мостовой" и в 2 сегментах с неизменной легочной паренхимой.

Результаты и обсуждение

Анализ жидкости, полученной при тБАЛ. 1-я порция лаважной жидкости была молочного цвета, мутной и опалесцирующей. При цитологическом исследовании в ней определялось большое количество

аморфного гранулированного эозинофильного PAS-позитивного (*Periodic Acid Schiff*) материала. Таким образом, наблюдаемые при КЛЭМ изменения были подтверждены цитологически.

В последней порции промывных вод отмечены лишь следы этой субстанции. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что тБАЛ довольно эффективен у пациентов с АП.

Однако при контрольной КТВР, выполненной на 2-й день после тБАЛ, не отмечалось значительной динамики в уменьшении зон "булыжной мостовой", несмотря на существенное уменьшение числа флотирующих комплексов (рис. 2); это свидетельствует о том, что основной вклад в формирование КТ-картины при АП вносит утолщение межальвеолярных перегородок и фиксированный на стенках альвеол неутилизованный сурфактант.

Результаты альвеоскопии у пациентов с АП до тБАЛ. Перед проведением лечебных БАЛ проанализированы изображения из 121 альвеолярной области, полученные *in vivo* у больных АП ($n = 6$). В 112 альвеолярных областях были обнаружены характерные для АП изменения. В 90 (74,4 %) из них визуализировались флюоресцирующие интраальвеолярные комплексы (3–5 баллов) на фоне неизменных альвеолярных структур (рис. 3А). Некоторые из них были зернистыми, другие представляли собой скопление альвео-

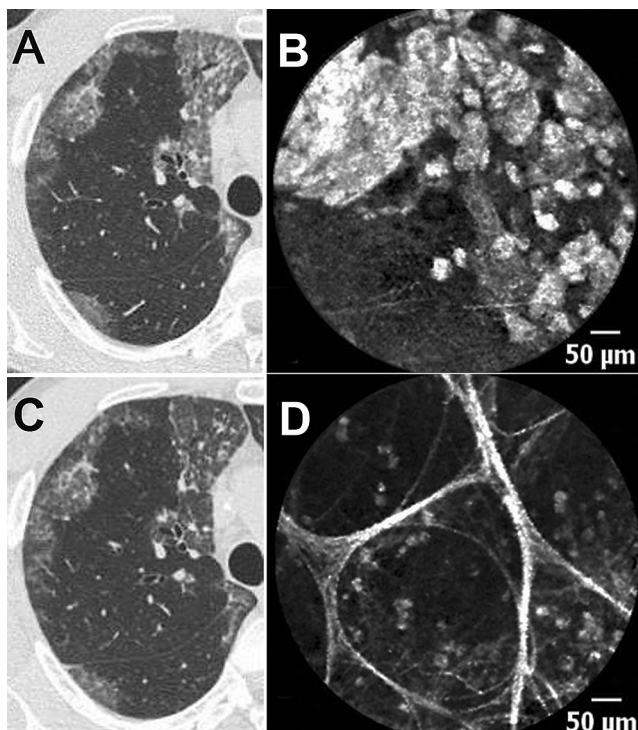


Рис. 2. Сопоставление результатов КТВР- и КЛЭМ-изображений у пациентов с АП: А, В – до, С, D – на 2-й день после тБАЛ. На эндомикроскопических изображениях отмечено значительное уменьшение количества флотирующих внутриальвеолярных субстанций со слабовыраженной динамикой в соответствующих зонах правого легкого на КТВР в виде уменьшения затемнения Fig. 2. A comparison of HRCT and pCLE images in PAP patients before (A, B) and after (C, D) WLL. A significant reduction in number of floating intraalveolar fluorescent aggregates is seen in the endomicroscopic images while there is a slight improvement in the HRCT images of corresponding right lung zones

лярных макрофагов, склеенных между собой умеренно флюоресцирующей жидкостью (1–3 балла) (см. рис. 3В). В 22 (18,2 %) альвеолярных областях нашлась лишь эта умеренно флюоресцирующая жидкость (1 балл) без каких-либо дополнительных элементов (см. рис. 3С). Кроме того, аналогичная жидкость, не встречающаяся при КЛЭМ нормальных ДДП, была отмечена не только в просвете альвеол, но и в дистальных бронхиолах.

В 9 (7,4 %) альвеолярных областях не выявлено никаких изменений, на альвеоскопических изображениях фиксировались лишь единичные альвеолярные макрофаги (0 баллов), которые, как известно,

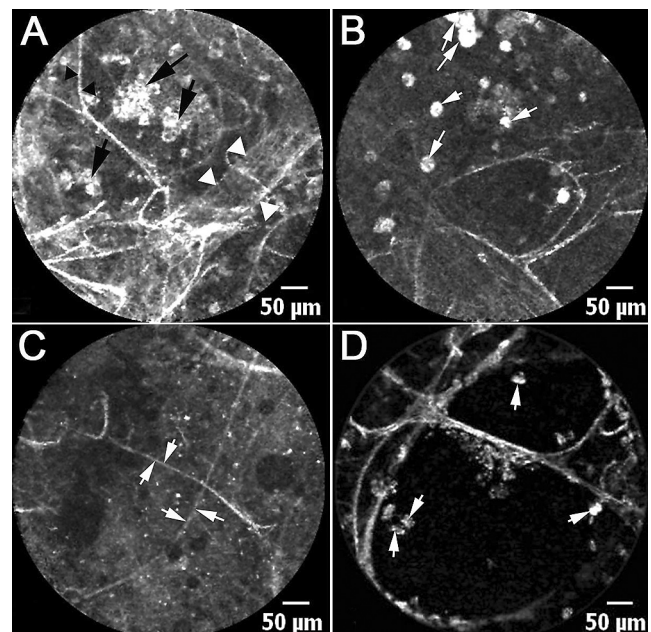


Рис. 3. При КЛЭМ ДДП у пациентов с АП определяются следующие структуры: А – флотирующие интраальвеолярные комплексы (черные стрелки) на фоне сохранной альвеолярной структуры эластических волокон (черные треугольники) и сосудов (белые треугольники); В – альвеолярные макрофаги (стрелки), визуализирующиеся отдельно или слипшиеся в конгломерат; С – умеренно флюоресцирующая жидкость в просвете альвеол (стрелками показаны волокна эластина); D – нормальные альвеолы с единичными альвеолярными макрофагами (стрелки)

Fig. 3. The following pCLE changes were found in the distal airways of PAP patients: (A), floating intraalveolar fluorescent aggregates (black arrows) under the unchanged alveolar elastic fibre structure (black triangles) and vessels (white triangles); (B), alveolar macrophages (arrows), visualized as single structures or sticking together; (C), moderately fluorescent intraalveolar liquid (elastine fibres are shown by arrows); (D), normal alveoli with scarce alveolar macrophages (arrows)

хорошо визуализируются при КЛЭМ у курящих и бывших курильщиков ввиду накопления в них табачных смол (см. рис. 3D).

Результаты альвеоскопии у пациентов с АП после тБАЛ. После тБАЛ при КЛЭМ ДДП обнаружено значительное (0–2 балла) уменьшение количества флотирующих внутриальвеолярных флюоресцирующих комплексов в 63 (70,0 %) из 90 альвеолярных областей, заполненных ими до лечения при сравнении идентичных зон (см. рис. 2В, D).

Отдаленные результаты лечения больных АП. Через 1,5 года после тБАЛ был обследован единственный пациент (1-й), у которого было промыто легкое

Таблица 2
Результаты альвеоскопии (внутриальвеолярные флюоресцирующие комплексы, баллы)
у пациентов с АП до и после тБАЛ

Table 2
Alveoscopy result (intraalveolar fluorescent aggregates scoring) in PAP patients before and after the WLL

Пациент	До БАЛ	На 2-й день после БАЛ	Через 3 мес. после БАЛ	Через 6 мес. после БАЛ	Через 18 мес. после БАЛ
1-й	3,3 ± 1,0	1,2 ± 0,3	–	–	2,3 ± 1,0
2-й	3,7 ± 0,4	0,9 ± 0,8	–	–	–
3-й	4,0 ± 1,0	0,8 ± 0,7	–	2,2 ± 0,9	–
4-й	3,9 ± 0,7	1,0 ± 0,3	1,8 ± 0,7	–	–
5-й	2,9 ± 1,2	1,1 ± 0,8	2,0 ± 0,9	–	–
6-й	4,1 ± 0,8	0,9 ± 0,5	–	–	–

справа. На КТВР отмечались лишь 2 очага "матового стекла": один — в RB4 размерами 34 × 38 мм, другой — в LB8 диаметром 12 мм. Однако результаты альвеоскопии существенно отличались от томографических данных. Специфические изменения фиксировались не только в этих сегментах (2–5 баллов), но и в тех (0–4 балла), где по данным КТВР не было никаких изменений. Этот феномен был подтвержден также у 3-го, 4-го и 5-го пациентов (табл. 2).

Результаты альвеоскопии у больных АП, выполненной под контролем КТВР грудной клетки. Для подтверждения гипотезы о более высокой чувствительности метода КЛЭМ по сравнению с КТВР у 3-го и 4-го пациентов выполнялась альвеоскопия под контролем КТВР через 3 и 6 мес. после тБАЛ соответственно.

При сравнении КТВР- и КЛЭМ-изображений выявлено, что в тех отделах легких, в которых не было изменений на томограммах, отмечались ярко

флюоресцирующие липопротеиновые комплексы, в различной степени (0–3 балла) заполняющие просвет альвеол (рис. 4), однако они были менее выражены, чем в тех отделах, где на КТВР присутствовали симптомы АП (2–5 баллов) (рис. 5).

АП является редким легочным заболеванием, характеризующимся накоплением белково-липидного материала в просвете альвеол, что приводит к клинической манифестации, наиболее характерным симптомом которой является одышка. Без высокой клинической настороженности и на ранних стадиях этот диагноз обычно ставится с запозданием [17]. Поэтому любой новый диагностический инструмент, позволяющий получить дополнительную информацию, безусловно, является полезным и ценным.

При проведении КЛЭМ ДДП *in vivo*, как при новом методе диагностики, требуется проведение сопоставления с данными, полученными с помощью

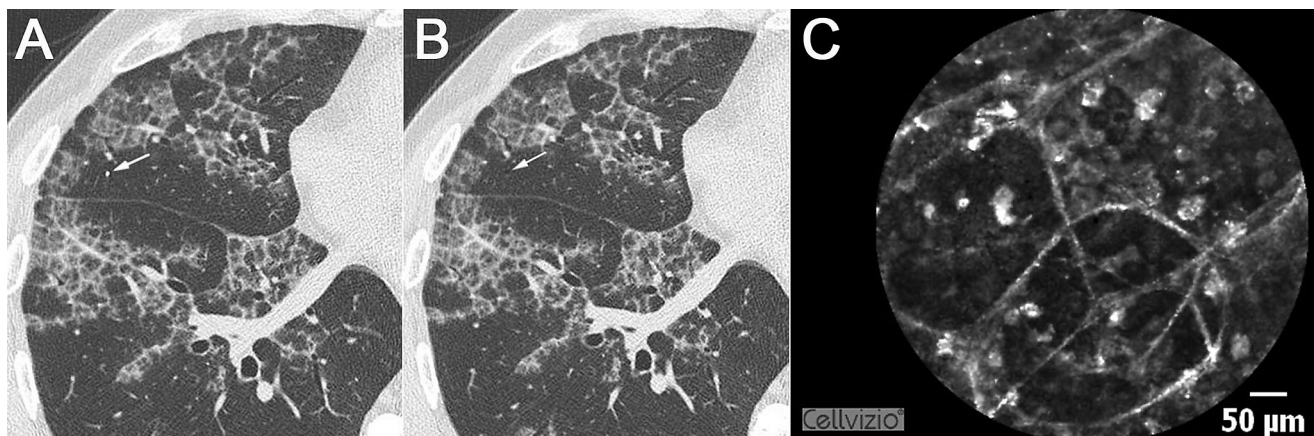


Рис. 4. Соответствие между КТВР- и КЛЭМ-изображениями: А — последний скан VIII сегмента справа, где мини-зонд (стрелка) еще виден, и 1-й следующий 1-миллиметровый скан без мини-зонда (стрелка); В — демонстрация типичных КТВР-симптомов для заболевания, сопровождающегося накоплением белково-липидных субстанций в просвете альвеол. КЛЭМ: С — большое количество флотирующих внутриальвеолярных комплексов (2–5 баллов по оценочной шкале)

Fig. 4. A correspondence between HRCT and pCLE images. A mini-probe (arrow) is seen at the last scan (A) of the VIII right segment and disappeared (arrow) at the next 1-mm scan (B); this demonstrates typical HRCT signs of intraalveolar lipoprotein substance accumulation. A large amount of floating intraalveolar fluorescent aggregates is seen during pCLE (C) (score 2 to 5)



Рис. 5. Соответствие между КТВР- и КЛЭМ-изображениями: А — последний скан IV сегмента справа, где мини-зонд (стрелка) еще виден и 1-й следующий 1-миллиметровый скан без мини-зонда (стрелка); В — демонстрация отсутствия КТВР-симптомов заболевания. КЛЭМ: С — флотирующие внутриальвеолярные комплексы на фоне сохраненной альвеолярной структуры, менее выраженные (0–3 балла по оценочной шкале), чем при наличии КТВР-признаков патологии

Fig. 5. A correspondence between HRCT and pCLE images. A mini-probe (arrow) is seen at the last scan (A) of the IV right segment and disappeared (arrow) at the next 1-mm scan (B); this demonstrates normal HRCT. A moderate amount of floating intraalveolar fluorescent aggregates, which is less than in lung zones with HRCT pathology, is seen during pCLE under the unchanged alveolar structure (C) (score 0 to 3)

референсных методов (таких как КТВР или гистологическое исследование), а также углубленный анализ для лучшего понимания в интерпретации эндомикроскопических изображений.

В настоящем исследовании установлено, что у пациентов с АП при *in vivo* КЛЭМ ДДП встречаются специфические ярко флюоресцирующие комплексы (100–450 μm), представляющие собой гранулированный липопротеиновый материал, накапливающийся в просвете альвеол ввиду нарушения клиренса сурфактанта, а также альвеолярные макрофаги, "нагруженные" этим материалом. Обнаружены также ярко флюоресцирующие гигантские альвеолярные макрофаги, образовавшиеся вследствие агрегации нескольких клеток нормального размера для обеспечения максимально эффективного фагоцитоза липопротеиновых комплексов.

Данный диагностический признак впервые описан в единственной опубликованной работе *M.Salaün et al.*, в которой лишь 1 пациенту с АП было выполнено *in vivo* КЛЭМ ДДП [15]. В данном исследовании подтверждается соответствие флюоресцирующих структур, видимых при *in vivo* КЛЭМ, липопротеиновым комплексам, визуализирующимся при эпифлюоресцентном микроскопическом анализе лаважной жидкости. Специфичность данного симптома подтверждена отсутствием аналогичных находок в 173 альвеолярных областях, исследованных методом КЛЭМ у курящих ($n = 24$), не страдающих АП, включая пациентов с различными интерстициальными заболеваниями легких ($n = 9$) и здоровых добровольцев ($n = 15$) [15].

В поддержку этих наблюдений, основываясь на опыте эндомикроскопического обследования курящих и некурящих пациентов ($n = 54$), отмечено также, что подобные комплексы не встречаются при хроническом бронхите, саркоидозе легких, периферическом и центральном раке легких, бактериальной пневмонии, эмфиземе, идиопатическом легочном фиброзе, экзогенном аллергическом альвеолите, синдроме Черджа–Стросс, синдроме Картагенера, а также при патологии, сопровождающейся КТ-паттерном "булыжная мостовая", такой как бронхоальвеолярная карцинома и пневмоцистная пневмония [18].

Однако похожие гигантские ярко флюоресцирующие альвеолярные макрофаги найдены при альвеоскопии у 1 пациента с еще одной редкой патологией — инвазивным легочным аспергиллезом [19]. Данные наблюдения совпадают с результатами исследования *H.Morisse et al.*, в котором при использовании КЛЭМ *in vivo* и *in situ* для исследования экспериментального инвазивного легочного аспергиллеза у крыс с иммуносупрессией описаны специфические фибриллярные флюоресцирующие структуры и флюоресцирующие альвеолярные макрофаги в инфицированных зонах [20].

Таким образом, очевидно, что альвеоскопия у пациентов с АП является весьма чувствительным диагностическим методом, с помощью которого выявляются варьирующие по размеру ярко флюорес-

цирующие внутриальвеолярные комплексы и гигантские альвеолярные макрофаги с незавершенным фагоцитозом.

Весьма интересные данные были получены при анализе отдаленных результатов лечения пациентов с АП: у 1 больного спустя 1,5 года после тБАЛ только правого легкого при КТВР были выявлены лишь 2 небольших очага с зонами "матового стекла". Это говорит о том, что процессы по восстановлению клиренса сурфактанта произошли после отмыывания только 1 легкого. Другое возможное объяснение — спонтанное разрешение заболевания без лечения, которое встречается в 7,9 % наблюдений у пациентов с АП [2].

Еще более неожиданные и интересные факты получены при альвеоскопии измененных и интактных зон по данным КТВР. Оказалось, что специфические изменения в легких отмечались не только в отделах с "матовым стеклом" и "булыжной мостовой", но и в участках без каких-либо изменений на КТВР. Принимая во внимание неравномерное распределение патологических изменений в легких, подтверждается гипотеза о более высокой чувствительности метода КЛЭМ у 2 пациентов с АП с сохранившимися специфическими изменениями в легких на КТВР через 3 и 6 мес. после двустороннего тБАЛ. КТВР у этих пациентов выполнялась прямо во время КЛЭМ-исследования для установления точной позиции мини-зонда. В пораженных и неизмененных областях легких были получены идентичные данные, несколько отличающиеся лишь количественно. Это означает, что при АП диффузно поражается практически весь объем легочной паренхимы, и метод КЛЭМ позволяет визуализировать минимальные изменения в виде накопления аморфных масс в альвеолах, неуловимые на КТВР. В литературе отсутствуют публикации, описывающие подобные находки. Согласно полученным данным, сделан вывод о том, что КЛЭМ ДДП у больных АП является более чувствительным методом, чем КТВР, а клиренс сурфактанта при АП нарушен хотя и неравномерно, но диффузно.

Предполагается, что изображение на КТ-скане формируется за счет той части липопротеиновых масс, которые фиксированы на стенках альвеол и не видны в их просвете, а также утолщенных межальвеолярных перегородок. Этим можно объяснить отсутствие значительной динамики в уменьшении выраженности симптомов "матового стекла" и "булыжной мостовой" на 2-й день после тБАЛ.

В исследовании принимали участие бывшие курильщики с длительным анамнезом курения ($n = 5$), и лишь 1 никогда не курил. Данные *in vivo* КЛЭМ у 1 некурящего пациента в целом не отличались от таковых у курильщиков как в данном исследовании, так и в наблюдении *M.Salaün et al.* [15]. Единственным отличием у 1 некурящего было полное отсутствие или очень малое количество макрофагов в просвете альвеол в тех областях, где не было отмечено характерных для АП эндомикроскопических изменений.

Что касается ограничений в данном исследовании, то, во-первых, это малое число пациентов, поэтому для статистической оценки использовались данные, полученные в среднем из 230 альвеоскопических изображений от каждого больного. Во-вторых, объемы альвеолярных областей, обследованных в каждом легочном сегменте и субсегменте, были неполными, а продвижение мини-зонда осуществлялось вслепую по пути наименьшего сопротивления, что делает невозможным точный статистический анализ степени накопления аморфных липопротеиновых масс в различных альвеолах.

Полученные данные об изменениях в альвеолах пациентов с АП свидетельствуют о том, что альвеоскопия может быть очень полезным инструментом в понимании взаимосвязей между выраженностью накопления аморфной субстанции в альвеолах и клиническими проявлениями заболевания.

Важным результатом данной работы является доказательство того, что КЛЭМ ДДП у пациентов с АП — это новая уникальная технология, позволяющая получить ценную диагностическую информацию, дополняя КТВР.

Установленный в данной работе факт исчезновения КТ-признаков заболевания в обоих легких после одностороннего лечебного БАЛ требует дополнительного изучения возможности инициации таким способом механизма восстановления клиренса сурфактанта, поэтому запланированы дополнительные исследования для изучения роли КЛЭМ в диагностике и мониторинге АП. Будущие работы, возможно, помогут найти ответ на вопрос, сохраняется ли визуальный субстрат заболевания у пациентов с АП в отсутствие каких-либо клинических и рентгенологических симптомов.

Заключение

У пациентов с АП при *in vivo* КЛЭМ ДДП выявляются ярко флюоресцирующие комплексы гранулированного липопротеинового материала как в дистальных бронхиолах, так и в просвете альвеол. Максимально выраженным признаком был в тех легочных сегментах, где отмечались КТ-симптомы "матового стекла" и "булыжной мостовой". Однако такой материал присутствовал в меньшем количестве и в неизмененных, согласно данным КТВР, отделах легких. После тБАЛ количество флотирующих интраальвеолярных комплексов значительно уменьшалось. Таким образом, при АП происходит диффузное поражение легочной паренхимы с накоплением в различной степени аморфных масс в просвете альвеол, что может протекать не просто субклинически и не проявляться рентгенологически. Альвеоскопия может быть полезным методом в диагностике АП и при оценке результатов стандартной и экспериментальной терапии заболевания.

Исследование выполнено за счет средств Федерального медико-биологического агентства России. Конфликты интересов отсутствуют.

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России: зав. эндоскопическим отделением к. м. н. Д.В. Сазонову, анестезиологам О.В. Гавриловой и Н.С. Масловой, зав. отделением пульмонологии к. м. н. Т.А. Турусиной.

Sponsorship information: the study was performed using the Federal Medico-biological Agency funds. No conflict of interest.

The authors thank Head of Endoscopic Department, PhD, D.V. Sazonov; anaesthetists O.V. Gavrilova and N.S. Maslova; Head of Department of Pulmonology, PhD, T.A. Turusina working for the Federal Institution "Federal Scientific and Clinical Center of Tertiary Care and Medical Technology", Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Литература

1. Borie R., Danel C., Debray M.-P. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20: 98–107.
2. Seymour J.F., Preseneill J.J. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 215–235.
3. Khan A., Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Care.* 2011; 56 (7): 1016–1028.
4. Inoue Y., Trapnell B.C., Tazawa R. et al. Characteristics of a large cohort of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 752–762.
5. Чучалин А.Г., ред. Руководство по респираторной медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. Т. 2.
6. Greenhill S.R., Kotton D.N. Pulmonary alveolar proteinosis: a bench-to-bedside story of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor dysfunction. *Chest.* 2009; 136 (2): 571–577.
7. Sarac S., Milić R., Zolotarevski L. et al. Primary pulmonary alveolar proteinosis. *Vojnosanit Pregl.* 2012; 69 (11): 1005–1008.
8. Thiberville L., Bourg-Heckly G., Peltier E., Cave C. Per-endoscopic alveolar imaging using fluorescent confocal fibered microscopy. *J. Eur. Respir.* 2006; 28 (Suppl. 50): 155s–156s.
9. Thiberville L., Moreno-Swirc S., Vercauteren T. et al. In vivo imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy. *J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 22–31.
10. Thiberville L., Salaün M., Lachkar S. et al. Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. *J. Eur. Respir.* 2009; 33: 974–985.
11. Pauly J.L., Allison E.M., Hurley E.L. et al. Fluorescent human lung macrophages analyzed by spectral confocal laser scanning microscopy and multispectral cytometry. *J. Microsc. Res. Tech.* 2005; 67: 79–89.
12. Black P.N., Ching P.S., Beaumont B. et al. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD. *J. Eur. Respir.* 2008; 31: 998–1004.
13. Weibel E.R., Hsia C.C., Ochs M. How much is there really? Why stereology is essential in lung morphometry. *J. Appl. Physiol.* 2007; 102: 459–467.
14. Newton R.C., Kemp S.V., Yang G.Z. et al. Imaging parenchymal lung diseases with confocal endomicroscopy. *Respir. Med.* 2012; 106 (1): 127–137.
15. Salaün M., Roussel F., Hauss P.-A. et al. In vivo imaging of pulmonary alveolar proteinosis using confocal endomicroscopy. *J. Eur. Respir.* 2010; 36: 451–453.
16. Michaud G., Reddy C., Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2009; 136 (6): 1678–1681.

17. McDonnell M.J., Reynolds C., Tormey V. et al. Pulmonary alveolar proteinosis: report of two cases in the West of Ireland with review of current literature. *Ir. J. Med. Sci.* 2014; 183 (1): 123–127.
18. Данилевская О.В., Сорокина А.В., Аверьянов А.В. и др. Особенности проведения конфокальной лазерной эндомикроскопии дистальных дыхательных путей и принципы морфометрического анализа. *Эндоскопическая хирургия.* 2013; 5: 28–36.
19. Danilevskaya O., Averyanov A., Klimko N. et al. A case of diagnostics of invasive pulmonary aspergillosis using in vivo probe-based confocal laser endomicroscopy of central and distal airways. *Med. Mycol. Case Reports.* 2014; 5: 35–39.
20. Morisse H., Heyman L., Salaün M. et al. In vivo and in situ imaging of experimental invasive pulmonary aspergillosis using fibered confocal fluorescence microscopy. *Med. Mycol.* 2012; 50: 38
13. Weibel E.R., Hsia C.C., Ochs M. How much is there really? Why stereology is essential in lung morphometry. *J. Appl. Physiol.* 2007; 102: 459–467.
14. Newton R.C., Kemp S.V., Yang G.Z. et al. Imaging parenchymal lung diseases with confocal endomicroscopy. *Respir. Med.* 2012; 106 (1): 127–137.
15. Salaün M., Roussel F., Hauss P.-A. et al. In vivo imaging of pulmonary alveolar proteinosis using confocal endomicroscopy. *J. Eur. Respir.* 2010; 36: 451–453.
16. Michaud G., Reddy C., Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest.* 2009; 136 (6): 1678–1681.
17. McDonnell M.J., Reynolds C., Tormey V. et al. Pulmonary alveolar proteinosis: report of two cases in the West of Ireland with review of current literature. *Ir. J. Med. Sci.* 2014; 183 (1): 123–127.
18. Danilevskaya O.V., Sorokina A.V., Aver'yanov A.V. et al. Particularities of distal airway confocal laser endomicroscopy and the morphometric analysis. *Endoskopicheskaya khirurgiya.* 2013; 5: 28–36 (in Russian).
19. Danilevskaya O., Averyanov A., Klimko N. et al. A case of diagnostics of invasive pulmonary aspergillosis using in vivo probe-based confocal laser endomicroscopy of central and distal airways. *Med. Mycol. Case Reports.* 2014; 5: 35–39.
20. Morisse H., Heyman L., Salaün M. et al. In vivo and in situ imaging of experimental invasive pulmonary aspergillosis using fibered confocal fluorescence microscopy. *Med. Mycol.* 2012; 50: 38.

Поступила 25.02.15
УДК 616.235-903.811-073

References

1. Borie R., Danel C., Debray M.-P. et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20: 98–107.
2. Seymour J.F., Preseneill J.J. Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 215–235.
3. Khan A., Agarwal R. Pulmonary alveolar proteinosis. *Respir. Care.* 2011; 56 (7): 1016–1028.
4. Inoue Y., Trapnell B.C., Tazawa R. et al. Characteristics of a large cohort of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis patients in Japan. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 752–762.
5. Chuchalin A.G., ed. Practical Handbook on Respiratory Medicine. Moscow, GEOTAR-Media; 2007; V. 2 (in Russian).
6. Greenhill S.R., Kotton D.N. Pulmonary alveolar proteinosis: a bench-to-bedside story of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor dysfunction. *Chest.* 2009; 136 (2): 571–577.
7. Sarac S., Milić R., Zolotarevski L. et al. Primary pulmonary alveolar proteinosis. *Vojnosanit Pregl.* 2012; 69 (11): 1005–1008.
8. Thiberville L., Bourg-Heckly G., Peltier E., Cave C. Perendoscopic alveolar imaging using fluorescent confocal fibered microscopy. *J. Eur. Respir.* 2006; 28 (Suppl. 50): 155s–156s.
9. Thiberville L., Moreno-Swirc S., Vercauteren T. et al. In vivo imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy. *J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 22–31.
10. Thiberville L., Salaün M., Lachkar S. et al. Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. *J. Eur. Respir.* 2009; 33: 974–985.
11. Pauly J.L., Allison E.M., Hurley E.L. et al. Fluorescent human lung macrophages analyzed by spectral confocal laser scanning microscopy and multispectral cytometry. *J. Microsc. Res. Tech.* 2005; 67: 79–89.
12. Black P.N., Ching P.S., Beaumont B. et al. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD. *J. Eur. Respir.* 2008; 31: 998–1004.

Received February 02, 2015
UDC 616.235-903.811-073

Информация об авторах

Данилевская Олеся Васильевна – к. м. н., врач-эндоскопист отделения эндоскопии, старший научный сотрудник НИИ клинической хирургии ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России; тел.: (916) 981-98-53; e-mail: danless@mail.ru
Лесняк Виктор Николаевич – к. м. н., зав. отделением рентгенологии ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России; тел.: (916) 135-50-52; e-mail: lesnyak_kb83@mail.ru
Сорокина Анастасия Викторовна – научный сотрудник отдела современных морфологических исследований ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России; тел.: (916) 971-68-97; e-mail: sorokina_ana@mail.ru
Сотникова Анна Геннадьевна – врач пульмонолог отделения пульмонологии ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России; тел.: (910) 446-50-83; e-mail: sotnikoffaa@rambler.ru

Author information

Danilevskaya Olesya Vasil'evna, PhD, an endoscopist of Endoscopy Department, Senior Researcher of the Scientific and Research Institute of Clinical Surgery, Federal Institution "Federal Scientific and Clinical Center of Tertiary Care and Medical Technology", Federal Medical and Biological Agency of Russia, tel.: (916) 981-98-53; e-mail: danless@mail.ru
Lesnyak Viktor Nikolaevich, PhD, Head of Department of Roentgenology, "Federal Scientific and Clinical Center of Tertiary Care and Medical Technology", Federal Medical and Biological Agency of Russia, tel.: (916) 135-50-52; e-mail: lesnyak_kb83@mail.ru
Sorokina Anastasiya Viktorovna, a Researcher of Division of Modern Morphological Research, "Federal Scientific and Clinical Center of Tertiary Care and Medical Technology", Federal Medical and Biological Agency of Russia, tel.: (916) 971-68-97; e-mail: sorokina_ana@mail.ru
Sotnikova Anna Gennad'evna, a pneumologist of Department of Pulmonology, "Federal Scientific and Clinical Center of Tertiary Care and Medical Technology", Federal Medical and Biological Agency of Russia, tel.: (910) 446-50-83; e-mail: sotnikoffaa@rambler.ru

Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе

Е.В.Болотова¹, Л.В.Шульженко¹, В.А.Порханов^{1,2}

1 – ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России: 350065, Краснодар, ул. Седина, 4;

2 – ГБУЗ "Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В.Очаповского": 360086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Резюме

Целью исследования являлся анализ догоспитальных ошибок в диагностике интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение ГБУЗ "Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В.Очаповского" в 2011–2014 гг. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов ($n = 258$) (форма 003-У) за период 2011–2014 гг. с установленным в отделении диагнозом ИЗЛ. Основной догоспитальной ошибкой является несвоевременность диагностики при типичной клинической и лучевой картине интерстициального заболевания легких, что обусловлено как имеющимися изъянами в организации первичной медицинской помощи, так и недостаточной квалификацией врачей-терапевтов и врачей лучевой диагностики в этой области. Таким образом, необходима дальнейшая образовательная и организационная работа для улучшения оказания помощи больным ИЗЛ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, диагностика, ошибки.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-41-44

Pre-hospital misdiagnosis of interstitial lung disease

Е.В.Болотова¹, Л.В.Шульженко¹, В.А.Порханов^{1,2}

1 – State Institution "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 4, Sedina ul., Krasnodar, 350063, Russia;

2 – State Institution "Prof. S.V.Ochapovskiy Territorial Clinical Hospital N 1": 167, 1 Maya ul., Krasnodar, 360086, Russia

Summary

The aim of this study was to analyze causes of pre-hospital misdiagnosis of interstitial lung disease (ILD) in patients admitted to the Pulmonology Department of the Territorial Clinical Hospital №1 in 2011–2014. *Methods.* A retrospective analysis of medical records of patients with ILD ($n = 258$) was performed. *Results.* Despite of typical clinical manifestations and chest X-ray features of ILD the diagnosis was prevalently late. Reasons for late ILD diagnosis were limitations of the primary care management and insufficient knowledge of physicians and radiologists of this disease. *Conclusion.* Further education and administration work are necessary to improve healthcare for patients with ILD.

Key words: interstitial lung disease, diagnostics, errors.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – обширная группа заболеваний, в которую включен ряд нозологий, объединенных по 2 основным признакам:

- прогрессирующая одышка;
- распространенные очаговые или интерстициальные изменения в легких, выявляемые при лучевом исследовании [1].

У большинства врачей первичного звена, как интернистов, так врачей лучевой диагностики ИЗЛ традиционно вызывают определенные трудности в диагностике. Вместе с тем распространенность ИЗЛ постоянно возрастает [2, 3]. Социальная значимость этой патологии обусловлена не только высокой стоимостью лечения, но и экономическим ущербом вследствие стойких трудопотерь, возникающих из-за развития у заболевших прогрессирующей дыхательной недостаточности. Между тем обусловленные ИЗЛ материальные потери могут быть снижены при своевременной диагностике и адекватной терапии.

Целью настоящего исследования явился анализ догоспитальных ошибок в диагностике ИЗЛ у пациентов, госпитализированных в пульмонологичес-

кое отделение ГБУЗ "Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В.Очаповского" (ГБУЗ "НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В.Очаповского") за период 2011–2014 гг.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов ($n = 258$) (форма 003-У) из 45 муниципальных территорий края, госпитализированных в пульмонологическое отделение ГБУЗ "НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В.Очаповского" в 2011–2014 гг., с установленным в отделении диагнозом ИЗЛ. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 7.0*. Статистические данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение

Целью направления пациентов к пульмонологу Краевой консультативной поликлиники врачом-терапевтом первичного звена в большинстве случаев (77,9 %) явилось уточнение диагноза и неэффективность назначенной терапии (22,1 %). Среди госпитализированных преобладали женщины (62,4 %). Средний возраст пациентов составил $54,76 \pm 13,95$ года. Число пациентов в возрасте 18–19 лет составило 2 (0,8 %); 20–29 лет – 7,6 %; 30–39 лет – 10,4 %; 40–49 лет – 13,2 %; 50–59 лет – 25,0 %; 60–69 лет – 26,9 %; 70–79 лет – 15,3 %; 82–85 лет – 2 (0,8 %).

В направительных документах, за редким исключением, фигурировали 2 диагноза: хронический бронхит (45,1 %) и двусторонняя пневмония (34,1 %). ИЗЛ неуточненной этиологии заподозрено только у 6,2 % пациентов по месту жительства, диссеминированный процесс в легких – у 3,1 %, саркоидоз – у 3,1 %; 20 пациентов направлены с диагнозами: ишемическая болезнь сердца – 4 (1,6 %), бронхиальная астма, очаговое образование в легком, гидроторакс, муковисцидоз – по 2 (0,8 %) соответственно; экссудативный перикардит, реактивный артрит, ревматоидный артрит, плеврит, пневмоторакс, травма груди, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, псориаз – по 1 (0,4 %) пациенту соответственно.

Средняя длительность болезни по анамнезу составила $5,7 \pm 31,6$ года. Легочный анамнез глубиной > 3 лет отмечен у 83 (32,2 %) госпитализированных, из которых только 3 (1,2 %) не обращались за помощью в лечебные учреждения. У 26 (10,1 %) пациентов стаж болезни составил < 1 мес., у 14 (5,4 %) – ≤ 2 мес.; у 43 (16,7 %) – 2–6 мес.; у 36 (13,9 %) – от 6 мес. до 1 года; у 23 (8,9 %) – 1–2 года.

У большинства пациентов отмечены клинические симптомы, характерные для ИЗЛ [4, 5]. Жалобы на прогрессирующую одышку предъявляли 198 (76,8 %) пациентов, в т. ч. I степени по Модифицированной шкале одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*) – 26 (10,1 %), II степени – 33 (12,8 %), III степени – 131 (50,8 %), IV степени – 8 (3,1 %). Кашель отмечался у 228 (88,4 %) человек, в т. ч. непродуктивный – у 78 (30,2 %). При поступлении в стационар у больных установлены: лихорадка – у 99 (38,4 %), в т. ч. фебрильная – у 19 (7,4 %); снижение массы тела > 5 кг в течение последнего месяца – у 56 (21,7 %); боли в грудной клетке – 80 (31 %), в т. ч. при глубоком вдохе – у 4 (1,6 %); дискомфорт в области грудной клетки – у 15 (5,8 %); боли в суставах – у 24 (9,3 %).

Профессиональные вредности в анамнезе выявлены у 22 % пациентов, из них контакт с пылью – у 28 (11 %), в т. ч. органической – у 17 (6,6 %); производственный контакт с ядохимикатами – у 25 (9,7 %); отягощенный аллергологический анамнез установлен у 96 (37,2 %), в т. ч. лекарственная аллергия – у 75 (29 %), поллиноз – у 11 (4,3 %), пищевая аллергия – у 10 (3,9 %).

По данным объективного исследования при поступлении в пульмонологическое отделение ГБУЗ

"НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В.Очаповского" частота дыхательных движений (ЧДД) > 22 в минуту отмечена у 132 (52 %) пациентов, феномен склеросифонии в нижних отделах легких выслушивался у 136 (53 %), крепитирующие мелкопузырчатые хрипы – у 22 (8,5 %). Спирометрия на догоспитальном этапе проведена только 17 % больных. Согласно данным спирометрии, выполненной в ГБУЗ "НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В.Очаповского", у 239 (92,6 %) пациентов имелись нарушения вентиляции по рестриктивному типу; средняя величина форсированной жизненной емкости легких составила $77,1 \pm 22,6$ %_{долж.}, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – $85,0 \pm 21,8$ %_{долж.}. Дыхательная недостаточность по данным пульсоксиметрии выявлена у 72 (27,9 %) пациентов, в т. ч. снижение сатурации кислородом в пределах 90–94 % – у 44 (17 %); 75–89 % – у 23 (9 %), < 75 % – у 5 (1,9 %).

Обращает на себя внимание недостаточное качество лучевой диагностики на догоспитальном этапе. Всем больным по месту жительства многократно выполнялась рентгенография органов грудной клетки (ОГК): двусторонняя инфильтрация легочной ткани выявлена у 2,3 %, диссеминация – у 10 %, очаговые изменения – у 6,2 %, увеличение внутригрудных лимфоузлов – у 3,1 % обследованных. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ) по месту жительства выполнена у 81 (31,4 %) больного. При поступлении всем госпитализированным в стационар была выполнена КТ высокого разрешения (КТВР). При сравнении результатов КТ ОГК, выполненной на догоспитальном этапе, и КТВР, выполненной в условиях ГБУЗ "НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В.Очаповского", подтверждено недостаточное качество лучевой диагностики ИЗЛ на уровне первичного звена (табл. 1).

В результате анализа лекарственной терапии, назначенной по месту жительства, показано, что 62 (24 %) пациентам антимикробная терапия в соответствии с рабочими диагнозами "пневмония" и "обострение хронического бронхита" была назна-

Таблица 1
Сравнительные результаты КТ ОГК, выполненной на догоспитальном этапе, и КТВР, выполненной в условиях ГБУЗ "НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В.Очаповского", n (%)

Table 1
Comparison of results of pre-hospital chest computed tomography and HRCT, n (%)

Рентгенологический признак	КТ ОГК, n = 81	КТВР, n = 258
Изменения по типу "матового стекла"	8 (9,9)	116 (45)
Диссеминированный процесс	10 (12,3)	10 (3,9)
Двусторонние мелкоочаговые образования	7 (8,6)	105 (40,7)
Фиброзные изменения	8 (9,9)	103 (39,9)
Увеличение внутригрудных лимфатических узлов	18 (22,2)	128 (49,6)
Двусторонняя инфильтрация легочной ткани	–	32 (12,4)
Усиление интерстициального рисунка	–	22 (8,5)

чена необоснованно. Эмпирическое лечение глюкокортикостероидами по поводу затяжной пневмонии и прогрессирующей дыхательной недостаточности проведено 65 (25,2 %) пациентам.

Морфологическое исследование с целью верификации диагноза выполнено у 160 (62 %) обследованных, в т. ч. трансбронхиальная биопсия с последующим гистологическим исследованием легочного биоптата — у 102 (63,75 %), трансторакальная биопсия — у 58 (36,25 %). Противопоказания к выполнению трансторакальной биопсии выявлены у 20 % больных ИЗЛ (3-кратная трансбронхиальная биопсия с последующим гистологическим исследованием легочного биоптата у этих пациентов была неинформативна), из них у 7 % — по тяжести дыхательной недостаточности, у 13 % — по сопутствующей патологии (8 % — ишемическая болезнь сердца, 5 % — обострение язвенной болезни, эрозии желудка или двенадцатиперстной кишки). У 18 % пациентов диагноз идиопатического легочного фиброза был поставлен на основании клинико-рентгенологического сопоставления по критериям диагностики в соответствии с международными рекомендациями [6].

Распределение морфологически уточненных диагнозов по нозологиям представлено в табл. 2: 1-е ранговое место занимал саркоидоз (35,6 %), в т. ч. I стадии — 3,7 %, II стадии — 21,3 %, III стадии — 10,6 %; 2-е — неспецифическая интерстициальная пневмония (13,1 %); 3-е — гиперсенситивный пневмонит (12,5 %) и идиопатический легочный фиброз (12,5 %); 4-е — криптогенная организующаяся пневмония (10,6 %).

Таблица 2
Распределение пациентов с ИЗЛ по нозологиям после морфологической верификации диагноза (n = 160)

Table 2
Distribution of patients between different morphological variants of interstitial lung disease (n = 160)

Нозологическая форма	Число больных, n (%)
Саркоидоз	57 (35,6)
Неспецифическая интерстициальная пневмония	21 (13,1)
Гиперсенситивный пневмонит	20 (12,5)
Идиопатический легочный фиброз	20 (12,5)
Криптогенная организующаяся пневмония	17 (10,6)
Канцероматоз легких	5 (3,1)
Диссеминированный туберкулез легких	4 (2,5)
Синдром Черджа–Стросс	3 (1,9)
Острая интерстициальная пневмония	3 (1,9)
Пневмокониоз	2 (1,3)
Лимфангиолеймиоматоз	2 (1,3)
ANCA-ассоциированный васкулит	2 (1,3)
Первично-множественные лейомиоматозные гамартромы легких	1 (0,6)
Множественная миофибропластическая воспалительная псевдоопухоль с поражением обоих легких	1 (0,6)
Криоглобулинемический васкулит	1 (0,6)
Цитомегаловирусная болезнь: интерстициальная пневмония	1 (0,6)
Итого	160 (100)

По результатам анализа показано, что основной ошибкой при постановке диагноза ИЗЛ явилось несоблюдение диагностического стандарта [1, 6, 7]. Обращает внимание недооценка исследования легочной функции на догоспитальном этапе. Между тем известно, что типичными изменениями при ИЗЛ являются рестриктивные нарушения. Однако при саркоидозе вследствие вовлечения в процесс бронхов может выявляться бронхиальная обструкция [8]. В то же время отмечались и трудности объективного характера. Так, согласно данным литературы, у большинства пациентов с клинически значимым ИЗЛ выявляются рентгенологические изменения. Однако рентгенологические изменения при ИЗЛ обычно неспецифичны, и правильный диагноз на основании рентгенологической картины можно поставить у ≤ 50 % больных [1, 7]. КТВР, при помощи которой визуализируются структуры легкого размером < 1 мм, значительно превосходит рентгенографию легких в постановке правильного диагноза ИЗЛ. При использовании КТВР значительно повышается качество диагностики ИЗЛ за счет детального изучения структурной перестройки легочной ткани на разных стадиях развития патологического процесса [9–12]. Интерпретация результатов КТВР является задачей специалиста и требует понимания клинических и патоморфологических аспектов ИЗЛ. В настоящее время мультидисциплинарный подход считается "золотым стандартом" в диагностике ИЗЛ, что важно для повседневной клинической практики [13, 14]. Поэтому все пациенты с подозрением на ИЗЛ, наличием прогрессирующей дыхательной недостаточности неуточненной этиологии должны направляться в специализированный пульмонологический центр для мультидисциплинарной оценки экспертами — пульмонологами, торакальными хирургами, специалистами по лучевой диагностике и патоморфологами, что позволит более точно использовать информацию об этиологии, стадии ИЗЛ и его прогнозе.

Заключение

Таким образом, по результатам анализа выявлено, что основной догоспитальной ошибкой является несвоевременность диагностики при типичной клинической и лучевой картине ИЗЛ. Это может быть обусловлено как имеющимися изъянами в организации первичной медицинской помощи, так и недостаточной квалификацией врачей первичного звена и врачей лучевой диагностики в этой области. Все специализированные виды помощи, в т. ч. и пульмонологическая служба, являются более высоким уровнем диагностики, куда пациентов направляет врач-интернист.

Своевременность диагностики ИЗЛ может быть достигнута путем увеличения в программах интернатуры, ординатуры, циклах повышения квалификации по внутренним болезням и лучевой диагностике количества часов по данной патологии с акцентом на практические навыки, повышения качества луче-

вой диагностики на уровне первичного звена, соблюдения диагностического стандарта ИЗЛ и своевременного направления пациента в пульмонологический центр.

Литература / References

- Bradley B., Branley H.M., Egan J.J. et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008; 63 (Suppl. 5): v1–v58.
- Olson A.L., Swigris J.J., Lezotte D.C. et al. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 277–284.
- Fernández Pérez E.R., Daniels C.E., Schroeder D.R. et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*. 2010; 137: 129–137.
- Fell C.D., Martinez F.J., Liu L.X. et al. Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 832–837.
- Bohadana A., Izbicki G., Kraman S.S. Fundamentals of lung auscultation. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 744–751.
- Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS / ERS / JRS / ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 788–824.
- Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748.
- Айсанов З.Р. Функциональная диагностика в пульмонологии. М.: Атмосфера; 2009. / Aysanov Z.R. Functional diagnosis in pulmonology. Moscow: *Atmosfera*; 2009 (in Russian).
- Sahin H., Brown K.K., Curran-Everett D. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology*. 2007; 244: 591–598.
- Sumikawa H., Johkoh T., Colby T.V. et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 433–439.
- Hodnett P.A., Naidich D.P. Fibrosing interstitial lung disease. A practical high-resolution computed tomography-based approach to diagnosis and management and a review of the literature. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 141–149.
- Tsushima K., Sone S., Yoshikawa S. et al. The radiological patterns of interstitial change at an early phase: over a 4-year follow-up. *Respir. Med.* 2010; 104: 1712–1721.
- Thomeer M., Demedts M., Behr J. et al. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (3): 585–591.
- Gruden J.F., Panse P.M., Leslie K.O. et al. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000–2009: HRCT patterns and proposed classification system. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 200: W458.

Поступила 01.10.14
УДК 616.24-036.12-07
Received October 01, 2014
UDC 616.24-036.12-07

Информация об авторах

Болотова Елена Валентиновна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Шульженко Лариса Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (988) 244-82-49; e-mail: larisa_shulzhenk@mail.ru

Порханов Владимир Алексеевич – д. м. н., профессор, главврач ГБУЗ "Краевая клиническая больница им. проф. С.В.Очаповского", зав. кафедрой торакальной хирургии с курсом онкологии ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (861) 252-95-58; e-mail: vladimirporhanov@mail.ru

Author information

Bolotova Elena Valentinovna, MD, Professor of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Shulzhenko Larisa Vladimirovna, MD, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (988) 244-82-49; e-mail: larisa_shulzhenk@mail.ru

Porkhanov Vladimir Alekseevich, MD, Professor, Chief medical officer of the State Institution "Prof. S.V.Ochapovskiy Territorial Clinical Hospital N1"; Head of Department of Thoracic Surgery and Oncology, State Institution "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (861) 252-95-58; e-mail: vladimirporhanov@mail.ru

Диагностика хронической обструктивной болезни легких с помощью оптико-акустического газоанализа

А.А.Буланова¹, Е.Б.Букреева¹, Ю.В.Кистенев^{1,2}, О.Ю.Никифорова²

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

2 – Институт оптики атмосферы им. В.Е.Зуева СО РАН: 634021, Россия, Томск, пл. Академика Зуева, 1

Резюме

С помощью лазерного оптико-акустического газоанализатора ILPA-1 на основе CO₂-лазера проведен анализ спектров поглощения выдыхаемого воздуха у здоровых добровольцев и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) разной степени тяжести. Для оценки результатов применялся метод, основанный на вычислении интегральной оценки (ИО) состояния объекта. Расчет интегральных оценок проводился в 2 спектральных диапазонах, соответствующих 10P- и 10R-ветвям генерации CO₂-лазера. Установлено, что ИО состояния здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ различаются, что указывает на разный состав выдыхаемого воздуха у участников. У пациентов с ХОБЛ не было получено значимых различий между значениями ИО у мужчин и женщин. Выявлены прямая корреляция между значениями ИО состояния пациентов с ХОБЛ и форсированной жизненной емкостью легких в обоих диапазонах спектра и обратная корреляция между значениями ИО пациентов и частотой сердечных сокращений в 1-м диапазоне спектра. При дальнейшей разработке данной методики открываются перспективы получения нового метода для диагностики ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, диагностика, выдыхаемый воздух.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-45-49

Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease using opticoacoustic analysis

A.A.Bulanova¹, E.B.Bukreeva¹, Yu.V.Kistenev^{1,2}, O.Yu.Nikiforova²

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

2 – Federal Institution "V.E.Zuev Institute of Optics of Atmosphere", Northern Department of Russian Academy of Medical Science: 1, Akademika Zueva ploshchad', Tomsk, 634021, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate a role of the exhaled air analysis as a simple and non-invasive diagnostic method for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Methods*. EBC samples were analyzed in 26 patients with acute exacerbation of COPD and in 19 healthy volunteers using a photoacoustic gas analyzer ILPA-1 based on CO₂ laser spectral analysis. The data obtained were used for integral estimation (IE) within two spectral ranges. *Results*. IEs of COPD patients and healthy subjects differed significantly and were not related to gender. IE values in both spectral ranges were related to forced vital capacity of COPD patients and were inversely related to the heart beat rate of COPD patients in 10P spectral range.

Conclusion. This method is useful in diagnosis of COPD including early stage of the disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, diagnosis, exhaled air.

Сегодня, несмотря на пропаганду здорового образа жизни, многие люди продолжают курить. Одним из самых пагубных последствий курения является развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Число людей, страдающих этой болезнью, постоянно растет. На сегодняшний день ХОБЛ остается одной из ведущих причин различных болезней и смерти не только в нашей стране, но и в мире [1, 2].

Сведения о распространенности ХОБЛ довольно сильно разнятся. Это связано с различной интерпретацией результатов обследования у пациентов различных возрастных групп и, соответственно, гипо- или гипердиагностикой ХОБЛ [1, 2]. Гипердиагностика наблюдается в основном среди пожилых пациентов, что связано с возрастным снижением вентиляционной функции легких. Среди пациентов работоспособного возраста данное заболевание, к сожалению, диагностируется довольно поздно, что

можно объяснить редкой обращаемостью к врачу и отсутствием точных диагностических маркеров болезни, особенно на ранних этапах.

Для определения действительной распространенности ХОБЛ проведено исследование, методология которого основана на современных представлениях о ХОБЛ и соответствовала рекомендациям GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease* – Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких). Таким международным исследованием стало BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease* – Бремя обструктивных заболеваний органов дыхания, 2007) [3]. По результатам BOLD распространенность ХОБЛ II стадии и выше составляет 10,1 % (11,8 % – среди мужчин и 8,5 % среди женщин соответственно) [4]. По прогнозам ведущих специалистов распространенность ХОБЛ в ближайшие десятилетия будут только расти [5]. Это связано не только с влиянием

экологических факторов окружающей среды и курением, но и с увеличением продолжительности жизни, т. к. чем дольше люди живут, тем дольше подвергаются влиянию различных факторов, приводящих к развитию данной болезни. К сожалению, на сегодняшний день курение стало пагубной привычкой не только мужчин, но и женщин, распространяется она также и среди детей. Начало курения в возрасте 7–8 лет приводит к более раннему и быстрому развитию ХОБЛ. Также раннему развитию ХОБЛ способствует курение женщины во время беременности.

Как причина летальности ХОБЛ занимает 4-е место в мире в возрастной группе старше 45 лет и является единственным заболеванием, при котором летальность продолжает расти. По данным Исследования глобального ущерба от заболеваний, к 2030-му году ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин смерти [5].

ХОБЛ наносит большой экономический ущерб: ведь чем выше степень тяжести ХОБЛ, тем больше денежных средств необходимо на медикаменты и тем дольше работник отсутствует на рабочем месте. Согласно докладу главного пульмонолога Москвы А.С.Белевского, затраты на лечение ХОБЛ составляют $\approx 8,0$ млрд руб., большая их часть тратится на препараты первой помощи, тогда как на покупку препаратов для базисной терапии остается $< 20\%$ [6]. ХОБЛ манифестирует, как правило, у людей трудоспособного возраста (начиная с 40 лет) и приводит к их инвалидности, увеличивается и экономический ущерб от данного заболевания.

Таким образом, вопрос диагностики ХОБЛ очень актуален. Основные, наиболее информативные методы (бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж, браш-биоптаты), которые используются в настоящее время, являются инвазивными и тяжело переносятся. Поэтому большое внимание уделяется разработке новых, простых и неинвазивных методов диагностики. Одним из таких методов является анализ выдыхаемого воздуха — газоанализ.

Для проведения газоанализа применяется как собственно выдыхаемый воздух, так и его конденсат. Для получения конденсата выдыхаемого воздуха необходимо большое количество воздуха (для получения 1–3 мл конденсата необходимо 10–15 мин спокойного дыхания), что не всегда возможно при обострении ХОБЛ или при тяжелом течении заболевания, кроме того, используется специальное оборудование [7]. При анализе непосредственно выдыхаемого воздуха не требуется дополнительного оборудования и пробоподготовки, а объем необходимой для анализа пробы может составлять всего несколько миллилитров, что соответствует 2–3 с спокойного дыхания.

Для анализа выдыхаемого воздуха используются как физические, так и химические методы, один из наиболее изученных — газовая хроматография. Одним из наиболее чувствительных методов газоанализа является оптико-акустический (ОА). Он применяется для анализа веществ, в спектре которых имеются линии поглощения вблизи линий генерации источника излучения. ОА-газоанализаторы

характеризуются низким пределом обнаружения, хорошим временным разрешением и достаточной селективностью. Кроме того, при применении ОА-газоанализатора используется непосредственно выдыхаемый воздух, что не требует дополнительной пробоподготовки. Широко распространены ОА-газоанализаторы на базе диодных лазеров [8]. Для достижения большей концентрационной чувствительности в качестве источника излучения могут быть использованы мощные газовые лазеры, например CO_2 - или CO -лазеры.

Для регистрации спектра поглощения пробы выдыхаемого воздуха использовался лазерный ОА-газоанализатор ILPA на основе CO_2 -лазера [9]. Были зарегистрированы сканы спектров поглощения выдыхаемого воздуха в области 9–11 мкм. Наличие в анализируемой пробе большого количества компонентов и высоких концентраций водяного пара и углекислого газа осложняет применение традиционных методов газоанализа, поэтому использовался метод, основанный на вычислении интегральной оценки состояния объекта [10].

Интегральная оценка состояния объекта применяется для анализа сложных многопараметрических систем и заключается в сопоставлении с каждым объектом некоторого числа, позволяющего количественно оценить близость исследуемого объекта к заданному множеству объектов — референтной группе. Значение интегральной оценки тем больше, чем более компактной является область, занимаемая объектами референтной группы, и чем дальше от этой области расположен исследуемый объект. Объектом в данном случае является скан спектра поглощения выдыхаемого воздуха здорового лица или пациента с ХОБЛ.

В исследование были включены мужчины и женщины, рандомизированные в 2 группы: 1-я ($n = 19$; возраст — 18–30 лет) — здоровые добровольцы без бронхолегочных и каких-либо других клинически значимых заболеваний по данным анамнеза, как курящие, так и некурящие; 2-я ($n = 26$; возраст — 30–75 лет) — пациенты с ХОБЛ II–IV стадий в период обострения (согласно спирометрическим данным). Критерии исключения из исследования — обострение какой-либо сопутствующей патологии, наличие бронхиальной астмы и отсутствие добровольного согласия пациента.

На данный момент отсутствуют достоверные данные, доказывающие влияние пола на состав выдыхаемого воздуха [11]. В ряде исследований показано, что состав выдыхаемого воздуха не меняется в зависимости от возраста [12].

Расчет интегральных оценок состояния как для пациентов групп сравнения проводился с помощью пакета программ StatSys [13] по спектрам поглощения проб выдыхаемого воздуха в 2 спектральных диапазонах, соответствующих 10P- и 10R-ветвям генерации CO_2 -лазера (ИО1 и ИО2 соответственно) [14].

Сканы спектров всех пациентов с ХОБЛ ($n = 26$) были включены в референтную группу. На рис. 1

представлены значения интегральной оценки для каждого из них. По оси абсцисс отложены значения интегральной оценки ИО1, соответствующей 10P-ветви генерации, а по оси ординат — интегральная оценка ИО2, соответствующая 10R-ветви. Каждая точка на графике соответствует 1 лицу. Кроме того, рассчитаны значения интегральной оценки для всей группы пациентов в целом. На рис. 1 точки, соответствующие большинству пациентов с ХОБЛ, оказались вблизи точки, соответствующей референтной группе (с учетом разброса), т. е. у большинства пациентов данный метод позволяет диагностировать ХОБЛ. Однако точки, соответствующие нескольким пациентам, оказались за пределами области, соответствующей референтной выборке, хотя и находятся вблизи нее.

Для 2 пациентов были получены значения интегральной оценки, которые с учетом разброса отличаются от значений, соответствующих референтной группе. Причины этого требуют дальнейшего изучения. Также на рис. 1 проиллюстрировано отсутствие значимых различий между показателями интегральной оценки у мужчин и женщин с ХОБЛ, что согласуется с данными литературы [11]. Следующим этапом работы было более тщательное исследование работоспособности метода для диагностики ХОБЛ.

На рис. 2 представлено сравнение значений интегральных оценок, полученных при анализе сканов спектров поглощения выдыхаемого воздуха здоровых добровольцев и больных ХОБЛ.

Выявлено, что интегральные оценки состояния здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ различаются (точки на графике, соответствующие волонтерам и пациентам с ХОБЛ, пространственно разделяются). Следовательно, в выдыхаемом воздухе пациентов с ХОБЛ имеются свои особенности. Это в будущем открывает потенциальную возможность использования данного метода при скрининговой диагностике ХОБЛ.

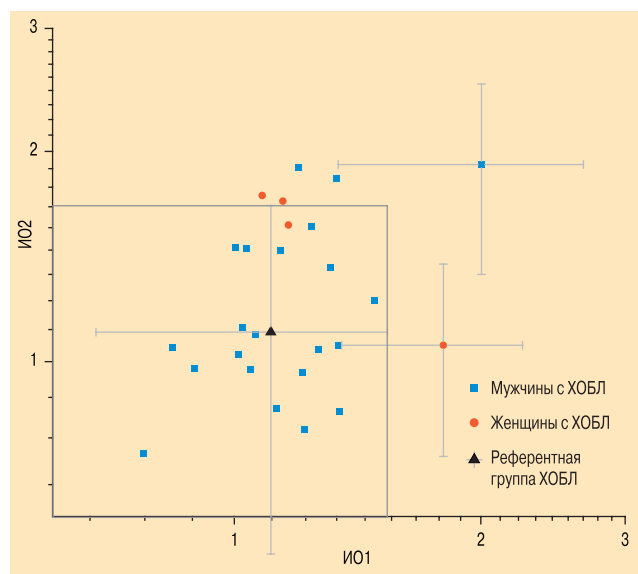


Рис. 1. Значения интегральной оценки состояния больных ХОБЛ (референтная группа — пациенты с ХОБЛ)
Fig. 1. Integral evaluation of COPD patients

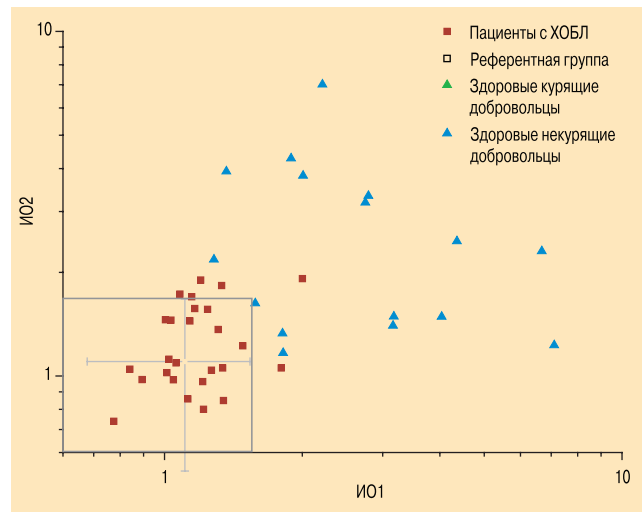


Рис. 2. Сравнение значений интегральных оценок состояния пациентов с ХОБЛ и здоровых добровольцев (референтная группа — пациенты с ХОБЛ)
Fig. 2. A comparison of IEs of COPD patients and healthy subjects

В группе здоровых добровольцев 3 человека курили. Они находятся в группе риска по развитию ХОБЛ. На рис. 2 видно, что 2 точки, соответствующие 2 курящим добровольцам, попали в область референтной группы, образованной больными ХОБЛ. Вероятно, эти люди больны данным заболеванием, но пока клинические симптомы болезни не проявляются, соответственно они нуждаются в обследовании. Точка, соответствующая 3-му курильщику, находится на некотором удалении от области референтной группы. Это позволяет говорить о том, что данный человек не болен ХОБЛ, несмотря на наличие фактора курения.

Таким образом, с помощью данного метода выявляются лица с возможным диагнозом ХОБЛ.

Внутри группы пациентов с ХОБЛ был проведен корреляционный анализ с учетом значений частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекса Тиффно (ОФВ₁ / ЖЕЛ). Наблюдается корреляция средней степени между

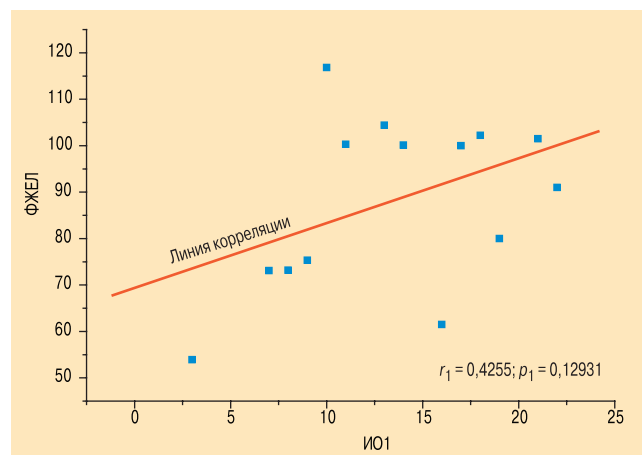


Рис. 3. Корреляция между значениями интегральной оценки состояния пациента ИО1 и значениями ФЖЕЛ
Fig. 3. Relationship between IE and FVC

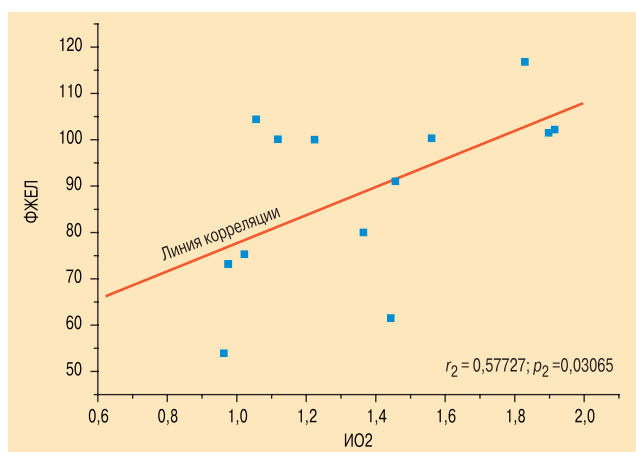


Рис. 4. Корреляция между значениями интегральной оценки состояния пациента ИО2 и значениями ФЖЕЛ

Fig. 4. Relationship between IE at 10R spectral range and FVC

значениями интегральной оценки состояния пациента и значениями ФЖЕЛ в обоих используемых диапазонах спектра ($r_1 = 0,4255$; $p_1 = 0,12931$ и $r_2 = 0,57727$; $p_2 = 0,03065$ соответственно) (рис. 3, 4).

Выявлена обратная зависимость между значениями интегральной оценки состояния пациента и ЧСС в 1-м диапазоне спектра ($r_1 = -0,61623$; $p = 0,00381$) (рис. 5).

Между значениями интегральной оценки состояния объекта и значениями ОФВ₁ и индексом Тиффно, которые отражают степень обструктивных изменений в легких, значимой зависимости не выявлено.

Заключение

Следует подчеркнуть, что полученные данные являются предварительными, требуется дальнейшее изучение и анализ. Однако при дальнейшей разработке может быть получен новый метод скрининговой диагностики ХОБЛ, при помощи которого появится возможность гораздо быстрее и проще, чем при существующих на сегодняшний день методах, выявлять пациентов с ХОБЛ.

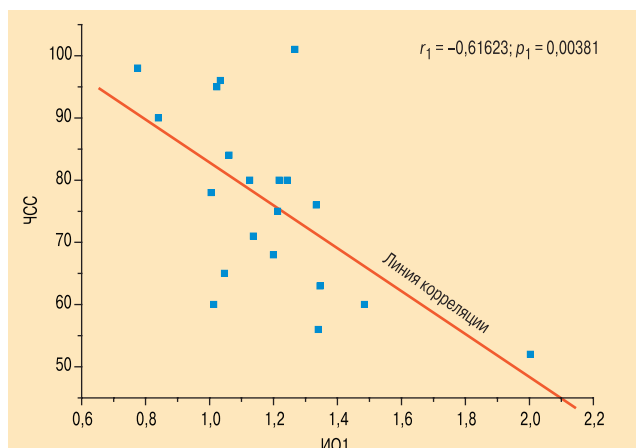


Рис. 5. Обратная зависимость между значениями интегральной оценки состояния пациента ИО1 и ИО2

Fig. 5. Inverse relationship between IEs of COPD patients at two different spectral ranges

Литература

1. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): пер. с англ. М.: Российское респираторное общество; 2012.
2. Чучалин А.Г., ред. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2011.
3. Похазникова М.А., Кузнецова О.Ю., Андреева Е.А. Роль врачей первичного звена здравоохранения в раннем выявлении больных хронической обструктивной болезнью легких. *Российский семейный врач*. 2011; 15 (3): 4–9.
4. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370 (9589): 741–750.
5. Burden of COPD. Chronic respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). World Health Organization; 2013. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>
6. Белевский А.С. Современные фармакоэкономические аспекты диагностики и лечения ХОБЛ. М.: Российское агентство медико-социальной информации "АМИ"; 2013. <http://ria-ami.ru/news/80679>
7. Клименко В.А., Криворотько Д.Н. Анализ выдыхаемого воздуха как маркер биохимических процессов в организме. *Здоровье ребенка*. 2011; 1: 138–143.
8. Степанов Е.В. Методы высокочувствительного газового анализа молекул-биомаркеров в исследованиях выдыхаемого воздуха. *Труды института общей физики им. А.М.Прохорова*. 2005; 61: 5–47.
9. Внутррезонаторный лазерный оптико-акустический сенсор ILPA-1. Паспорт. Техническое описание. Руководство по эксплуатации. Новосибирск: ЗАО "ЭльСиЭс Фасилити Менеджмент".
10. Фокин А.В. Модель согласования биомедицинских данных и комплекс программ для интегральной оценки состояния биосистем: Дисс. ... д-ра техн. наук. Томск; 2009.
11. Horvath I., Hunt J., Barnes P.J. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J*. 2005; 26: 523–548.
12. Dragonieri S., Schot R., Mertens B.J. et al. An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2007; 120 (4): 856–862.
13. А.с. № 2006614010, Россия. Программа для ЭВМ "StatSys". / Фокин В.А., Хакимов И.С., Никифорова О.Ю. Заявка № 2006613281 от 29.09.06. Опубл. 22.11.06. М.: Роспатент; 2007.
14. Агеев Б.Г., Кистенев Ю.В., Никифорова О.Ю. и др. Применение интегральной оценки состояния объекта для анализа выдыхаемого воздуха и диагностики заболеваний человека. *Оптика атмосферы и океана*. 2010; 23 (7): 570–579.

Поступила 15.05.14
УДК 616.24-036.12-073

References

1. Belevskiy A.S., ed. Global Strategy for Diagnosis, Treatment and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2011). Translated from English. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012 (in Russian).
2. Chuchalin A.G., ed. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Moscow: Atmosfera; 2011 (in Russian).

3. Pokhaznikova M.A., Kuznetsova O.Yu., Andreeva E.A. A role of primary care physicians for early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskiy semeynyy vrach*. 2011; 15 (3): 4–9 (in Russian).
4. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370 (9589): 741–750.
5. Burden of COPD. Chronic respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). World Health Organization 2013. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>
6. Belevskiy A.S. Current pharmacoeconomic aspects of diagnosis and therapy of COPD. Moscow: Rossiyskoe agentstvo mediko-sotsial'noy informatsii "AMI"; 2013. <http://ria-ami.ru/news/80679> (in Russian).
7. Klimenko V.A., Krivorot'ko D.N. The exhaled air analysis as a marker of human biochemical processes. *Zdorov'e rebenka*. 2011; 1: 138–143 (in Russian).
8. Stepanov E.V. Methods of a high-sensitive gas analysis of molecular biomarkers in the exhaled air. *Collected scientific papers of A.M.Prokhorov Institute of General Physics*. 2005; 61: 5–47 (in Russian).
9. Intracavity Lazer Opticoacoustic Sensor ILPA-1. Technical information. Work Instruction. Novosibirsk: ZAO "El'SiEs Fasiliti Menedzhment" (in Russian).
10. Fokin A.V. Biomedical data fitting model and a program set for integral evaluation of a biosystem: Diss. Tomsk; 2009. (in Russian).
11. Horvath I., Hunt J., Barnes P.J. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 523–548.
12. Dragonieri S., Schot R., Mertens B.J. et al. An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120 (4): 856–862.
13. Fokin V.A., Khakimov I.S., Nikiforova O.Yu. "StatSys" program for electronic calculator equipment. *Patent RF N 2006614010*. Moscow; 2007 (in Russian).
14. Ageev B.G., Kistenev Yu.V., Nikiforova O.Yu. et al. Integral evaluation of the exhaled air for diagnosis of human diseases. *Optika atmosfery i okeana*. 2010; 23 (7): 570–579 (in Russian).

Received 15.05.14
UDC 616.24-036.12-073

Информация об авторах

Буланова Анна Александровна – аспирантка кафедры внутренних болезней педиатрического факультета; тел.: (3822) 41-98-44; e-mail: anjuta107@gmail.com

Букреева Екатерина Борисовна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (3822) 41-98-44; e-mail: kbukreeva@mail.ru

Кистенев Юрий Владимирович – д. ф.-м. н., профессор, зав. кафедрой физики ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (3822) 55-60-14; e-mail: yuk@iao.ru

Никифорова Ольга Юрьевна – к. ф.-м. н., старший научный сотрудник лаборатории атмосферной абсорбционной спектроскопии ФГБУН "Институт оптики атмосферы имени В.Е.Зуева" СО РАН; тел.: (961) 095-94-08; e-mail: nik@iao.ru

Author information

Bulanova Anna Aleksandrovna, PhD student of the Department of Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia, tel.: (3822) 41-98-44; e-mail: anjuta107@gmail.com

Bukreeva Ekaterina Borisovna, MD, Professor of the Department of Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia, tel.: (3822) 41-98-44; e-mail: kbukreeva@mail.ru

Kistenev Yuriy Vladimirovich, MD in Mathematical & Physical Science, Professor, Head of Department of Physics, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia, tel.: (3822) 55-60-14; e-mail: yuk@iao.ru

Nikiforova Olga Yur'evna, PhD in Mathematical & Physical Science, Senior Researcher of Laboratory of atmospheric absorption spectroscopy, Federal Institution "V.E.Zuev Institute of Optics of Atmosphere", Northern Department of Russian Academy of Medical Science. tel.: (961) 095-94-08; e-mail: nik@iao.ru

Ремоделирование крупных периферических артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких и при ее сочетании с артериальной гипертензией

В.В.Гайнитдинова¹, С.Н.Авдеев²

1 – ГБОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России: 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;
2 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

При изучении особенностей ремоделирования и упругоэластических свойств крупных периферических (общих сонных – ОСА и бедренных – ОБА) артерий выявлены взаимосвязи с гипоксией, маркерами системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). В исследование были включены пациенты ($n = 85$) с ХОБЛ II–IV степени тяжести по GOLD (2011) ($n = 60$) и ХОБЛ в сочетании с АГ ($n = 25$). Структурно-функциональное состояние периферических сосудов исследовалось путем измерения толщины слоя интима–медиа (ТИМ); рассчитывались индексы артериальной эластичности ОСА и ОБА. У больных ХОБЛ выявлены увеличение ТИМ, снижение эластичности и повышение упругости ОСА и ОБА по сравнению с контролем. АГ у больных ХОБЛ становится предиктором дальнейшего ремоделирования крупных периферических сосудов на фоне гипоксии и системного воспаления.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ремоделирование периферических сосудов, артериальная эластичность, упругость, гипоксия, системное воспаление.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-50-57

Large peripheral vessel remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in hypertension co-morbidity

V.V.Gaynitdinova¹, S.N.Avdeev²

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

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

Summary

The objective of this study was to investigate large peripheral vessel (the common carotid arteries (CAA) and common femoral arteries) remodeling and elastic properties to identify their relationships with hypoxia and markers of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and with co-morbidity of COPD and arterial hypertension (AH). *Methods.* The study involved 60 patients with COPD (stage III–IV, GOLD 2011) including 25 patients with COPD + AH ($n = 80$). Structure and functional status of peripheral vessels were investigated by measuring the intima-media thickness (TIM); artery elasticity indices were calculated for CCA and both CAA and common femoral arteries. *Results.* TIM and artery stiffness increase and the CAA and common femoral arteries elasticity decrease were found in COPD patients compared to controls. *Conclusion.* AH in COPD patients could be a predictor of further remodeling of large peripheral vessels under hypoxia and systemic inflammation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, peripheral vessel, remodeling, artery elasticity, hypoxia, systemic inflammation.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто сочетается с другими заболеваниями, существенно ухудшающими прогноз [1, 2]. По данным экспертов [2, 3], хроническое персистирующее воспаление у больных ХОБЛ играет важную роль в поражении эндотелия сосудов и развитии атеросклероза, что, в свою очередь, способствует возрастанию сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и риска летальности. В последние годы наблюдается повышенный интерес к изучению артериальной ригидности (АР) стенки как показателя, характеризующего сосудистое ремоделирование [4]. Жесткость артерий изучена при артериальной гипертензии (АГ) [5] в сочетании с атеросклерозом [6], сахарном диабе-

те (СД) [7], АГ с сопутствующей ХОБЛ [8, 9], остеопорозе [10], хронических заболеваниях почек, ревматоидном артрите, подагре [11]. Выявлено повышение жесткости центральных артерий [12, 13] и при ХОБЛ. В исследованиях показаны значимое повышение АР, связанное с тяжестью эмфиземы, ассоциации гиперреактивности бронхов и толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) каротидной артерии, увеличения жесткости центральных артерий со снижением соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (модифицированный индекс Тиффно) и интенсивностью процессов ремоделирования легочной артерии [14]. В работе

J.D.Maclay et al. сделано предположение, что АР — это независимое системное проявление ХОБЛ, которое является механическим звеном между ХОБЛ и ССЗ [15]. Есть мнение, что центральным фактором, запускающим патогенетический каскад повреждения сосудов и сердца при ХОБЛ, является гипоксия [1, 16–18]. В то же время при оксидативном стрессе и системном воспалении при ХОБЛ эти процессы ускоряются, приводя к нарушению механических свойств артерий, увеличению толщины стенки сосуда и уменьшению просвета [1]. С учетом интереса к теме повышения АР у больных ХОБЛ и отсутствии единого мнения о влиянии различных факторов риска на жесткость артерий, целью настоящего исследования явилось продолжение изучения особенностей ремоделирования и упругоэластических свойств крупных периферических (общих сонных — ОСА и бедренных — ОБА) артерий, выявление взаимосвязи с гипоксией, маркерами системного воспаления у больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ.

Материалы и методы

Проведено местное открытое сравнительное исследование по изучению структурно-функциональных особенностей ОСА и ОБА у больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ. В исследование ($n = 85$) включены пациенты с ХОБЛ II–IV степени тяжести по GOLD (2011) (1-я группа; $n = 60$) и ХОБЛ в сочетании с эссенциальной АГ I и II степени (2-я группа; $n = 25$). АГ определялась в соответствии с общепринятой классификацией уровней АД (Всероссийское научное общество кардиологов, 2010). Средний возраст больных 1-й и 2-й групп — $53,3 \pm 5,2$ и $52,3 \pm 1,6$ года соответственно. Артериальное давление (АД) в группе ХОБЛ + АГ составило 150–166 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и 90–104 мм рт. ст. — для диастолического АД (ДАД).

Критериями исключения из исследования явились клинические проявления ишемической болезни сердца (ИБС) — стенокардия напряжения; острый инфаркт миокарда; атеросклероз; постинфарктный кардиосклероз; острые нарушения мозгового кровообращения; заболевания почек, печени; СД; возраст старше 60 лет. Средняя продолжительность ХОБЛ в группах составила $8,9 \pm 3,9$ и $9,7 \pm 3,4$ года соответственно. Индекс курения (ИК) и индекс массы тела (ИМТ) в среднем — $26,17 \pm 3,74$ и $23,89 \pm 4,04$ в группе больных ХОБЛ, в группе с сочетанной патологией — $26,54 \pm 2,20$ и $24,06 \pm 5,03$ соответственно. Контрольную группу составили практически здоровые лица без патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем ($n = 18$; средний возраст — $50,6 \pm 1,82$ года). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В комплекс обязательного обследования входили общий анализ крови, определение глюкозы крови натощак, общего холестерина, СРБ, фибриногена. Для определения выраженности одышки использовалась шкала оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* — CAT) и опросник mMRC (*Modified*

Medical Research Council — модифицированная шкала одышки). ИК и ИМТ высчитывались по общепринятым формулам. АГ выявлялась на основании как минимум 3-кратной регистрации повышения АД $\geq 140 / 90$ мм рт. ст. при казуальном измерении АД методом *Н.С.Короткова* либо при употреблении пациентом гипотензивных препаратов. Спирометрия (ОФВ₁, ФЖЕЛ, отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ), бодиплетизмография (ООЛ, ОЕЛ, ДСЛ, АВ) проводилась на оборудовании *Master Screen Body* (*Erich Jaeger*, Германия). SaO₂ определялась с помощью пульсоксиметра *MD 300C*, надеваемого на палец. Для оценки структурно-функциональных изменений периферических артерий выполнялось дуплексное сканирование артерий (комбинация доплера и В-режима) с помощью линейного ультразвукового датчика 3–12 MNz на аппарате *Philips EnVizor* (*Philips*, Нидерланды) с оценкой ТИМ ОСА и ОБА по общепринятой методике *P.Pignolli* (1986). За нормальную величину ТИМ принималось значение $< 0,9$ мм;

Таблица 1
Клинико-инструментальная характеристика
больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ
Table 1
Clinical characterization of COPD patients
and patients with COPD + AH

Показатель	ХОБЛ, $n = 60$	ХОБЛ + АГ, $n = 25$
Возраст, годы	$53,3 \pm 5,21$	$52,30 \pm 1,63$
Мужчины / женщины	57 / 3	23 / 2
Продолжительность ХОБЛ, годы	$8,90 \pm 3,90$	$9,70 \pm 3,4$
Степень тяжести ХОБЛ (GOLD), III / IV	41 / 19	17 / 8
ИК, пачко-лет	$26,17 \pm 3,74$	$26,54 \pm 2,20$
Частота обострений в год	$3,21 \pm 0,67$	$3,10 \pm 0,75$
ИМТ, кг / м ²	$23,89 \pm 4,04$	$24,06 \pm 5,03$
Частота дыхательных движений, в минуту	$24,40 \pm 1,08$	$23,52 \pm 1,26$
ФЖЕЛ, %	$64,20 \pm 4,46$	$63,25 \pm 4,72$
ОФВ ₁ , %	$41,97 \pm 3,60$	$41,39 \pm 5,61$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	$48,71 \pm 2,40$	$50,23 \pm 5,66$
ОЕЛ, л	$9,90 \pm 0,36$	$11,10 \pm 0,52$
ООЛ, л	$5,20 \pm 0,08$	$5,40 \pm 1,13$
ДСЛ, %	$67,60 \pm 0,22$	$65,30 \pm 1,41$
АВ, %	$76,60 \pm 1,72$	$74,70 \pm 1,09$
САД, мм рт. ст.	$119,48 \pm 1,97$	$158,67 \pm 2,70$
ДАД, мм рт. ст.	$79,72 \pm 1,12$	$96,11 \pm 1,09$
САТ, баллы	$28,43 \pm 6,48$	$27,33 \pm 6,85$
mMRC, баллы	$3,09 \pm 0,29$	$3,13 \pm 0,34$
BODE, баллы	$7,36 \pm 1,08$	$7,19 \pm 1,12$
SaO ₂ , %	$90,11 \pm 2,43$	$90,24 \pm 3,52$
Лейкоциты крови, $\times 10^9$ / л	$10,41 \pm 0,20$	$10,87 \pm 0,23$
Общий холестерин, моль / л	$5,23 \pm 1,01$	$5,53 \pm 1,02$
СРБ, мг / л	$18,70 \pm 1,36$	$19,10 \pm 0,85$
Фибриноген, г / л	$4,73 \pm 2,03$	$4,78 \pm 0,98$
Глюкоза крови в венозной крови, ммоль / л	$5,55 \pm 1,01$	$5,51 \pm 0,93$

Примечание: ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — общий объем легких; ДСЛ — диффузионная способность легких; АВ — альвеолярная вентиляция; SaO₂ — сатурация крови кислородом; СРБ — С-реактивный белок; mMRC (Modified Medical Research Council) — модифицированная шкала одышки; САТ (COPD Assessment Test) — оценочный тест по ХОБЛ.

значение ТИМ 1,0–1,2 мм — как утолщение интимы, $\geq 1,3$ мм — как критерий атеросклеротической бляшки. На основании результатов ультразвукового исследования геометрических параметров артерий и уровня АД были рассчитаны индексы артериальной эластичности для измерения способности артерии изменять свой диаметр в ответ на изменение внутриартериального давления крови: артериальный комплаенс (*arterial compliance* — АС, мм² / кПа), отражающий податливость сосуда; индекс упругости (*stiffness index* — Si), с помощью которого оцениваются эластические свойства сосуда; модуль упругости Юнга (*Young's elastic modulus* — YEM, кПа), с помощью которого определяется толщина стенки артерии.

Эти индексы отражают различные аспекты артериальной эластичности: АС выражает буферную емкость артерии и зависит от размера сосуда, эластичности стенки, а величина индекса Si — от эластических свойств сосуда независимо от влияния на него внутрисосудистого артериального давления (АД); YEM — показатель артериальной эластичности, независимый от размера сосудистой стенки. Увеличение YEM является характеристикой более ригидного биоматериала.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica V. 6.0* (Statsoft Inc, США). Получена средняя статистика: среднее арифметическое и ошибка среднего. Использованы ранговый дисперсионный анализ по Фридмену (ANOVA), непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена (*r*). Нулевая гипотеза об отсутствии различий групп отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Спирометрические показатели у обследованных соответствовали тяжелой степени ХОБЛ: величина ФЖЕЛ в группе ХОБЛ составила $64,20 \pm 4,46$ %, в группе ХОБЛ + АГ — $63,25 \pm 4,72$ %; ОФВ₁ — $41,97 \pm 3,60$ и $41,39 \pm 2,66$ % соответственно. У больных ХОБЛ исследуемых групп определялись признаки воздушных ловушек, снижения показателей диффузионной способности легких и альвеолярной вентиляции. Уровень SaO₂ в группах в среднем составил $90,11 \pm 2,43$ и $90,24 \pm 3,52$ % соответственно. Тяжесть одышки по шкале mMRC и САТ у больных ХОБЛ составила $3,09 \pm 0,29$ и $28,43 \pm 6,48$ балла, ХОБЛ + АГ — $3,13 \pm 0,34$ и $27,33 \pm 6,85$ балла соответственно.

В периферической крови у пациентов обеих групп был выявлен умеренный нейтрофильный лейкоцитоз до $10,41 \pm 0,20 \times 10^9$ / л и $10,87 \pm 0,23 \times 10^9$ / л соответственно.

При исследовании уровня биомаркеров воспаления в обеих группах наблюдалось увеличение содержания СРБ и фибриногена в плазме крови. У пациентов с ХОБЛ без АГ уровень СРБ и фибриногена в среднем составлял $18,7 \pm 1,36$ мг / л и $4,73 \pm 2,03$ г / л, в группе ХОБЛ + АГ — $19,1 \pm 0,85$ мг / л и $4,78 \pm 0,98$ г / л соответственно ($p > 0,05$).

При изучении структурно-функционального состояния ОСА показано, что по сравнению с контрольной группой у больных ХОБЛ величина ТИМ ОСА увеличилась на 39,1 % и в среднем составила $0,96 \pm 0,02$ мм (в контроле — $0,69 \pm 0,012$ мм; $p < 0,01$); ТИМ ОБА — увеличилась на 21,0 % и в среднем составила $0,69 \pm 0,01$ мм (в контроле — $0,57 \pm 0,02$ мм; $p < 0,05$).

В группе ХОБЛ + АГ величина ТИМ ОСА и ОБА была выше, чем у больных без сочетанной патологии, и составила $1,19 \pm 0,02$ и $0,930 \pm 0,012$ мм соответственно ($p < 0,01$). Показатель ТИМ ОСА у больных этой группы по сравнению с контролем увеличился на 72,5 %, ТИМ ОБА — на 63,2 % соответственно (рис. 1, 2).

Для изучения эластических свойств сосудистой стенки были рассчитаны АК, Si, YEM (табл. 2). У больных обеих групп наблюдалось снижение эластических свойств ОСА и ОБА по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Это выражалось в уменьшении показателя АС ОСА при ХОБЛ на 17,9 %, при сочетании ХОБЛ + АГ — уже на 31,5 % по сравнению с контролем ($p < 0,05$), но без статистически значимых различий между собой ($1,46 \pm 0,16$ и $1,22 \pm 0,10$ мм / кПа соответственно).

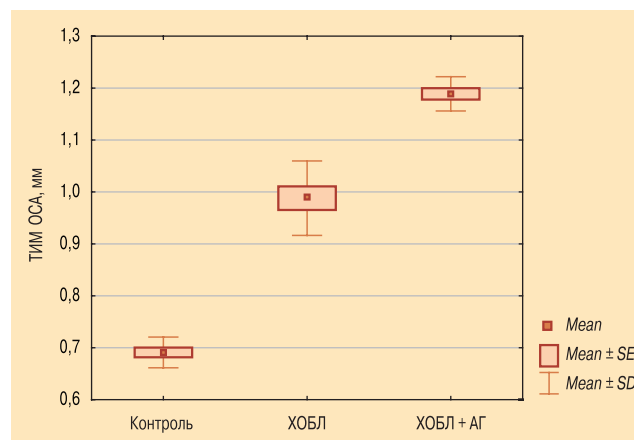


Рис. 1. Величина ТИМ ОСА в группах ХОБЛ и ХОБЛ + АГ
Fig. 1. Common carotid artery intima-media thickness in COPD patients and patients with COPD + AH

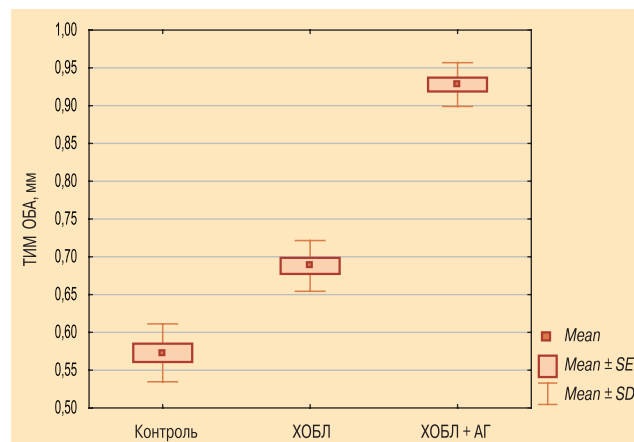


Рис. 2. Величина ТИМ ОБА в группах ХОБЛ и ХОБЛ + АГ
Fig. 2. Common femoral artery intima-media thickness in COPD patients and patients with COPD + AH

Таблица 2
Показатели эластичности крупных периферических артерий больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ
Table 2
Elasticity indices of large peripheral vessels in COPD patients and patients with COPD + AH

Показатель	Контроль, n = 18	ХОБЛ, n = 60	ХОБЛ + АГ, n = 25	p	
				1–2	1–3
АС ОСА, мм / кПа	1,78 ± 0,25	1,46 ± 0,16	1,22 ± 0,10	< 0,05	< 0,05
АС ОБА, мм / кПа	1,40 ± 0,31	1,30 ± 0,12	1,18 ± 0,16	< 0,05	< 0,01
УЕМ ОСА, кПа	233,69 ± 18,38	394,23 ± 18,6	456,16 ± 22,80	< 0,001	< 0,001
УЕМ ОБА, кПа	795,89 ± 25,11	962,46 ± 38,4	1126,42 ± 26,37	< 0,001	< 0,001
Si ОСА	2,75 ± 0,27	3,43 ± 0,29	3,68 ± 0,24	< 0,05	< 0,05
Si ОБА	3,26 ± 0,53	3,92 ± 0,46	4,08 ± 0,31	< 0,05	< 0,05

Примечание: достоверность статистически значимых различий (по сравнению с контролем) при $p < 0,05$.

Снижение эластических свойств ОСА у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой выразилось также и в значимом увеличении УЕМ — на 68,7 %. При наличии АГ этот показатель у больных ХОБЛ увеличился на 95,2 % и составил 456,16 ± 22,80 кПа. Это позволило предположить, что повышение упругости артериальной стенки происходит независимо от увеличения ее толщины.

Параллельно с показателями АС и УЕМ увеличивалось значение Si. У больных ХОБЛ Si повысился на 24,7 % по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и в среднем составил 3,43 ± 0,29, в группе ХОБЛ + АГ — на 33,8 %, в среднем — 3,68 ± 0,24, т. е. при сочетании ХОБЛ + АГ выявлено высокозначимое усиление упругости ОСА по сравнению с контролем.

Тенденция к усилению упругости ОСА в группе ХОБЛ + АГ по сравнению с группой ХОБЛ отразилась в снижении АК на 16,4 % ($p > 0,05$) и нарастании индекса эластичности Si на 6,8 % ($p > 0,05$).

Показатели эластических свойств ОСА в зависимости от длительности заболевания представлены в табл. 3.

С помощью полученных данных выявлены нарушения показателей эластичности артерий в зависимости от длительности заболевания: у больных при длительности заболевания > 5 лет, но < 10 лет АК снизился для пациентов с ХОБЛ на 20,3 %, при длительности > 10 лет — на 30,9 %, а индекс Si в эти же временные промежутки увеличился на 5,8 и 11,9 % соответственно ($p < 0,05$). Еще большее усиление

упругости ОСА выявлено у больных ХОБЛ + АГ. Так, если у пациентов с ХОБЛ (со стажем заболевания 5–10 лет) без АГ показатель Si по сравнению с контролем увеличился на 11,9 % и составил 3,12 ± 0,04 (в контроле — 2,75 ± 0,02), то при ХОБЛ + АГ Si увеличился на 25,3 % ($p < 0,05$). Нарастание Si у больных ХОБЛ, наиболее значимое при сочетании с АГ в ОСА, наблюдается независимо от уровня АД.

При помощи индексов эластичности ОБА также выявлены определенные изменения, которые проявились снижением АК у больных ХОБЛ. Более значимое снижение данного показателя отмечалось при сочетанной ХОБЛ + АГ ($p < 0,01$).

У больных ХОБЛ наблюдалось повышение упругости бедренной артерии, что свидетельствует о поражении преимущественно стенки ОБА. Выявленное значимое снижение эластичности ОБА в этой группе больных демонстрировалось повышением значений Si и показателя модуля УЕМ ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой (+0,82 и +530,53 кПа соответственно). Статистически значимых различий у пациентов обеих групп не отмечалось.

У больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ наблюдалось повышение упругости бедренной артерии, что свидетельствует о поражении преимущественно стенки ОБА. Выявленное значимое снижение эластичности ОБА в обеих группах демонстрировалось повышением значений Si (+0,66 и +0,82 соответственно; $p < 0,05$) и показателя модуля УЕМ (+166,6 и +330,53 кПа соответственно; $p < 0,01$) по сравнению с контрольной

Таблица 3
Показатели эластических свойств ОСА у больных ХОБЛ в зависимости от длительности заболевания
Table 3
Elasticity indices of the common carotid arteries and the common femoral arteries in COPD patients according to the length of the disease

Показатель	Длительность заболевания ХОБЛ					
	< 5 лет		5–10 лет		> 10 лет	
	АС ОСА	Si ОСА	АС ОСА	Si ОСА	АС ОСА	Si ОСА
ХОБЛ	1,48 ± 0,06	2,90 ± 0,02	1,36 ± 0,05	3,12 ± 0,04	1,28 ± 0,06	3,42 ± 0,02
ХОБЛ + АГ	1,40 ± 0,08	3,43 ± 0,03	1,23 ± 0,04	3,68 ± 0,05	0,98 ± 0,04	4,24 ± 0,02
p	0,312	0,192	0,042	0,044	0,024	0,036

Примечание: достоверность статистически значимых различий при $p_{1-2} < 0,05$ в группе больных ХОБЛ с контролем; при $p_{1-3} < 0,05$ — в группе больных ХОБЛ + АГ с контролем.

группой. Статистически значимых различий у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ + АГ не отмечалось.

При изучении корреляционных взаимосвязей выявлена обратная связь показателей ТИМ ОСА и АВ ($r = -0,66$; $p < 0,05$) (рис. 3), ФЖЕЛ ($r = -0,62$; $p < 0,05$), ОФВ₁ ($r = -0,68$; $p < 0,05$), SaO₂ ($r = -0,25$; $p < 0,05$), прямая зависимость с показателями ООЛ ($r = 0,51$; $p < 0,05$), систолического давления в легочной артерии (СДЛА) ($r = 0,28$; $p < 0,05$), уровня СРБ ($r = 0,81$; $p < 0,05$) и фибриногена ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Снижение эластичности ОСА коррелировало с выраженностью одышки по САТ ($r = -0,63$; $p < 0,05$), показателями индекса BODE ($r = -0,52$; $p < 0,05$) и ООЛ ($r = -0,45$; $p < 0,05$).

Увеличение Si ОСА коррелировало с выраженностью одышки по САТ ($r = 0,51$; $p < 0,05$), ООЛ ($r = -0,47$; $p < 0,05$), размерами правого предсердия ($r = 0,22$; $p < 0,05$), СДЛА ($r = 0,26$; $p < 0,05$).

Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между YEM ОСА и выраженностью одышки по САТ ($r = 0,73$; $p < 0,05$), уровнем СДЛА ($r = 0,22$; $p < 0,05$) и ООЛ ($r = 0,48$; $p < 0,05$) и значимая обратная корреляционная связь YEM с показателями ФЖЕЛ ($r = -0,6$; $p < 0,05$), ОФВ₁ ($r = -0,86$; $p < 0,05$), SaO₂ ($r = -0,25$; $p < 0,05$), АВ ($r = -0,23$; $p < 0,05$).

При корреляционном анализе показателей ОСА и структурно-функциональных параметров сердца выявлено наличие умеренных связей между увеличением ТИМ ОСА и показателем Si ОСА с размерами правого предсердия ($r = 0,27$; $p = 0,22$), правого желудочка ($r = 0,23$), показателями Si ОСА и YEM ОСА с повышением СДЛА ($r = 0,26$; $p = 0,22$).

При изучении взаимосвязей показателей ОБА выявлена обратная взаимосвязь между увеличением ТИМ ОБА с показателями АВ ($r = -0,24$; $p < 0,05$), ФЖЕЛ ($r = -0,36$; $p < 0,05$), ОФВ₁ ($r = -0,53$; $p < 0,05$), а также положительная взаимосвязь с показателями ООЛ ($r = 0,54$; $p < 0,05$), уровнем СРБ ($r = 0,56$; $p < 0,05$) и фибриногена ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Снижение эластичности ОБА коррелировало с выраженностью одышки по САТ ($r = -0,59$; $p < 0,05$), с показателями ООЛ ($r = -0,56$; $p < 0,05$), уровня

СРБ ($r = -0,57$; $p < 0,05$) и фибриногена ($r = -0,71$; $p < 0,05$). Отмечена положительная связь YEM ОБА с выраженностью одышки по САТ ($r = 0,62$; $p < 0,05$), с показателями BODE ($r = 0,41$; $p < 0,05$) и ООЛ ($r = 0,56$; $p < 0,05$); отрицательная взаимосвязь — с показателями ФЖЕЛ ($r = -0,44$; $p < 0,05$), ОФВ₁ ($r = -0,63$; $p < 0,05$), SaO₂ ($r = -0,21$; $p < 0,05$) и АВ ($r = -0,24$; $p < 0,05$).

По результатам исследований последних лет доказано, что системное воспаление при ХОБЛ способствует развитию сопутствующих заболеваний [17, 19]. Сопутствующей ХОБЛ патологией в основном являются сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, АГ). При этом увеличивается риск госпитализации и летальности (≈ 50 % общего числа смертельных случаев у этой категории больных) [20]. По данным некоторых исследований показано, что при бронхообструктивных заболеваниях у 34 % пациентов встречается АГ [21], а у 50 % больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких — симптоматическая ("пульмогенная") АГ, обусловленная основным заболеванием. Однако вопрос о том, существует ли "пульмогенная" АГ как самостоятельная форма симптоматической АГ, до сих пор обсуждается [22].

В данной работе рассматривались структурно-функциональное состояние ОСА у больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ, взаимосвязи сосудистого ремоделирования с гипоксией и системным воспалением. АГ рассматривалась как сопутствующее ХОБЛ заболевание, т. к. у большинства обследованных повышение АД наблюдалось до манифестации ХОБЛ и не было связано с тяжестью бронхиальной обструкции, фазой обострения или ремиссии заболевания. У больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ было выявлено увеличение ТИМ, снижение АК (более значимого при длительном стаже заболевания), увеличение Si, YEM ОСА и ОБА по сравнению с контролем. Межгрупповые различия ТИМ у обеих групп составили 19,3 % для ОСА и 25,8 % — для ОБА.

К биомаркерам системного воспаления, которые обычно используются для мониторинга заболевания у пациентов с ХОБЛ, относятся СРБ, фибриноген и лейкоциты. Повышенный уровень любого или всех 3 этих биомаркеров могут быть связаны с повышенным риском развития сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ [23]. При ХОБЛ увеличение уровня фибриногена, активация нейтрофилов и усиление агрегации тромбоцитов оказывают повреждающее действие на эндотелий и способствует развитию атеросклероза и атеротромбоза [2]. Роль дисфункции эндотелия, функциональной активности гладкомышечных клеток, хронического воспаления и оксидативного стресса в увеличении артериальной жесткости, связанной со структурно-анатомическими изменениями в сосудистой стенке, показана и в экспериментальных исследованиях [24].

В настоящем исследовании у больных ХОБЛ выявлены признаки системного воспаления низкой градации: повышение плазменного уровня СРБ, фибриногена и лейкоцитов. Анализ корреляцион-

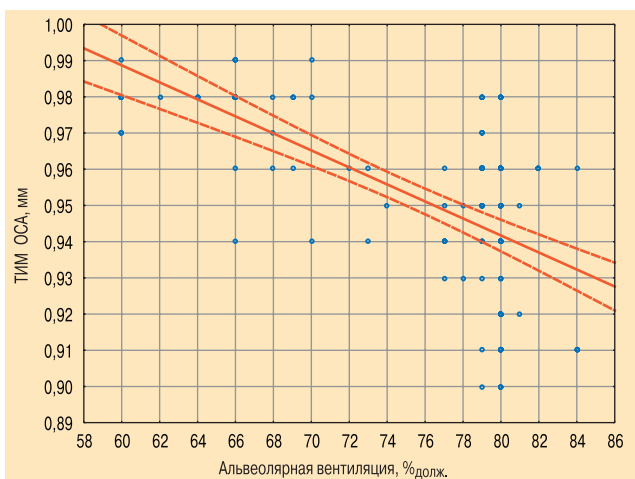


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь ТИМ ОСА и показателя АВ у больных ХОБЛ

Fig. 3. Relationships between intima-media thickness of the common carotid arteries and alveolar ventilation in COPD patients

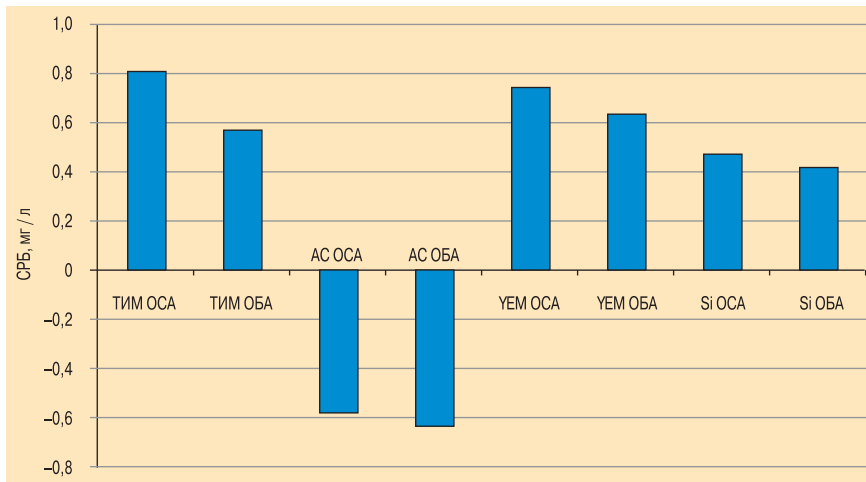


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь структурно-функциональных показателей ОСА и ОБА, а также уровня СРБ у больных ХОБЛ

Fig. 4. Relationships between structure and functional parameters of the common carotid arteries and C-reactive protein level in COPD patients

ных взаимоотношений показал положительную связь между уровнем СРБ, фибриногена с ТИМ ОСА, ОБА, Si и YEM изучаемых артерий и отрицательные связи — с показателями артериальной эластичности ОСА и ОБА (рис. 4).

Гипоксия при ХОБЛ также рассматривается в качестве возможного фактора развития системного воспаления. Согласно литературным данным, индуцируемый гипоксией фактор 1 (HIF1) активирует ряд целевых генов, участвующих в ангиогенезе, эритропоэзе, развитии воспаления, пролиферации клеток, ремоделировании сосудов и вазомоторных реакций [25]. В обзоре *F.Emiel et al.* приводятся результаты исследования *in vitro*, свидетельствующие о том, что у больных ХОБЛ гипоксия вызывает активацию нейтрофилов, макрофагов, усиление продукции цитокинов, а системная гипоксемия способствует активации системы фактора некроза опухоли (TNF). Найдена значительная зависимость между снижением SaO_2 и уровнем $\text{TNF-}\alpha$, которая подчеркивает роль гипоксии тканей в развитии системного воспаления. Также продемонстрировано, что даже умеренная гипоксия приводит к незначительному повреждению легких, активации макрофагов и нейтрофилов. Оказалось, что альвеолярные макрофаги в этих условиях играют важную роль в воспалительной реакции, регуляции медиаторов воспаления [26].

В данном исследовании влияние гипоксии, тяжести заболевания на изучаемые показатели подтверждают отрицательные связи ТИМ, YEM ОСА, ОБА с показателем SaO_2 , АВ; нарушение упругоэластических свойств (АС, Si, YEM) ОСА, ОБА — с выраженностью одышки по САТ, результатами оценки по комплексной шкале BODE. Обнаружены ассоциации усиления AP ОСА, ОБА (повышения упругости и снижения эластичности) с ООЛ, остаточной емкостью легких, снижением ОФВ₁. В проведенных ранее исследованиях описаны повышение AP, связанное с тяжестью эмфиземы [14], взаимосвязи гиперреактивности бронхов и ТИМ каротидной артерии, увеличения жесткости центральных артерий и снижения соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ и интенсивностью процессов ремоделирования легочной артерии [15].

Согласно результатам исследования и выявленным корреляционным взаимосвязям показано, что при увеличении ТИМ, снижении эластичности и повышении упругости ОСА и ОБА у больных ХОБЛ и ХОБЛ + АГ по сравнению с контрольной группой подтверждается единый механизм этих нарушений, где определяющим становятся, вероятно, гипоксия, гипоксемия с последующим повреждением эндотелия [13, 18] и системное воспаление. При этом гипертрофия стенки сосуда может отражать как сосудистое ремоделирование, связанное со сложными нарушениями сосудистой стенки, так и ранним атеротромбозом в интимае, где снижение эластичности крупных сосудов идет за счет усиления упругости стенки артерии и изменением геометрии, связанного с ее утолщением. При АГ выявленные сосудистые изменения усугубляются.

Заключение

У больных ХОБЛ выявлено увеличение ТИМ ОСА и ОБА, снижение эластичности и повышение упругости ОСА и ОБА по сравнению с контролем. АГ становится предиктором дальнейшего ремоделирования крупных периферических сосудов у пациентов с ХОБЛ на фоне гипоксии, гипоксемии и системного воспаления.

Литература

1. Barr R.G., Mesia-Vela S., John H.M. et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1200–1207.
2. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1245–1257.
3. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: the Lung Health Study. *JAMA.* 1994; 272: 1497–1505.
4. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2011; 4: 109–117.

5. Lantelme P., Milon H., Charib C. et al. Cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension*. 1998; 31: 1021–1029.
6. Ваховская Т.В., Балахонова Т.В., Лукьянов М.М. и др. Особенности жесткости артериальных сосудов и уровня конечных продуктов гликирования в крови больных с артериальной гипертензией в сочетании с каротидным атеросклерозом. *Клиническая медицина*. 2013; 5: 4–9.
7. Karamitos T.D., Karvounis H.I., Didandgellos T.P. et al. Usefulness of color tissue Doppler imaging in assessing aortic elastic properties in Type 1 diabetic patients. *Diabet. Med.* 2006; 23 (11): 1201–1206.
8. Аксенов Т.А., Горбунов В.В., Пахоменко Ю.В. и др. Суточное мониторирование центрального аортального давления и показателей артериальной ригидности при сочетании гипертонической болезни с хронической обструктивной болезнью легких. *ЭНИ Забайкальский вестник*. 2012; 2: 9–16.
9. Шпагин И.С., Шагалин А.В., Шпагина Л.А. и др. Структурно-функциональное состояние сердца и периферических артерий при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2010; 5: 61–68.
10. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 1259–1265.
11. Жирнова О.А., Берестень Н.Ф., Пестовская О.Р., Богданова Е.Я. Неинвазивная диагностика нарушения эластических свойств артериальных сосудов. *Ангиология: электронный журнал*. 2011; 1: 18–25.
12. Кароли Н.А., Ребров А.П. Жесткость артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2012; 3: 12–16.
13. Boussuges A., Rossi P., Gouitaa M., Nussbaum E. Alterations in the peripheral circulation in COPD patients. *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2007; 27: 284–290.
14. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1208–1214.
15. Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N.L. et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease 2009. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 513–520.
16. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2013; 3: 36–40.
17. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204–212.
18. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания (патфизиологические механизмы и клиническое значение). Владивосток: Дальнаука; 2008.
19. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1165–1185.
20. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005; 128: 2640–2646.
21. Кароли Н.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения: Дисс. ... д-ра мед. наук. Саратов; 2007.
22. Палеев Н.Р., Растопина Н.А., Шуганов Е.Г. Существует ли пульмогенная артериальная гипертензия? *Терапевтический архив*. 2002; 9: 78–84.
23. Thomsen M. et al. Inflammatory biomarkers and concomitant diseases in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir.* 2012; 186 (10): 982–988.
24. Ziemann S.J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 932–943.
25. Semenza G.L. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1474–1480.
26. Emiel F. M. Wouters. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 26–33.

Поступила 27.09.14

УДК [616.24-036.12-06:616.12-008.331.1]-092

References

1. Barr R.G., Mesia-Vela S., John H.M. et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1200–1207.
2. 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.
3. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: the Lung Health Study. *JAMA*. 1994; 272: 1497–1505.
4. Makarova M.A., Avdeev S.N. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2011; 4: 109–117 (in Russian).
5. Lantelme P., Milon H., Charib C. et al. Cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension*. 1998; 31: 1021–1029.
6. Vakhovskaya T.V., Balakhonova T.V., Luk'yanov M.M. et al. Arterial stiffness and glycation end products in blood of patients with hypertension and carotid sclerosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 5: 4–9 (in Russian).
7. Karamitos T.D., Karvounis H.I., Didandgellos T.P. et al. Usefulness of color tissue Doppler imaging in assessing aortic elastic properties in Type 1 diabetic patients. *Diabet. Med.* 2006; 23 (11): 1201–1206.
8. Aksenov T.A., Gorbunov V.V., Pakhomenko Yu.V. et al. 24H monitoring of the central arterial pressure and arterial stiffness in patients with co-morbidity of hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *ENI Zabaykal'skiy vestnik*. 2012; 2: 9–16 (in Russian).
9. Shpagin I.S., Shagalin A.V., Shpagina L.A. et al. Heart and peripheral artery structure and function in patients with comorbidity of hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2010; 5: 61–68 (in Russian).
10. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H. et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 1259–1265.
11. Zhirnova O.A., Beresten' N.F., Pestovskaya O.R., Bogdanova E.Ya. Non-invasive diagnosis of artery elastic property disorders. *Angiologiya: elektronnyy zhurnal*. 2011; 1: 18–25 (in Russian).
12. Karoli N.A., Rebrov A.P. Arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tерапевтический архив*. 2012; 3: 12–16 (in Russian).
13. Boussuges A., Rossi P., Gouitaa M., Nussbaum E. Alterations in the peripheral circulation in COPD patients. *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2007; 27: 284–290.

14. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1208–1214.
15. Maclay J.D., McAllister D.A., Mills N.L. et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease 2009. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 513–520.
16. Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Hypoxemia as a potential risk factor of endothelial dysfunction and arterial stiffness development in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; 3: 36–40 (in Russian).
17. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204–212.
18. Brodskaya T.A., Gel'tser B.I., Nevzorova V.A. Arterial stiffness and respiratory disease (pathophysiological mechanisms and clinical significance). Vladivostok: *Dal'nauka*; 2008 (in Russian).
19. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1165–1185.
20. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005; 128: 2640–2646.
21. Karoli N.A. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease: clinical and functional relationship and prognosis: Diss. Saratov; 2007 (in Russian).
22. Paleev N.R., Rastopina N.A., Shuganov E.G. Does pneumogenic arterial hypertension exist? *Terapevticheskiy arkhiv*. 2002; 9: 78–84 (in Russian).
23. Thomsen M. et al. Inflammatory biomarkers and concomitant diseases in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir.* 2012; 186 (10): 982–988.
24. Ziemann S.J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 932–943.
25. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1474–1480.
26. Emiel F. M. Wouters. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 26–33.

Received September 27, 2014

UDC [616.24-036.12-06:616.12-008.331.1]-092

Информация об авторах

Гайнитдинова Вилия Вилевна – к. м. н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (347) 272-23-85; e-mail: ivv_08@mail.ru
 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 of the Department of Therapy and Clinical Pharmacology, State Institution "Bashkir State Medical University"; tel.: (347) 272-23-85; e-mail: ivv_08@mail.ru
 Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Department, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Эффективность различных форм глюкокортикостероидной терапии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких

П.Одончимэг¹, Д.Ичинноров², Ж.Сарантуяа², Ц.Тумур-Очир¹, Г.Чойжамц²

1 – III Центральная клиническая больница: Монголия, Улан-Батор, ул. Ард Аюуш, 1;

2 – Монгольский Национальный университет медицинских наук: 210648, Монголия, Улан-Батор, ул. С.Зоригийн, 3

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности в мире. При обострении ХОБЛ у больных снижаются качество жизни (КЖ) и функция легких. Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ. При обострениях ХОБЛ назначаются системные глюкокортикостероиды (ГКС) как наиболее мощное противовоспалительное средство. Целью данного сравнительного рандомизированного исследования являлась оценка эффективности и безопасности терапии больных, госпитализированных с обострением нетяжелой ХОБЛ, при помощи следующих препаратов: преднизолон (внутривенное введение) ($n = 40$); порошковый прессированный будесонид ($n = 40$); ингаляционный будесонид через небулайзер ($n = 40$). Эффективность терапии оценивалась со дня госпитализации до дня выписки. Клиническое улучшение оценивалось по улучшению параметров объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁); форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также отношения данных показателей (ОФВ₁ / ФЖЕЛ); шкалы Борга; КЖ по шкале Респираторного вопросника Клиники Святого Георгия (SGRQ-C); расстоянию, пройденному при проведении 6-минутного шагового теста; появлению побочных реакций. При использовании различных форм ГКС (внутривенное введение, применение через небулайзер и порошкового прессированного ингалятора) у больных с обострением ХОБЛ улучшалась бронхиальная проводимость легких. При использовании ингаляционных ГКС отсутствовал системный эффект по сравнению с системным применением ГКС. По результатам исследования показано, что применение ингаляционных ГКС может стать альтернативой системному применению ГКС в лечении нетяжелых обострений ХОБЛ.

Ключевые слова: системные кортикостероиды, ингаляционные кортикостероиды, обострение, бронхиальная обструкция.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-58-63

Efficacy of different regimens of steroid therapy in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

P.Odonchimeg¹, D.Ichinnorov², Zh.Sarantuyaa², Ts.Tumur-Ochir¹, G.Choyzhamts²

1 – The 3rd Central Clinical Hospital: 1, Ard Ayuush str., Ulan Bator, Mongolia;

2 – Mongolian National University of Medical Science: 3, S.Zorigiyn str., Ulan Bator, 210648, Mongolia

Summary

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) negatively influences on mortality, health-related quality of life and lung function decline. Systemic corticosteroids are used to treat acute exacerbations of COPD. *Aim.* This randomized parallel-group study was performed to evaluate short-term efficacy and safety of nebulized budesonide ($n = 40$) and budesonide via a dry powder inhaler (DPI) ($n = 40$) compared with intravenous (IV) prednisolone ($n = 40$) in patients with acute non-severe COPD exacerbations requiring hospitalization. *Methods.* The efficacy of treatment was assessed from the study entry to the Day 10. Clinical improvement was assessed according to an improvement in FEV₁, FVC, FEV / FVC, Borg scale, 6-minute walking test (6-MWT), SGRQ-C and occurrence of adverse events. *Results.* Systemic prednisolone, budesonide DPI and nebulized budesonide improved lung function in patients with acute exacerbation of COPD. Inhaled corticosteroids did not demonstrate systemic activity compared to systemic prednisolone. *Conclusion.* Our study suggests that nebulized budesonide and high-dose budesonide DPI could be an alternative treatment to systemic steroids in patients with acute non-severe exacerbation of COPD.

Key words: systemic corticosteroids, inhaled corticosteroids, exacerbation, airflow obstruction.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности в мире [1, 2].

По прогнозам Исследования глобального ущерба от ХОБЛ, данное заболевание, в 1990 г. занимавшее 6-е место по числу летальных исходов, к 2030-му году выйдет на 3-е место [3].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ. Их частота прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. При обострениях у больных ХОБЛ снижаются качество жизни (КЖ) [4], функция легких [5], а также ускоряется темп снижения функции легких [6], значительно повышаются социально-экономические издержки. Тяжелое обострение заболевания является основной причиной смерти больных ХОБЛ [7–9].

Обострение ХОБЛ – это острое состояние, характеризующееся таким ухудшением респираторных симптомов у пациента, которое выходит за рамки

ежедневных обычных колебаний и приводит к изменению применяемой терапии [10–12]. В период обострения усиливается степень воспалительного процесса [6]. Наряду с интенсивной терапией бронхолитическими и антибактериальными препаратами при обострении ХОБЛ показано проведение системной терапии глюкокортикостероидами (ГКС-терапии) [1]. При проведении даже короткого курса с помощью высоких доз ГКС часто выявляется подавление функции надпочечников [13]. У больных ХОБЛ часто отмечаются сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет), в связи с чем представляется актуальным применение у пациентов с обострением ХОБЛ ингаляционных ГКС с меньшими побочными эффектами [14–16]. В лечении нетяжелых случаев обострения ХОБЛ отмечена эффективность небулайзерной ГКС-терапии или применения ингаляционного ГКС в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами [17–20].

Целью настоящей работы являлась сравнительная рандомизированная оценка эффективности и побочных эффектов различных способов проведения ГКС-терапии при обострении ХОБЛ в случаях, когда показана госпитализация.

Материалы и методы

В данное исследование были включены пациенты ($n = 120$), поступившие в 2011–2014 гг. в пульмонологическое отделение III Центральной клинической больницы Улан-Батора по поводу обострения ХОБЛ. Критериями включения служили возраст старше 40 лет, индекс курения (ИК) ≥ 10 пачко-лет, а также ограничение воздушной проходимости, которое определялось постдилатационно как отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $< 70\%$ и ОФВ₁ $< 80\%$ долж. Обострение ХОБЛ определялось при нарастании одышки и присутствии ≤ 2 следующих симптомов в течение ≤ 24 ч: увеличение частоты или силы кашля, количества мокроты / гнойной мокроты и свистящего дыхания. Из исследования были исключены пациенты с осложненной пневмонией, бронхиальной астмой, пневмотораксом или сердечной недостаточностью, а также применявшие системные ГКС или высокие дозы ингаляционных ГКС в ближайший месяц.

Эффективность лечения и развитие побочных явлений оценивались с 1-го по 10-й день госпитализации. Больные исключались из исследования при отсутствии эффекта от лечения и появлении показаний для интенсивной терапии по заключению лечащего врача.

Исследование было одобрено Этическим комитетом при Монгольском национальном университете медицинских наук. У всех участников исследования получено письменное согласие.

Лечение. После получения согласия на участие в исследовании пациенты были распределены с помощью таблицы случайных чисел на 3 группы в со-

ответствии с одним из способов ГКС-терапии: преднизолоном (ПРЕД) ($n = 40$), порошковым прессированным ингаляционным будесонидом (БУД-И) ($n = 40$) и будесонидом через небулайзер (БУД-Н) ($n = 40$). В группе ПРЕД применялся преднизолон 25 мг / мл (*Nicomed*, Австрия) по 0,5 мг / кг внутривенно каждые 12 ч (1 мг / кг в сутки) в течение 10 дней. У пациентов группы БУД-И применялся будесонид (*Frenolin*) 400 мкг (*Medochemie*, Кипр) в форме порошкового прессированного ингалятора 800–1200 мг в сутки в течение 10 дней. Пациенты группы БУД-Н получали будесонид (*Budesal*) 0,5 мг / мл (*Cipla*, Индонезия) 1,0 мг каждые 12 ч через небулайзер в течение 10 дней.

Пациенты 3 групп получали быстродействующие бронхолитические препараты (β_2 -агонист + антихолинергический препарат через небулайзер, антибиотики – амоксициллин / клавулановая кислота, ципрофлоксацин, цефуроксим, цефтриаксон, цефтазидим), кислородотерапию для достижения сатурации кислородом (SpO_2) $> 90\%$.

Измерения. Состояние больных оценивалось в первые 3 дня каждые 12 ч, в последующие 7 дней – каждые 24 ч. Спирометрия проводилась до и через 15 мин после применения бронхолитического препарата через небулайзер (β_2 -агонист и ипратропия бромид) при помощи аппарата *Viasys Micro Med* (США). Толерантность к физической нагрузке оценивалась с помощью 6-минутного шагового теста (6-МШТ), одышка – по шкале Борга [21]. SpO_2 измерялась при дыхании комнатным воздухом или кислородом. КЖ оценивалось по шкале Респираторного опросника Клиники Святого Георгия (SGRQ-C), валидизированного в Монголии [22]. Побочные реакции, возникшие в течение 10-дневной терапии ГКС, оценивались с 1-го по 10-й день исследования. Общий анализ крови проводился до и после ГКС-терапии. Уровни сахара, натрия, калия и С-реактивного белка (СРБ) измерялись в 1-й, 3-й и 10-й дни исследования.

Конечные точки. Клиническое улучшение оценивалось согласно следующим показателям: возрастание параметров ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, шкалы Борга, опросника КЖ SGRQ-C, удлинение расстояния, пройденного при проведении 6-МШТ, появление побочных реакций. Побочные явления определялись как любой медицинский случай, отмеченный пациентом в течение 10 дней лечения. Терапия прекращалась при появлении побочных явлений, отсутствии эффективности, требующем интенсификации лечения или проведения вентиляторной поддержки.

Статистический анализ. Измерения параметров ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, SpO_2 , шкалы Борга, опросника КЖ SGRQ-C, расстояния 6-МШТ сравнивались в 3 группах в 1-й и 10-й дни. Значения измеряемых величин представлены в виде $M \pm m$ (M – среднее значение, m – математическое ожидание дисперсии). Различия между параметрами считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Вычисления проводились с использованием программного пакета SPSS-17.

Результаты и обсуждение

Популяция. Больные (n = 120: 86 (71,7 %) мужчин и 34 (28,3 %) женщины; средний возраст – 59,2 ± 7,3 года) были рандомизированы на 3 группы. К началу терапии все группы были сопоставимы по основным клиническим симптомам и характеристикам (табл. 1).

Среднее значение ОФВ₁ улучшилось равномерно в группах ПРЕД, БУД-И и БУД-Н на 4,6; 4,0 и 4,9 пунктов с 1-го по 10-й день исследования, а ФЖЕЛ – на 7,9; 8,3 и 8,5 пунктов соответственно (рис. 1, 2). Изменения показателей КЖ по SGRQ-C > 4 считались минимально клинически значимой разницей. Общий показатель КЖ по SGRQ-C значительно

Таблица 1
Характеристика пациентов
Table 1
Characteristics of patients

Показатель	Всего	Группа терапии		
		ПРЕД, n = 40	БУД-И, n = 40	БУД-Н, n = 40
Возраст, годы	59,2 ± 7,3	61,5 ± 6,5	57,8 ± 8,2	58,1 ± 6,4
Пол (муж. / жен.)	86 / 34	29 / 11	27 / 13	30 / 10
ИК, пачко-лет	22,1 ± 12,5	23,8 ± 13,3	20,0 ± 11,4	22,3 ± 12,7
ИМТ, кг / м²	25,9 ± 5,7	25,8 ± 2,4	25,8 ± 2,2	25,0 ± 1,5
ОФВ ₁ , %долж.	63,6 ± 9,3	63,5 ± 9,0	64,7 ± 9,9	62,7 ± 9,1
ФЖЕЛ, %долж.	78,0 ± 12,3	78,7 ± 11,8	79,8 ± 11,3	75,4 ± 13,4
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %долж.	65,0 ± 9,0	64,9 ± 8,7	64,9 ± 8,6	65,1 ± 9,7
SpO ₂ , %	91,2 ± 1,5	90,6 ± 1,4	91,1 ± 1,3	91,7 ± 0,8
6-МШТ, м	343,5 ± 41,9	345,2 ± 41,2	347,4 ± 43,1	337,9 ± 41,7
СРБ, мг / л	7,9 ± 2,6	8,1 ± 2,7	7,2 ± 2,1	8,3 ± 2,6
Глюкоза, ммоль / л	5,1 ± 0,7	5,0 ± 0,4	5,2 ± 0,5	5,0 ± 0,9
mMRC	3,0 ± 0,4	3,1 ± 0,3	2,9 ± 0,2	2,8 ± 0,4
Индекс BODE	3,9 ± 0,5	4,0 ± 0,4	4,0 ± 0,3	3,6 ± 0,4
Шкала Борга (день 1-й терапии)	5,7 ± 0,7	5,7 ± 0,7	5,6 ± 0,7	5,8 ± 0,6
SGRQ-C:				
симптомы	59,4 ± 15,4	58,5 ± 14,3	58,5 ± 14,1	61,1 ± 11,8
активность	59,4 ± 18,8	60,6 ± 16,7	59,9 ± 17,2	57,8 ± 17,5
влияние на повседневную жизнь	46,2 ± 15,9	44,9 ± 14,5	45,7 ± 14,7	43,0 ± 15,8
общая оценка	50,2 ± 11,3	47,7 ± 12,7	46,9 ± 12,0	48,3 ± 11,0

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

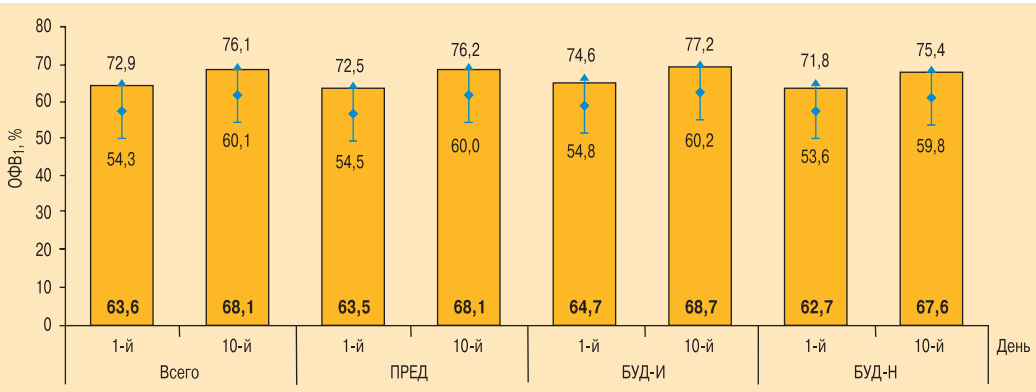


Рис. 1. Улучшение ОФВ₁ на 10-й день по сравнению с показателем в 1-й день терапии
Fig. 1. Improvement in FEV₁ to the 10th day compared to the baseline (the 1st day)

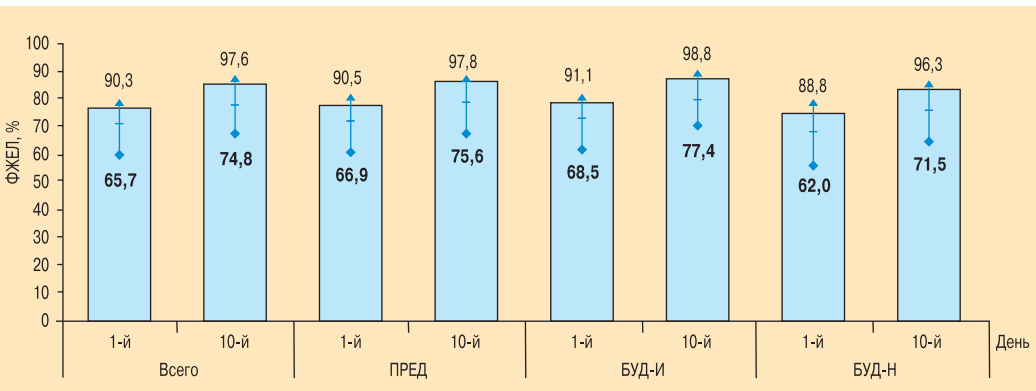


Рис. 2. Улучшение ФЖЕЛ на 10-й день по сравнению с показателем в 1-й день терапии
Fig. 2. Improvement in FVC to the 10th day compared to the baseline (the 1st day)

улучшился во всех группах: в группе ПРЕД – на 14,3, в группе БУД-И – на 10,4, в группе БУД-Н – на 12,9 балла (табл. 2).

Разница в улучшении КЖ между группами была статистически незначимой. Однако увеличение показателей симптомов и общего показателя выше в группе ПРЕД. Увеличение дистанции 6-МШТ в 3 группах было статистически незначимым (рис. 3): ПРЕД – на 88,1 м; БУД-И – на 87,2 м; БУД-Н – на 95,7 м.

Из группы БУД-И ввиду неудачи терапии были исключены 2 пациента (см. табл. 2). В группе ПРЕД отмечено 18 эпизодов гипергликемии и 22 эпизода артериальной гипертензии, в группе БУД-И – 12 случаев охриплости голоса.

Заключение

В данном исследовании оценивались кратковременный эффект и безопасность применения в лечении обострения ХОБЛ системного (внутривенного) применения преднизолона, ингаляционного будесонида и будесонида через небулайзер. Полученные данные, отмеченные также и в других работах, свидетельствуют о том, что при использовании системных ГКС улучшаются воздухопроводимость и физичес-

кая активность у пациентов с нетяжелым обострением ХОБЛ, подлежащих госпитализации [23–25]. В литературе мало данных о результатах применения монотерапии ингаляционным ГКС в лечении обострения ХОБЛ [26], их роль должна быть определена более четко [16].

Продемонстрирована эффективность ингаляционных ГКС при лечении пациентов с нетяжелым обострением ХОБЛ. Эффективность небулайзерной терапии будесонидом и ингаляций порошкового будесонида через прессированный ингалятор при улучшении воздухопроводимости и физической активности были сопоставимы. По сравнению с внутривенным введением преднизолона при использовании ингаляционных ГКС не отмечены случаи гипергликемии и артериальной гипертензии, как в группе ПРЕД.

При использовании системного преднизолона, порошкового прессированного будесонида и небулайзерной терапии будесонидом улучшалась воздухопроводимость у пациентов с обострением ХОБЛ. У ингаляционных ГКС установлен наименьший системный эффект. Отмечено, что небулайзерная терапия будесонидом и высокие дозы ингаляционного будесонида могут быть альтернативой системным ГКС у пациентов с нетяжелым обострением ХОБЛ.

Таблица 2
Показатели КЖ по опроснику SGRQ-C, баллы
Table 2
Quality of life according to SGRQ-C

Показатель	Общая оценка, n = 120	Группа терапии		
		ПРЕД, n = 40	БУД-И, n =38	БУД-Н, n = 40
Симптомы:				
при поступлении	59,4 ± 15,4	58,5 ± 14,3	58,5 ± 14,1	61,1 ± 11,8
10-й день терапии	35,3 ± 14,1	31,5 ± 13,0	36,4 ± 13,0	37,9 ± 11,7
Активность:				
при поступлении	59,4 ± 18,8	60,6 ± 16,7	59,9 ± 17,2	57,8 ± 17,5
10-й день терапии	37,5 ± 16,3	37,7 ± 17,2	39,1 ± 16,8	35,6 ± 15,7
Влияние на повседневную жизнь:				
при поступлении	46,2 ± 15,9	44,9 ± 14,5	45,7 ± 14,7	43,0 ± 15,8
10-й день терапии	22,5 ± 14,7	21,5 ± 13,0	23,5 ± 13,8	23,5 ± 13,6
Общая оценка:				
при поступлении	50,2 ± 11,3	47,7 ± 12,7	46,9 ± 12,0	48,3 ± 11,0
10-й день терапии	35,8 ± 12,6	33,4 ± 11,3	36,5 ± 11,7	35,4 ± 11,3

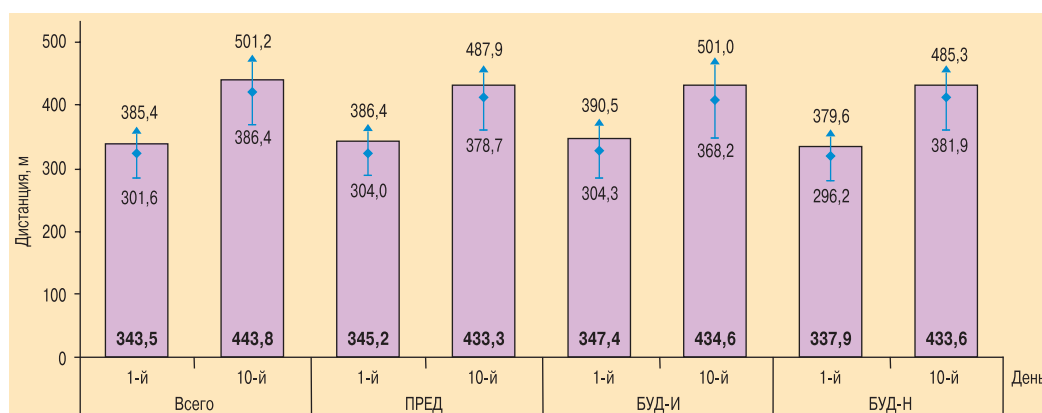


Рис. 3. Дистанции 6-МШТ в 3 группах с 1-го по 10-й день терапии
Fig. 3. Six-minute walking distance in three groups in 1st to 10th day

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs. Updated 2013. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013Feb13.pdf
2. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S.P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with COPD. *Thorax*. 2005; 60: 925–931.
3. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of COPD: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 698–703.
4. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 660–667.
5. Henzen C., Suter A., Lerch E. et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet*. 2000; 355: 542–545.
6. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
7. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in the management of COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
8. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
9. Calverley P.M., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of COPD: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9356): 449–456.
10. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
11. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exer.* 1982; 14: 377–381.
12. Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1941–1947.
13. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M.A. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet*. 1999; 354: 456–460.
14. Albert R.K., Martin T.R., Lewis S.W. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory failure. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 753–758.
15. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 698–703.
16. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85: 25–31.
17. Falk J.A., Minai O.A., Mosenifar Z. Inhaled and systemic corticosteroids in Chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 506–512.
18. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
19. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
20. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Browmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in COPD. *Thorax*. 2002; 57: 847–852.
21. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Browmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1608–1613.
22. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest*. 2000; 117: 398–401.
23. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 41: 46S–53S.
24. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
25. Чучалин А.Г. Стандарты диагностики и лечения ХОБЛ. М.: Атмосфера; 2010.
26. Авдеев С.Н. Карманное руководство для практических врачей. М.: Атмосфера; 2010.

Поступила 19.08.14
УДК 616.24-036.12-085.356

References

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs. Updated 2013. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013Feb13.pdf
2. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S.P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with COPD. *Thorax*. 2005; 60: 925–931.
3. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of COPD: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 698–703.
4. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 660–667.
5. Henzen C., Suter A., Lerch E. et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet*. 2000; 355: 542–545.
6. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
7. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in the management of COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
8. Calverley P.M., Boonsawat W., Cseke Z. et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in COPD. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
9. Calverley P.M., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of COPD: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 361 (9356): 449–456.
10. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
11. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exer.* 1982; 14: 377–381.
12. Niewoehner D.E., Erbland M.L., Deupree R.H. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1941–1947.

13. Davies L., Angus R.M., Calverley P.M.A. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a prospective randomized controlled trial. *Lancet*. 1999; 354: 456–460.
14. Albert R.K., Martin T.R., Lewis S.W. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory failure. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 753–758.
15. Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 698–703.
16. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85:25–31.
17. Falk J.A., Minai O.A., Mosenifar Z. Inhaled and systemic corticosteroids in Chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 506–512.
18. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
19. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
20. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Browmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in COPD. *Thorax*. 2002; 57: 847–852.
21. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Browmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1608–1613.
22. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest*. 2000; 117: 398–401.
23. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 41: 46S–53S.
24. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
25. Chuchalin A.G. Standards of diagnosis and treatment of COPD. *Moscow: Atmosfera*; 2010 (in Russian).
26. Avdeev S.N. Pocket handbook. *Moscow: Atmosfera*; 2010 (in Russian).

Received August 19, 2014
UDC 616.24-036.12-085.356

Информация об авторах

Одончимэг Пунцаг – аспирант кафедры пульмонологии Монгольского национального университета медицинских наук, врач-пульмонолог пульмонологического отделения III Центральной клинической больницы; тел.: (976) 9985-57-89; e-mail: uujiomod@yahoo.com

Ичинноров Дашцэрэн – к. м. н., доцент, зав. кафедрой пульмонологии Медицинского факультета Монгольского национального университета медицинских наук; тел.: (976) 9997-15-61; e-mail: ichinnorov@mnums.edu.mn

Сарантуяа Жав – к. м. н., профессор, зав. кафедрой клеточной биологии и генетики факультета фармации и биомедицины Монгольского национального университета медицинских наук; тел.: (976) 9909-27-71; e-mail: sarantuya@mnums.edu.mn

Тумур-Очир Цэдэв-Очир – к. м. н., директор III Центральной клинической больницы, консультант пульмонологического отделения; тел.: (976) 9903-72-27; e-mail: ttumurochir@yahoo.com

Чойжамц Готов – к. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии факультета фармации и биомедицины Монгольского национального университета медицинских наук; тел.: (976) 9911-42-53; e-mail: choijamts@mnums.edu.mn

Author information

Odonchimeg Puntsag, PhD student, respiratory specialist, Pneumology Department, the 3rd Central Clinical Hospital; tel.: 976-998-557-89; e-mail: uujiomod@yahoo.com

Ichinnorov Dashtseren, PhD, Assistant Professor of the Chair of Pneumology, Medical Faculty, Mongolian National University of Medical Science; tel.: 976-999-715-61; e-mail: ichinnorov@mnums.edu.mn

Sarantuyaa Zhav, PhD, Head of Chair of Cell Biology and Genetics, Faculty of Pharmacia and Bionedecine, Mongolian National University of Medical Science; tel.: 976-990-927-71; e-mail: sarantuya@mnums.edu.mn

Tumur-Ochir Tsedev-Ochir, PhD, Head of the 3rd Central Clinical Hospital, consultant of Pneumology Department; tel.: 976-990-372-27; e-mail: ttumurochir@yahoo.com

Choyzhamts Gotov, PhD, Professor of Chair of Clinical Pharmacology, Faculty of Pharmacia and Bionedecine, Mongolian National University of Medical Science; tel.: 976-991-142-53, e-mail: choijamts@mnums.edu.mn

Депрессивные изменения у больных хронической обструктивной болезнью легких и влияние на них методов легочной реабилитации

Н.Н.Мещерякова¹, А.С.Белевский²

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

2 – ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова" Минздрава России: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

В статье рассматриваются системные проявления хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Оценивается выраженность проявлений депрессии у пациентов с тяжелой ХОБЛ и взаимосвязь маркеров системного воспаления с психологическими нарушениями. Одной из форм воздействия на системные проявления болезни являются методы легочной реабилитации, в первую очередь физическая тренировка, заключающаяся в укреплении дыхательной и скелетной мускулатуры, упражнениях, направленных на увеличение объема движения в суставах. Целью работы явились изучение депрессивных изменений (ДИ) у больных тяжелой ХОБЛ и оценка влияния методов легочной реабилитации на ДИ с помощью респираторного вопросника тревоги и депрессии CES-D (*Center for Epidemiological Studies – Depression Scale*). Депрессия тяжелой степени была выявлена у 29,2 % пациентов, средней – у 33,3 %, легкой – у 25 % и только у 12,5 % больных депрессия отсутствовала. В группе пациентов, у которых в качестве метода легочной реабилитации применялась физическая тренировка, отмечено снижение ДИ с $26,8 \pm 10,2$ до $17,4 \pm 6,3$ балла (отсутствие ДИ). Получены корреляционные связи показателей ДИ с маркером воспаления интерлейкином-6 и критериями качества жизни (КЖ) по общему вопроснику изучения КЖ *Medical Outcomes Study Short Form* (MOS SF-36). Установлено, что применение методов физической реабилитации влияет на маркеры системного воспаления, в результате у больных ХОБЛ уменьшаются ДИ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная реабилитация, маркеры системного воспаления, депрессивные изменения.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-64-67

Depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and effects of pulmonary rehabilitation

N.N.Meshcheryakova¹, A.S.Belevskiy²

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 "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 1, Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russia

Summary

Pulmonary rehabilitation is one of ways to improve systemic features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aim of this study was to investigate depressive disorders in patients with severe COPD and to evaluate effects of pulmonary rehabilitation. Methods. The study involved 47 patients with severe COPD. Of them, 26 patients were treated with the standard therapy and physical rehabilitation and 21 patients were treated with the standard therapy only. The CES-D questionnaire was used to diagnose depressive disorders. The MOS SF-36 questionnaire was used to evaluate quality of life. Interleukin-6 (IL-6) as a marker of systemic inflammation was measured in blood. Results. According to results of questioning, severe depression was found in 29.2 % of patients, moderate depression was in 33.3 %, mild depression was in 25 %; 12.5 % of the patients did not have depressive disorders. Depressive symptoms were less prominent (scored as 17.4 ± 6.3 vs 26.8 ± 10.2 that corresponds to the absence of depression) in the patient group involved in a physical training programme. Depression was related to IL-6 blood level and quality of life. Conclusion. Physical rehabilitation could reduce systemic inflammation and depressive disorders in patients with severe COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary rehabilitation, systemic inflammation markers, depression.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире: данный диагноз устанавливается у $\approx 10\%$ у лиц старше 40 лет. Хотя ХОБЛ поражает легкие, отмечаются также и значимые системные проявления [1]. Одно из системных проявлений ХОБЛ – депрессивная симптоматика. Негативные эмоции от болезни и невозможность заниматься привычной деятельностью могут быть причиной раздражительности, пессимизма и агрессивного поведения.

Тревожно-депрессивное состояние при ХОБЛ – одна из основных клинических проблем: при нарастании симптоматики ХОБЛ депрессия у больных становится более выраженной [2]. При тяжелых ста-

диях болезни, для которых характерна дыхательная недостаточность, приводящая к снижению физической активности (ФА) и ограничению социальной жизни, нарастают и проявления депрессии.

В исследовании T.L.Mills, проведенном у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, симптомы депрессии установлены в $\approx 45\%$ случаев, при этом депрессивные изменения (ДИ) отмечались только у 25 % пожилых больных [3].

В национальном госпитале Сингапура проводилось исследование ДИ у больных ХОБЛ ($n = 376$): ДИ были выявлены в 167 (44,4 %) случаях, из них в 17,3 % – тяжелой степени, только у 5,8 % пациентов таковые отсутствовали, но и проявления ХОБЛ наблюдались в меньшей степени [4].

По результатам исследований в Северо-Западном университете Чикаго (США) показана 40–50%-ная распространенность признаков депрессии среди больных ХОБЛ [5]. Наличие ДИ у пациентов с ХОБЛ может оказывать влияние на успех лечения, снижение функционального состояния, качество жизни (КЖ) и уровень смертности [6].

D. Polsky et al. (2005) в течение 10 лет проводилось крупномасштабное исследование по изучению развития депрессии у лиц с ХОБЛ ($n = 8\,387$; возраст — 51–61 год). Оценка ДИ проводилась 2 раза в год. При этом риск ДИ у больных ХОБЛ составлял 2,21, что было сопоставимо с ДИ при раке (3,55) и сердечной недостаточности (1,45). По результатам исследования подтвердилось развитие ДИ и их влияние на течение ХОБЛ [7].

По результатам исследования *H. C. Strollo et al.*, проведенного в университете Питсбурга (США), показана взаимосвязь маркера системного воспаления интерлейкина (IL)-6 и ДИ у больных ХОБЛ ($n = 450$) [8].

ДИ у больных ХОБЛ оказывают отрицательное воздействие на КЖ и могут быть связаны с более высоким уровнем смертности [9]. Наличие ДИ у больных ХОБЛ выражено влияет на течение заболевания и лечение: они негативно относятся к врачебным инициативам по лечению, при этом резко ограничивается эффективность программ отказа от курения [10, 11].

Лечение больных с коморбидными депрессивными состояниями с помощью антидепрессантов дает положительные результаты, однако для больных ХОБЛ эффективность данной терапии противоречива [12]. Одним из эффективных методов воздействия на системные проявления ХОБЛ является легочная реабилитация. Применение методов легочной реабилитации воздействует на такие проявления ХОБЛ, как переносимость физической нагрузки, одышка, КЖ (уровень доказательности А), при этом уменьшаются количество и продолжительность госпитализаций (уровень доказательности А), выраженность тревожно-депрессивных расстройств (уровень доказательности В) (GOLD, 2011) [13].

Целью работы явились изучение ДИ у больных тяжелой ХОБЛ, а также оценка влияния методов легочной реабилитации на ДИ.

Материалы и методы

Данное исследование проводилось в 1-м терапевтическом и пульмонологическом отделениях ГБУЗ "Городская клиническая больница № 57" ДЗ Москвы (клиническая база ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России). Критерием включения в исследование было наличие диагноза ХОБЛ ≥ 12 мес., терапия ингаляционными глюкокортикоидами в дозе 750–1 000 мкг в пересчете на беклометазона дипропионат и β_2 -агонистами длительного действия, тиотропия бромида. В исследовании участвовали пациенты ($n = 47$), страдающие тяжелой ХОБЛ III–IV степени (GOLD, 2006), стадий C, D (GOLD, 2011), разделенные на 2 группы: в 1-й ($n = 26$; возраст — $64,9 \pm 7,8$ го-

да; стаж курения — $38,4 \pm 5,8$ пачко-лет) проводилась базисная терапия с использованием дыхательных тренажеров и физической тренировки; во 2-й (контрольной) ($n = 21$; возраст — $63,9 \pm 7,5$ года; стаж курения — $34,6 \pm 11,5$ пачко-лет) — только базисная терапия. **Исследование депрессии и КЖ.** Уровень депрессии оценивался при помощи специального вопросника депрессии CES-D (*Center for Epidemiological Studies — Depression Scale*), разработанного в США (1977) и валидизированного в России (2003). Результаты оценивались следующим образом: сумма баллов 0–17 — отсутствие ДИ; 18–25 баллов — легкая степень депрессии; 26–30 баллов — депрессия средней степени тяжести; > 31 балла — ДИ тяжелой степени.

Исследование КЖ проводилось при помощи общего вопросника *Medical Outcomes Study Short Form* (MOS SF-36).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной программы *Statistica 6,0* для Windows. Для сравнения данных между группами использовался t-критерий Стьюдента, для непараметрических показателей — U-критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ проводился при помощи метода Спирмена.

Исследование IL-6. Исследование маркера системного воспаления IL-6 (ProCon, пкг / мл), проводилось при помощи иммуноферментного анализа в лаборатории иммунологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России в начале исследования и по его завершении через 4 нед.

Методика реабилитации. В программу физической реабилитации больных ХОБЛ включены ежедневные занятия в течение 26 ± 2 мин на госпитальном этапе и 32 ± 13 мин — на амбулаторном этапе в зависимости от тяжести состояния. На каждом занятии проводились индивидуальные тренировки нижней и верхней групп мышц, совместно с дыхательными упражнениями и упражнениями, направленными на улучшение функции суставов.

Для тренировки инспираторных и экспираторных мышц использовались дыхательные тренажеры: для тренировки инспираторной мускулатуры — *Threshold IMT*, экспираторной — *Threshold PEP* (*Respironics*, США).

Результаты и обсуждение

Степень тяжести ДИ у больных ХОБЛ определялась по вопроснику CES-D: в 29,2 % случаев выявлена тяжелая степень ДИ; в 33,3 % — средняя; в 25 % — легкая; у 12,5 % пациентов депрессия отсутствовала. В группе физической тренировки отмечено снижение ДИ с $26,8 \pm 10,2$ до $17,4 \pm 6,3$ балла, что свидетельствует об отсутствии ДИ. В группе медикаментозной терапии отмечено незначительное снижение депрессии с $25,9 \pm 12,2$ до $24,2 \pm 9,3$ балла (рис. 1). При исследовании были выявлены корреляционные связи между показателями депрессии и функциональными показателями легких, обратная корреляционная связь: между показателями депрессии и отношением показателей объема форсированного

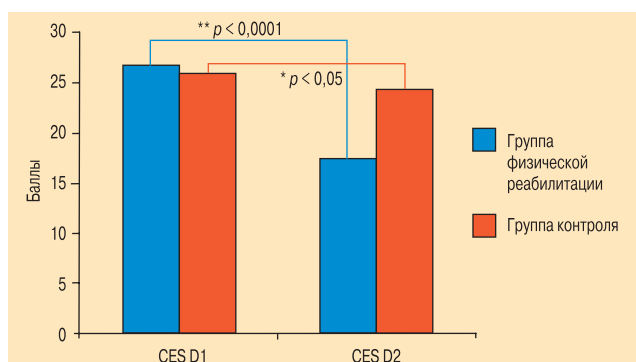


Рис. 1. Изменение психологического статуса больных ХОБЛ на фоне физической реабилитации
Fig. 1. Dynamics of psychological status of COPD patients under physical rehabilitation

выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких ($r = -0,55$); остаточного объема и общей емкости легких ($r = -0,72$); показателями депрессии и КЖ: CES-D и социальная активность (СА) ($r = -0,87$) и психическое здоровье (ПЗ) ($r = -0,72$), учитывая, что данные критерии КЖ являются обратными.

На всех этапах исследования выявлено значительное улучшение КЖ в группах физической реабилитации. Особенно это касается критериев ФА: увеличение ФА с $21,2 \pm 8,6$ до $41,2 \pm 12,2$ % ($p < 0,0001$); уменьшение роли физических проблем (РФ) с 0 до $20,6 \pm 6,7$ % ($p < 0,001$). Критерии психоэмоциональной сферы: увеличение СА с $32,3 \pm 15,6$ до $50,9 \pm 11,9$ % ($p < 0,0001$); уменьшение роли эмоциональных проблем (РЭ) с 0 до $26,8 \pm 14,2$ %; увеличение показателей ПЗ с $40,7 \pm 23,1$ до $55,7 \pm 13,7$ % (рис. 2).

Повышение уровня IL-6 выявлено у пациентов обеих групп ($n = 27$), отмечено достоверное его уменьшение ($p < 0,05$) в группе физической тренировки на $8,3 \pm 4,41$ пкг / мл. Выявлена прямая корреляционная зависимость между депрессией по вопросу CES-D и уровнем IL-6 ($r = 0,58$; $p < 0,05$).

У больных тяжелой ХОБЛ показаны выраженность ДИ и их влияние на КЖ, доказанное с помощью корреляционной связи показателей депрессии с критериями КЖ. Взаимосвязь между депрессией и маркерами системного воспаления подтверждается корреляцией между показателями депрессии и IL-6.

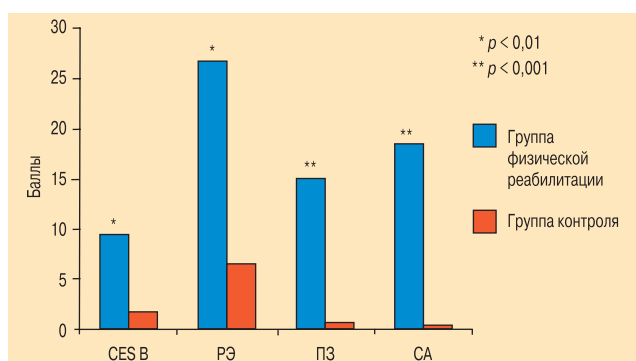


Рис. 2. Взаимосвязь ДИ по вопросу CES-D и психологических критериев по вопросу MOC SF-36
Fig. 2. A relationship between depressive disorders according to the CES-D questionnaire and psychological domain of MOC SF-36 questionnaire

Методы физической реабилитации оказывают влияние на системные проявления ХОБЛ. При увеличении ФА, без сомнения, улучшается КЖ, что не может не отразиться на уменьшении проявления депрессии в группе физической тренировки.

Показано, что при физических тренировках уменьшается уровень маркеров системного воспаления в крови больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Механизм такого изменения не совсем ясен, однако фактически можно говорить о противовоспалительном влиянии физических тренировок у больных ХОБЛ. Взаимосвязь между уровнем IL-6 и депрессией усугубляет влияние легочной реабилитации на системные проявления болезни.

В одном из недавних исследований, проведенном в Первом МГМУ им И.М.Сеченова Минздрава России С.И.Овчаренко и соавт., подробно изучалось расстройство личности у больных ХОБЛ [14]. Выявлено 3 основных типа реагирования на болезнь: аберрантная ипохондрия (гипохондогнозия), невротическая ипохондрия и депрессия. Особое место среди расстройств личности занимала аберрантная ипохондрия (51,9 %), невротическая ипохондрия (тревога за здоровье) составила 32,1 % случаев, а ДИ выявлены у 14 (8,9 %) пациентов. Без сомнения, более глубокое изучение расстройства личности у больных ХОБЛ дает более полное понимание процессов, происходящих при заболевании. В исследовании принимали участие пациенты только с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ; возможно, поэтому более выраженные ДИ в первую очередь связаны не с психологической патологией, а с системным проявлением заболевания, следовательно, при уменьшении проявлений болезни уменьшается и депрессивная симптоматика.

Заключение

ХОБЛ часто сопровождается ДИ, которые оказывают влияние на КЖ и лечение, а также могут быть связаны с более высоким уровнем смертности. В свою очередь маркеры системного воспаления являются одной из основных причин системных проявлений болезни. Однако методы легочной реабилитации могут влиять на системные проявления болезни, уменьшая уровень маркеров воспаления и ДИ.

При глубоком изучении расстройства личности у больных ХОБЛ получена полная картина психологических нарушений. Показано, что при исследовании ДИ вопросник CES-D может использоваться при скрининге. Для решения вопроса об оказании профессиональной помощи при тяжелых ДИ с использованием вопросника CES-D необходима консультация врача-психотерапевта.

Литература

1. Celli B.R., MacNee W., Agusti A.G. et al. 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.

2. American Thoracic Society / European respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1390–1413.
3. Mills T.L. Comorbid depressive symptomatology: isolating the effects of chronic medical conditions on self-reported depressive symptoms among community-dwelling older adults. *Soc. Sci. Med.* 2001; 53: 569–578.
4. Tze-Pin N., Mathew N., Wan-Cheng T. et al. Depressive Symptoms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (1): 60–67.
5. Jordan N., Lee T.A., Marcia V. Effect of depression care on outcomes in COPD patients with depression. *Chest.* 2009; 135 (3): 626–632.
6. Ng T.P., Niti M., Tan W.C. et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 60–67.
7. Polsky D., Doshi J.A., Marcus S. et al. Long-term risk for depressive symptoms after a medical diagnosis. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1260–1266.
8. Strollo H.C., Bon J.M., Tedrow J.R. et al. Systemic inflammation is thought to be an important mediator of comorbidities in COPD patients, but the relationship between inflammation and depression has not been explored. *Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: A.5702.
9. Peruzza S., Sergi G., Vianello A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in elderly subjects: impact on functional status and quality of life. *Respir. Med.* 2003; 97: 612–617.
10. Cinciripini P.M., Wetter D.W., Fouladi R.T., et al. The effects of depressed mood on smoking cessation: mediation by postcessation self-efficacy. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2003; 71: 292–301.
11. Freedland K.E., Carney R.M., Skala J.A. Depression and smoking in coronary heart disease. *Psychosom. Med.* 2005; 67: 42–46.
12. Simon G.E., Von Korff M., Lin E. Clinical and functional outcomes of depression treatment in patients with and without chronic medical illness. *Psychosom. Med.* 2003; 35: 271–279.
13. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество; 2012.
14. Овчаренко С.И., Галецкайте Я.К., Волець Б.А. и др. Типология расстройств личности и реагирования на заболевание при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2013; 2: 74–80.
- depressive symptoms among community-dwelling older adults. *Soc. Sci. Med.* 2001; 53: 569–578.
4. Tze-Pin N., Mathew N., Wan-Cheng T. et al. Depressive Symptoms and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (1): 60–67.
5. Jordan N., Lee T.A., Marcia V. Effect of depression care on outcomes in COPD patients with depression. *Chest.* 2009; 135 (3): 626–632.
6. Ng T.P., Niti M., Tan W.C. et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 60–67.
7. Polsky D., Doshi J.A., Marcus S. et al. Long-term risk for depressive symptoms after a medical diagnosis. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1260–1266.
8. Strollo H.C., Bon J.M., Tedrow J.R. et al. Systemic inflammation is thought to be an important mediator of comorbidities in COPD patients, but the relationship between inflammation and depression has not been explored. *Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: A.5702.
9. Peruzza S., Sergi G., Vianello A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in elderly subjects: impact on functional status and quality of life. *Respir. Med.* 2003; 97: 612–617.
10. Cinciripini P.M., Wetter D.W., Fouladi R.T., et al. The effects of depressed mood on smoking cessation: mediation by postcessation self-efficacy. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2003; 71: 292–301.
11. Freedland K.E., Carney R.M., Skala J.A. Depression and smoking in coronary heart disease. *Psychosom. Med.* 2005; 67: 42–46.
12. Simon G.E., Von Korff M., Lin E. Clinical and functional outcomes of depression treatment in patients with and without chronic medical illness. *Psychosom. Med.* 2003; 35: 271–279.
13. Belevskiy A.S., ed. Global Strategy for Diagnosis, Treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2011). Translated from English. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012 (in Russian).
14. Ovcharenko S.I., Galetskaite Ya.K., Volel' B.A. et al. Typology of personality disorders and response to the disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2013; 2: 74–80 (in Russian).

Received December 03, 2013

UDC 616.24-036.12-06:616.895.4

Поступила 03.12.13
УДК 616.24-036.12-06:616.895.4

References

1. Celli B.R., MacNee W., Agusti A.G. et al. 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.
2. American Thoracic Society / European respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1390–1413.
3. Mills T.L. Comorbid depressive symptomatology: isolating the effects of chronic medical conditions on self-reported

Информация об авторах

Мещерякова Наталья Николаевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории реабилитации и исследования качества жизни ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 965-09-27; e-mail: m_natalia1967@inbox.ru

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор кафедры ФДПО пульмонологии ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова" Минздрава России, зав. лабораторией реабилитации и исследования качества жизни ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Author information

Meshcheryakova Natal'ya Nikolaevna, PhD, Senior Researcher of Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (903) 744-24-63; e-mail: m_natalia1967@inbox.ru

Belevskiy Andrey Stanislavovich, MD, Professor of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Распространенность аллергических заболеваний и их факторов риска среди студентов медицинского вуза

Т.Н.Биличенко, А.Г.Чучалин, М.А.Тубекова, И.Л.Яхутлова, Н.А.Вознесенский, Г.Э.Хаптхаева

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

Резюме

С целью изучения распространенности аллергических заболеваний (АЗ) проведено обследование студентов ($n = 231$: 62 мужчины и 169 женщин) IV–V курсов медицинского вуза (средний отклик — 82,2 %), в которое было включено самостоятельное заполнение стандартной международной анкеты *Global Allergy and Asthma European Network* (GALEN), антропометрическое и инструментальные методы исследования. У обследованных выявлена высокая распространенность факторов риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний: активное курение — 27,7 %, курение отца — 37,7 %, курение матери — 15,4 %, ожирение — 8,8 %, избыточная МТ — 15,2 %. Аллергические реакции на продукты питания указаны у 54,5 % респондентов, неблагоприятные жилищные условия — 27,7 %, острые респираторные заболевания чаще 2 раз в год — 35,9 %. Частота АЗ у родственников 1-й линии родства составляла 26,0 % и была выше у женщин (29,0 %), чем у мужчин (17,7 %). Распространенность хронических болезней органов дыхания у молодых людей составила: хронический бронхит — 13,0 %, бронхиальная астма — 4,3 %, аллергический ринит с конъюнктивитом — 23,4 %, синусит — 9,5 %, экзема и кожная аллергия — 16,9 %. Отмечена необходимость проведения лечебных и профилактических мероприятий среди молодых людей по коррекции и снижению уровня ФР и восстановлению выявленных нарушений.

Ключевые слова: аллергические заболевания, факторы риска, молодые люди.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-68-76

Prevalence of allergic disease and risk factors in medical students

T.N.Bilichenko, A.G.Chuchalin, M.A.Tubekova, I.L.Yakhutlova, N.A.Voznesenskiy, G.E.Khaptkhaeva

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 estimate prevalence of allergic disease in young adults. *Materials and methods.* The study involved 231 medical students in their fourth or fifth year aged 20 to 38 years: 62 males and 169 females (the response rate was 82.2 %). To study prevalence of allergic disease, we used the standard international questionnaire GALEN with additional questions about risk factors, anthropometric data and functional tests. The data were analyzed using statistical software packages Statistica 7 and Epiinfo (WHO, version 5). *Results.* Prevalence of risk factors in young adults was as high as 27.7 % for smoking, 37.7 % for father's smoking, 15.4 % for mother's smoking, 8.8 % for obesity, and 15.2 % for overweight. A half of responders (54.5 %) experienced food allergy, 27.7 % had poor living conditions, and 35.9 % had acute respiratory infections (two or more episodes per year). Wheezing during the previous 12 months was reported in 22.6 % of males and 22.6 % of females. Bronchial asthma confirmed was diagnosed in 4.9 % and 4.1 %, respectively. Symptoms of allergic rhinitis were reported more often by females (45.0 % vs 25.8 % in males; $p = 0.029$), rhinitis during last 12 months was in 40.2 % and 16.1 %, respectively ($p = 0.045$), rhinitis and conjunctivitis were in 27.8 % and 11.3 %, respectively ($p = 0.009$). Frequency of chronic sinusitis symptoms was not related to gender; nasal congestion longer than 12 weeks was reported by 12.9 % of males and 13.7 % of females, facial pain was noted by 4.8 % and 6.0 %, respectively; running nose was noted by 11.3 % and 21.4 %, respectively; impaired smelling was reported in 9.7 % and 4.2 %, respectively. Diagnosis of sinusitis was confirmed in 11.3 % of males and 8.9 % of females. Itchy rash whenever was reported by 14.5 % of males and 22.5 % of females, including this during the previous 12 months by 9.7 % and 17.2 %, respectively. Eczema was diagnosed in 12.9 % and 18.4 %, respectively. *Conclusion:* The results showed a high prevalence of allergic diseases in medical students especially in females. These results require further research to develop preventive measures.

Key words: allergic disease, risk factors, young adults.

Постепенное увеличение распространенности аллергических заболеваний (АЗ) в экономически развитых странах является одной из ведущих проблем XXI века. Это может быть связано с загрязнением атмосферы и воздуха жилых помещений агрессивными мелкодисперсными аэрозолями [1], в которых содержатся частицы размерами $< 2,5$ мкр (PM 2,5), химическими веществами (формальдегид, табачный дым и др.), в т. ч. на рабочем месте [2]. Важным фактором риска (ФР) АЗ является поступление в организм с пищей веществ, обладающих свойствами аллергенов (консерванты, усилители вкуса) [3]. Наиболее часто встречается аллергия на казеиновую фракцию коровьего молока, яйца, шоколад, рыбу, томаты, бананы [4]. Негативное влияние

оказывает и широкое применение лекарственных препаратов, например β -лактамов антибактериальных препаратов [5]. По данным последних исследований, при избыточной массе тела (МТ) и ожирении увеличивается риск АЗ (особенно у женщин) [6–9].

Число больных АЗ увеличивается с каждым годом, в связи с этим ранняя диагностика и профилактика этих болезней у лиц молодого возраста приобретают особую значимость. Однако эпидемиологических исследований среди людей этой возрастной группы насчитывается немного, а среди студентов медицинского вуза таковых — единицы.

Целью данного исследования было изучение распространенности АЗ и ФР среди молодых лю-

дей — студентов медицинского вуза для определения возможных направлений профилактики.

Материалы и методы

Среди студентов IV–V курсов медицинского вуза проводилось исследование сплошным методом. Исследование, в которое были включены результаты антропометрических, инструментальных и функциональных методов исследования, заключалось в самостоятельном заполнении стандартной международной анкеты *Global Allergy and Asthma European Network* (GALEN). Были обследованы студенты 13 групп ($n = 231$: 62 мужчины и 169 женщин; средний возраст — $23,1 \pm 3,4$ года: мужчин — $22,5 \pm 2,7$; женщин — $23,3 \pm 3,6$ года). Средний отклик на обследование достигал 82,2 %.

В стандартную анкету GALEN для изучения АЗ [10] были включены вопросы о симптомах бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита (АР), синусита, аллергического дерматита и экземы, а также о лечении БА и АР. Распространенность ФР изучалась на основании стандартного вопросника Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о привычке курения и оригинальных вопросников для оценки: наследственных заболеваний по 1-й линии родства, жилищных условий (наличие в квартире животных, газовой плиты), аллергии на продукты питания, частоты острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у молодых людей [11].

Среди курильщиков выделялись: регулярно курящие (РК; выкуривание ≥ 1 сигареты ежедневно в течение ≥ 12 мес.); курящие в последний 1 мес.; курившие в прошлом и прекратившие курение в течение > 12 мес. до обследования; никогда не курившие (НК: мужчины — НКМ; женщины — НКЖ).

У молодых людей ($n = 205$) проводилось антропометрическое исследование: рост измерялся с точностью до 0,5 см, размах рук максимальный (PP_{max}) и минимальный (PP_{min}) — с точностью до 0,5 см, МТ — с точностью до 0,1 кг, окружность бедер (ОБ) и окружность талии (ОТ) — также с точностью до 0,5 см. Рассчитывался индекс МТ (ИМТ, $кг / м^2$). Для диагностики абдоминального ожирения ис-

пользовался показатель отношения ОТ / ОБ. Коэффициент ОТ / ОБ у мужчин — $> 1,0$ и у женщин — $> 0,85$ считался признаком накопления жировой ткани в абдоминальной области. Тип ожирения и его выраженность определялись по показателю ОТ. Отрезной точкой считались: ОТ > 80 см у женщин и > 94 см — у мужчин (ВОЗ, 2004).

Функциональное состояние дыхательных путей оценивалось методом пикфлоуметрии с помощью прибора *MicroPeak* (*Micro Medical*, Великобритания), пиковая скорость выдоха (ПСВ, л / мин) сравнивалась с должным значением; рассчитывался относительный показатель (ПСВ_д, %). ПСВ_{max} определялась через 20 мин после ингаляции 200 мкг вентолина. Исследование оксида азота выдыхаемого воздуха проводилось в назальной ($NO_{наз.}$) и выдыхаемой ($NO_{выд.}$) фракциях при помощи прибора *Logan Research 2004* (Великобритания) и выражалось в ppb.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета статистических программ *Statistica 7*. Показатель отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) при сравнении 2 групп определялся с использованием статистической программы *Epinfo.5*. Достоверными считались отличия $p < 0,05$ по показателю Мендел-Хенсзель χ^2 .

Результаты и обсуждение

Средний уровень демографических и антропометрических показателей обследованных представлен в табл. 1.

Среди мужчин отмечены показатели среднего уровня роста ниже допустимого, рассчитанного по показателю PP_{min} ; у женщин отклонений от нормы не выявлено. Как у мужчин, так и у женщин отмечались значительные колебания между максимальными и минимальными показателями МТ (табл. 2).

ИМТ < 18 $кг / м^2$ отмечен у 9,5 % женщин и 1,8 % мужчин (ОШ = 5,73; 95%-ный ДИ — 3,35–9,89; $p < 0,001$) (см. табл. 2, рисунок). Нормальный диапазон ИМТ отмечен у мужчин и женщин с одинаковой частотой (68,4 и 68,7 % соответственно); избыточная МТ (ИМТ = 25,0–29,9 $кг / м^2$) — у 15,8 % мужчин

Таблица 1
Антропометрические показатели у студентов
Table 1
Average anthropometric parameters of students

Показатель	Мужчины, $n = 58$				Женщины, $n = 147$			
	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>max</i>	<i>min</i>	<i>M</i>	<i>m</i>	<i>max</i>	<i>min</i>
Рост, м	1,8	0,1	1,8	1,6	1,6	0,1	1,8	1,5
МТ, кг	76,9	16,2	119,3	48,4	61,4	12,7	104,1	38,2
PP_{max} , см	1,9	0,1	2,1	1,6	1,7	0,1	2,0	1,5
PP_{min} , см	1,7	0,1	1,9	1,5	1,6	0,1	1,7	1,3
ОТ, см	84,6	12,7	121,0	64,0	75,8	11,0	117,0	58,0
ОБ, см	99,7	8,9	122,0	80,0	98,5	9,5	125,0	60,0
Индекс ОТ / ОБ	0,8	0,1	1,0	0,7	0,8	0,1	1,0	0,6

Примечание: *M* — среднее арифметическое; *m* — отклонение значения от среднего.

Таблица 2
Показатели МТ у мужчин и женщин, n (%)
Table 2
Body weight in males and females, n (%)

Показатель МТ	Мужчины, n = 58	Женщины, n = 147	Всего, n = 205	p
ИМТ, кг / м ² :				
< 18,5	1 (1,8)	14 (9,5)	15 (7,4)	< 0,001
18,5–24,9	39 (68,4)	101 (68,7)	140 (68,6)	> 0,05
25,0–29,9	9 (15,8)	22 (15,0)	31 (15,2)	> 0,05
≥ 30	8 (14,0)	10 (6,8)	18 (8,8)	< 0,001
ОТ > 94 (муж.), > 80 (жен.)	9 (15,8)	33 (22,4)	42 (20,6)	< 0,001
ОТ / ОБ > 1 (муж.), > 0,85 (жен.)	1 (1,8)	10 (6,8)	11 (5,4)	< 0,001
ОТ > 94 (муж.), > 80 (жен.) + ИМТ ≥ 25 кг / м ²	9 (15,8)	29 (19,7)	38 (18,6)	< 0,022

Примечание: p – достоверность отличий показателей у мужчин и женщин.
Note: p – indicates statistical difference between males and females.

и 15,0 % женщин; ожирение (ИМТ ≥ 30 кг / м²) – у 14,0 % мужчин и 6,8 % женщин (ОШ = 2,23; 95%-ный ДИ – 1,63–3,06; p < 0,001). Показатели ОТ > 80 см выявлены у 22,4 % женщин и > 94 см – у 15,8 % мужчин (ОШ = 1,54; 95%-ный ДИ – 1,22–1,94; p < 0,001). По коэффициенту ОТ / ОБ абдоминальный тип ожирения установлен у 6,8 % девушек и 1,8 % юношей (ОШ = 3,98; 95%-ный ДИ – 2,29–6,99; p < 0,001). Сочетание показателей ИМТ ≥ 25 кг / м² и / или признака абдоминального типа ожирения ОТ / ОБ выявлено у 15,8 % мужчин и 19,7 % женщин (ОШ = 1,31; 95%-ный ДИ – 1,03–1,66; p = 0,022).

Таким образом, у 24,0 % обследованных отмечены избыточная МТ и ожирение, что является ФР развития АЗ а также болезней системы кровообращения и указывает на несбалансированное питание. Ожирение чаще встречалось у мужчин, абдоминальный его тип – у женщин.

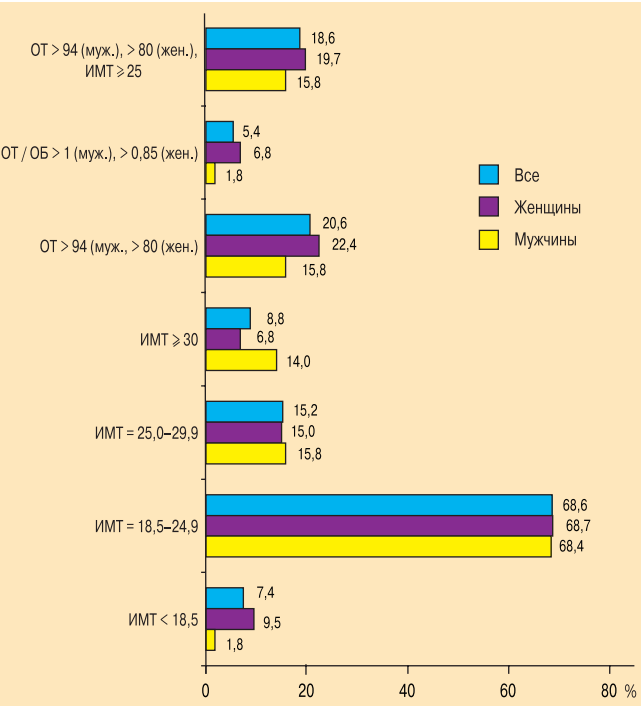


Рисунок. Распространенность избыточной МТ у молодых людей, %
Figure. Overweight prevalence in students, %

При опросе студентов на наличие ФР развития АЗ показано, что среди родственников 1-й линии родства АЗ имелись у 26,0 % молодых людей: 17,7 % мужчин и 29,0 % женщин – в 1,6 раза чаще (ОШ = 1,64; 95%-ный ДИ – 1,39–1,93; p < 0,001) (табл. 3).

ОРВИ чаще 2 раз в год болели 29,0 % респондентов; девушки чаще, чем юноши (42,6 и 17,7 % соответственно) (ОШ = 2,41; 95%-ный ДИ – 2,07–2,80; p < 0,001).

Наличие животных в квартире отмечалось у 56,3 % студентов, одинаково часто как у мужчин (62,9 %), так и у женщин (53,8 %).

Пассивное курение в связи с курением отца было отмечено у 32,3 % юношей и 39,1 % девушек; матери – у 16,1 % юношей и 18,3 % девушек. Таким образом, дополнительную экспозицию табачного дыма молодые люди получали за счет пассивного курения в семье: отцов – 37,2 % и матерей – 17,7 % (ОШ = 2,75; 95%-ный ДИ – 2,23–3,41; p < 0,001).

В домах, построенных до 1961 г., проживали 79,9 % девушек и 75,8 % юношей, т. е. 78,8 % обследованных; в многоквартирных квартирах – 27,8 % девушек и 27,4 % юношей. Газовая плита на кухне была у 54,8 % юношей и 52,1 % девушек.

Аллергические реакции на продукты питания установлены у 54,5 % обследованных молодых людей. Чаще они встречались у женщин, чем у мужчин: 57,4 и 46,8 % соответственно (ОШ = 1,53; 95%-ный ДИ – 1,28–1,83; p < 0,001).

При изучении привычки курения студентов показано, что пробовали курить 74,0 % обследованных молодых людей: 82,3 % мужчин и 71,0 % женщин (ОШ = 1,90; 95%-ный ДИ – 1,53–2,36; p < 0,001). Регулярно курили в течение ≥ 12 мес. 40,3 % мужчин и 33,7 % женщин (ОШ = 1,33; 95%-ный ДИ – 1,10–1,60; p = 0,002). Курили в течение 1 последнего месяца 32,3 % мужчин и 26,0 % женщин (ОШ = 1,36; 95%-ный ДИ – 1,11–1,66; p = 0,002).

РК последний 1 мес. были 12,9 % мужчин и 5,9 % женщин с ИМТ > 25 кг / м² (ОШ = 2,36; 95%-ный ДИ – 1,69–3,30; p < 0,001). Интенсивность курения у мужчин в среднем достигала 11,8 ± 6,1 сигареты в день, у женщин – 7,0 ± 4,4. Минимальный возраст начала курения у респондентов составлял 10 лет, но

Таблица 3
Распространенность ФР развития АЗ у молодых людей, n (%)
Table 3
Prevalence of risk factors for allergic disease in students, n (%)

ФР	Мужчины, n = 62	Женщины, n = 169	Всего, n = 231	p
Наследственная отягощенность по 1-й линии родства	11 (17,7)	49 (29,0)	60 (26,0)	< 0,001
ОРВИ чаще 2 раз в год	11 (17,7)	72 (42,6)	83 (35,9)	0,001
Животные в квартире	39 (62,9)	91 (53,8)	130 (56,3)	> 0,05
Пассивное курение:				
отец	20 (32,3)	66 (39,1)	86 (37,2)	> 0,05
мать	10 (16,1)	26 (18,4)	36 (15,6)	> 0,05
Плита газовая в квартире	34 (54,8)	88 (52,1)	122 (52,8)	> 0,05
Проживание в доме постройки до 1961 г.	47 (75,8)	135 (79,9)	182 (78,8)	> 0,05
Проживание в многоквартирной квартире	17 (27,4)	47 (27,8)	64 (27,7)	> 0,05
Аллергия на продукты питания	29 (46,8)	97 (57,4)	126 (54,5)	< 0,001
Пробовали курить когда-либо	51 (82,3)	120 (71,0)	171 (74,0)	< 0,001
Курение в последние:				
• 12 мес.	25 (40,3)	57 (33,7)	82 (35,5)	0,002
• 1 мес.	20 (32,3)	44 (26,0)	64 (27,7)	0,002
• 12 мес. + ИМТ ≥ 25 кг / м ²	10 (16,1)	11 (6,5)	21 (9,1)	< 0,001
• 1 мес. + ИМТ ≥ 25 кг / м ²	8 (12,9)	10 (5,9)	18 (7,8)	< 0,001

Примечание: p – достоверность различий показателей в подгруппах (муж. / жен.).

Note: p – indicates statistical difference between subgroups (males and females).

наиболее часто как мужчины, так и женщины начали курение в возрасте 14–18 лет.

При анализе распространенности респираторных симптомов в течение последних 12 мес. у 22,5 %

молодых людей (22,6 % юношей и 22,5 % девушек), т. е. у каждого 5-го обследованного, выявлены хрипы или свисты в груди (табл. 4).

Таблица 4
Симптомы АЗ у молодых людей
Table 4
Symptoms of allergic disease in students

Симптом	Мужчины, n = 62	Женщины, n = 169	Все обследованные, n = 231	p
Хрипы последние 12 мес.	14 (22,6)	38 (22,5)	52 (22,5)	> 0,05
Удушье при хрипах	0	7 (4,1)	7 (3,0)	> 0,05
Хрипы без простуды	4 (6,5)	12 (7,1)	16 (6,9)	> 0,05
Затруднение дыхания утром	0	9 (5,3)	9 (3,9)	> 0,05
Приступы одышки	0	0	0	> 0,05
Приступы кашля	9 (14,5)	43 (25,4)	52 (22,5)	< 0,001
Мокрота 3 мес.	7 (11,3)	23 (13,6)	30 (13,0)	> 0,05
Подтвержденная БА	3 (4,8)	7 (4,1)	10 (4,3)	> 0,05
Ринит:				
• когда-либо	18 (29,0)	76 (45,0)	94 (40,7)	< 0,001
• последние 12 мес.	16 (25,8)	68 (40,2)	84 (36,4)	< 0,001
• 4 дня в неделю	10 (16,1)	30 (17,8)	40 (17,3)	> 0,05
• 4 нед.	4 (6,5)	9 (5,3)	13 (5,6)	> 0,05
• с конъюнктивитом	7 (11,3)	47 (27,8)	54 (23,4)	< 0,001
Прием топических стероидов	0	2 (1,2)	2 (0,9)	> 0,05
Заложенность носа 12 нед.	8 (12,9)	23 (13,6)	31 (13,4)	> 0,05
Боль в придаточных пазухах 12 нед.	3 (4,8)	10 (5,9)	13 (5,6)	> 0,05
Слизь из носа 12 нед.	7 (11,3)	36 (21,3)	43 (18,6)	< 0,001
Снижение обоняния 12 нед.	6 (9,7)	7 (4,1)	13 (5,6)	< 0,001
Хронический синусит	7 (11,3)	15 (8,9)	22 (9,5)	> 0,05
Сыпь:				
• на коже когда-либо	9 (14,5)	38 (22,5)	47 (20,3)	< 0,001
• на коже в последние 12 мес.	6 (9,7)	29 (17,2)	35 (15,2)	< 0,001
• на руках	1 (1,6)	14 (8,3)	15 (6,5)	< 0,001
Экзема или кожная аллергия	8 (12,9)	31 (18,3)	39 (16,9)	< 0,001

Примечание: p – достоверность различий (муж. / жен.).

Note: p – indicates statistical difference between males and females.

Удушье при хрипах в груди отмечены только у девушек (4,1 %), у юношей этих симптомов не установлено. Хрипы в груди без простуды или инфекции отмечены у 6,9 % респондентов (6,5 % мужчин и 7,1 % женщин). Пробуждение по причине затрудненного дыхания указано только у женщин (5,3 % случаев). Из-за кашля в течение последних 12 мес. просыпались 22,5 % респондентов, чаще женщины (25,4 %), чем мужчины (14,5 %) (ОШ = 2,01; 95%-ный ДИ – 1,59–2,53; $p < 0,001$).

Отделение мокроты в течение 3 мес. большую часть дней ежегодно отмечено у 13,0 % молодых людей (11,3 % мужчин и 13,6 % женщин). Таким образом, у каждого 10-го респондента имелись симптомы хронического бронхита.

Распространенность БА, подтвержденной врачом, составила 4,9 % у мужчин и 4,1 % – у женщин. У основной части молодых людей с БА 1-й приступ развился в возрасте до 5 лет (60 % случаев: 66,7 % мужчин и 57,1 % женщин). Среди больных БА ($n = 10$) у 8 (80 %; 3 юношей и 5 девушек) заболевание началось в возрасте до 12 лет и только у 2 женщин – в 20–35 лет.

Приступы БА сохранялись в течение последних 12 мес. у 1 (14,3 %) девушки, у которой проводилась ингаляционная терапия глюкокортикостероидами (ГКС); остальные ($n = 9$) профилактическое лечение не получали. Лечение в стационаре по поводу БА было указано только у 66,7 % юношей.

Симптомы АР в виде чихания, насморка, заложенности носа без простуды или инфекции когда-либо установились у 40,7 % опрошенных: 45 % женщин и 29 % мужчин (ОШ = 2,0; 95%-ный ДИ – 1,66–2,42; $p < 0,001$). Последние 12 мес. эти симптомы отмечались у 36,4 % всех обследованных, чаще у женщин (40,2 %), чем у мужчин (25,8 %) (ОШ = 1,93; 95%-ный ДИ – 1,59–2,35; $p < 0,001$). Симптомы АР ≥ 4 дней в неделю отмечались у 36,4 % респондентов (16,1 % мужчин и 17,8 % женщин). На постоянные симптомы АР > 4 нед. указано у 6,5 % мужчин и 5,3 % женщин. Сочетание АР с конъюнктивитом отмечено

у 23,4 % молодых людей (27,8 % женщин и 11,3 % мужчин) (ОШ = 3,02; 95%-ный ДИ – 2,36–3,87; $p < 0,001$). Лечение топическими ГКС интраназально получали только женщины (1,2 %).

Распространенность симптомов синусита в виде заложенности носа > 12 нед. в течение последних 12 мес. составила 13,4 % (12,9 % мужчин и 13,6 % женщин). На симптомы боли и давления в области придаточных пазух носа указано у 5,6 % респондентов (5,9 % женщин и 4,8 % мужчин). Выделение бесцветной слизи из носа и глотки > 12 нед. отмечено у 18,6 % обследованных (21,3 % женщин и 11,3 % мужчин) (ОШ = 2,12; 95%-ный ДИ – 1,65–2,74; $p < 0,001$). Снижение или отсутствие обоняния установлено у 5,6 % студентов (9,7 % мужчин и 4,1 % женщин) (ОШ = 2,51; 95%-ный ДИ – 1,70–3,73; $p < 0,001$).

Диагноз хронический синусит, подтвержденный врачом, установлен у 9,5 % опрошенных (11,3 % мужчин и 8,9 % женщин).

Зудящая сыпь на коже, возникающая и исчезающая в течение 6 мес., когда-либо беспокоила 20,3 % обследованных (22,5 % женщин и 14,5 % мужчин) (ОШ = 1,71; 95%-ный ДИ – 1,35–2,17; $p < 0,001$). В течение последних 12 мес. сыпь на коже отмечалась у 15,2 % молодых людей (17,2 % женщин и 9,7 % мужчин) (ОШ = 1,93; 95%-ный ДИ – 1,47–2,55; $p < 0,001$). Сыпь только на кистях рук локализовалась у 6,5 % опрошенных (8,3 % женщин и 1,6 % мужчин) (ОШ = 5,15; 95%-ный ДИ – 3,15–9,96; $p < 0,001$). Наличие экземы (или кожной аллергии) было подтверждено врачом у 16,9 % молодых людей (18,3 % женщин и 12,9 % мужчин) (ОШ = 1,51; 95%-ный ДИ – 1,18–1,95; $p < 0,001$).

Показана высокая распространенность АЗ среди молодых людей. При этом приступообразный кашель, симптомы АР и аллергического дерматита чаще выявлялись у женщин по сравнению с мужчинами.

По данным инструментальных исследований, средние уровни показателей ПСВ и ПСВ_{max} после

Таблица 5
Данные инструментального обследования
Table 5
Exhaled NO and peak expiratory flow rate in students

Группа	Подгруппа	NO _{выд.} , ppb	NO _{наз.} , ppb	ПСВ, л / мин	ПСВ _{д.} , л / мин	ПСВ, % додж.	ПСВ _{max} , л / мин	ПСВ _{max} , % прироста, л / мин
Пол	Муж., $n = 58$	13,5 ± 6,3	652,7 ± 228,2	616,3 ± 101,9	603,3 ± 18,4	101,3 ± 15,7	627,7 ± 113,0	4,1 ± 7,6
	Жен., $n = 147$	14,0 ± 9,7	657,3 ± 251,2	419,5 ± 63,5	488,0 ± 14,9	85,8 ± 13,1***	419,8 ± 62,4	3,3 ± 6,6
АР	Нет, $n = 120$	12,3 ± 5,7	630,3 ± 239,9	497,2 ± 123,5	527,8 ± 57,4	92,5 ± 15,2	512,5 ± 130,7	2,5 ± 5,3
	Есть, $n = 85$	15,9 ± 11,8**	694,9 ± 250,0	444,0 ± 99,5	510,2 ± 47,9	86,9 ± 15,4**	445,7 ± 110,0	5,2 ± 8,5*
Хрипы в груди	Нет, $n = 161$	13,5 ± 8,7	652,8 ± 240,0	477,5 ± 119,1	519,8 ± 54,5	90,8 ± 15,7	489,2 ± 128,2	3,7 ± 6,0
	Есть, $n = 44$	15,1 ± 9,6	667,7 ± 262,8	469,5 ± 111,7	523,5 ± 54,8	88,2 ± 14,8	472,2 ± 122,4	3,1 ± 9,3
Приступы удушья	Нет, $n = 200$	13,6 ± 8,4	654,3 ± 238,9	477,2 ± 117,7	521,5 ± 54,8	90,4 ± 15,5	485,1 ± 127,1	3,5 ± 6,8
	Есть, $n = 5$	29,6 ± 21,3**	753,7 ± 545,4	402,5 ± 68,5	484,0 ± 13,7	83,4 ± 15,3	490,0 ± 122,4	14,0 ± 9,3*
Мокрота 3 мес. в году	Нет, $n = 182$	13,6 ± 8,9	640,9 ± 232,4	474,9 ± 116,4	520,5 ± 54,2	90,3 ± 15,6	487,7 ± 128,8	3,4 ± 6,3
	Есть, $n = 23$	15,5 ± 8,7	759,2 ± 300,5*	481,8 ± 126,3	521,4 ± 57,6	89,9 ± 15,6	461,0 ± 103,7	4,8 ± 11,5

Примечание: достоверность различий показателей в подгруппах: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note: p – indicates statistical difference between subgroups; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 6
Распространенность респираторных симптомов у молодых людей в зависимости от курения
Table 6
Prevalence of respiratory symptoms in students in relation to smoking

Респираторные симптомы	Мужчины, n = 62		Женщины, n = 169	
	РК, n = 25	НКМ, n = 37	РК, n = 57	НКЖ, n = 112
Хрипы 12 мес.	9 (36,0)***	5 (13,5)	17 (29,8)***	21 (18,8)
Хрипы без простуды	2 (8,0)*	2 (5,4)	7 (12,3)***	5 (4,5)
Приступы кашля	4 (16,0)	5 (13,5)	25 (43,9)***	18 (16,1)
Мокрота 3 мес.	5 (20,0)***	2 (5,4)	10 (17,5)***	13 (11,6)
Подтвержденная БА	2 (8,0)***	1 (2,7)	3 (5,3)	4 (3,6)
Ринит:				
• когда-либо	10 (40,0)***	8 (21,6)	26 (45,6)	50 (44,6)
• 12 мес.	9 (36,0)***	7 (18,9)	21 (36,8)	47 (42,0)*
• > 4 дней	6 (24,0)***	4 (10,8)	10 (17,5)	20 (17,9)
• > 4 нед.	4 (16,0)	0	4 (7,0)*	5 (4,5)
Конъюнктивит	4 (16,0)***	3 (8,1)	15 (26,3)	32 (28,6)
Заложенность носа 12 нед.	1 (4,0)	7 (18,9)***	4 (7,0)	19 (17,0)***
Боль в придаточных пазухах 12 нед.	1 (4,0)	2 (5,4)	5 (8,8)***	5 (4,5)
Насморк 12 нед.	2 (8,0)	5 (13,5)***	12 (21,1)	24 (21,4)
Нарушение обоняния 12 нед.	2 (8,0)	4 (10,8)*	2 (3,5)	5 (4,5)
Подтвержденный синусит	2 (8,0)	5 (13,5)***	9 (15,8)***	6 (5,4)

Примечание: p – достоверность различий показателей в подгруппах; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.
Note: p – indicates statistical difference between subgroups; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

приема 200 мкг вентолина, выдыхаемой и назальной фракций оксида азота ($NO_{\text{выд.}}$ и $NO_{\text{наз.}}$ соответственно) у мужчин и женщин отмечены в пределах нормальных значений. Показатель $PCSV_d$ у женщин был ниже, чем у мужчин (табл. 5).

У молодых людей с симптомами АР отмечался достоверно более высокий средний уровень $NO_{\text{выд.}}$ и более низкий средний показатель $PCSV$ (% $_{\text{долж.}}$) по сравнению с обследованными без таковых симптомов. Это может быть расценено как признак воспаления в нижних отделах дыхательных путей у этой группы пациентов.

Наличие хрипов в груди не оказывало влияния на средние уровни изучаемых показателей. У респондентов с приступами затруднения дыхания показатели $NO_{\text{выд.}}$ и прирост $PCSV_{\text{max}}$ после приема 200 мкг вентолина были достоверно выше по сравнению с другими молодыми людьми, что подтверждает наличие у них повышения бронхиальной реактивности.

У указавших на откашливание мокроты 3 мес. в году показатель $NO_{\text{наз.}}$ был достоверно выше по сравнению с другими молодыми людьми, что может косвенно подтверждать наличие воспалительного процесса в верхних дыхательных путях; прочие показатели не различались.

Проведен анализ связи выявленных респираторных симптомов (РС) с привычкой курения у молодых людей (табл. 6). При сравнении распространенности РС у РК и НКМ выявлена более высокая частота РС у курильщиков. Хрипы в груди последние 12 мес. у РК встречались в 2 раза чаще, чем у НК: 36,0 и 13,5 % соответственно (ОШ = 2,75; 95%-ный ДИ – 2,23–3,41; $p < 0,001$). Наличие хрипов без простуды у мужчин также зависело от курения: среди РК – 8,0 %, среди НКМ – 5,4 % (ОШ = 1,52;

95%-ный ДИ – 1,05–2,21; $p = 0,02$). Не отмечено связи приступов кашля с курением, они встречались у 16,0 % РК и 13,5 % НКМ. Отделение мокроты в 4 раза чаще (20,0 %) беспокоило РК, чем НКМ (5,4 %) (ОШ = 4,38; 95%-ный ДИ – 3,16–6,08; $p < 0,001$). БА, подтвержденная врачом, отмечалась у 8,0 % РК и 2,7 % НКМ (ОШ = 3,13; 95%-ный ДИ – 1,97–5,02; $p < 0,001$).

Среди РК хрипы в груди последние 12 мес. встречались чаще у женщин (29,8 % случаев), чем среди НК (18,8 % случаев) (ОШ = 1,83; 95%-ный ДИ – 1,48–2,27; $p < 0,001$). Хрипы без простуды отмечались у РК женщин чаще, чем у НКЖ: 12,3 и 4,5 % случаев соответственно (ОШ = 2,98; 95%-ный ДИ – 2,06–4,31; $p < 0,001$). Приступы кашля беспокоили чаще РК, чем НКЖ: 43,9 и 16,1 % соответственно (ОШ = 4,08; 95%-ный ДИ – 3,29–5,06; $p < 0,001$). Отделение мокроты установлено у 17,5 % РК и 11,6 % НКЖ (ОШ = 1,62; 95%-ный ДИ – 1,25–2,10; $p < 0,001$). подтвержденная врачом БА отмечалась у 5,3 % РК и 3,6 % НКЖ.

При анализе распространенности ринита среди мужчин установлена прямая его связь с курением. Симптомы ринита когда-либо беспокоили 40,0 % РК и 21,6 % НКМ (ОШ = 2,42; 95%-ный ДИ – 1,98–2,96; $p < 0,001$). Симптомы ринита последние 12 мес. также отмечались чаще у РК, чем у НКМ: 36,0 и 18,9 % соответственно (ОШ = 2,41; 95%-ный ДИ – 1,96–2,98; $p < 0,001$). Ринит > 4 дней в неделю отмечен у 24,0 % РК и 10,8 % НК (ОШ = 2,61; 95%-ный ДИ – 2,02–3,36; $p < 0,001$), а в течение 4 нед. – у 16,0 % РК, однако таковой отсутствовал у НКМ. Симптомы ринита в сочетании с конъюнктивитом установлен у 16,0 % РК и 8,1 % НКМ (ОШ = 2,16; 95%-ный ДИ – 1,61–2,90; $p < 0,001$).

Среди женщин симптомы ринита когда-либо беспокоили 45,6 % РК и 44,6 % НК. В отличие от мужчин, ринит в последние 12 мес. беспокоил чаще НКЖ, чем РК: 42,0 и 36,8 % соответственно (ОШ = 1,24; 95%-ный ДИ – 1,03–1,49; $p = 0,017$). Ринит ≥ 4 дней в течение 1 нед. отмечался у 17,5 % РК и 17,9 % НКЖ; ринит в течение ≥ 4 нед. – у 7,0 % РК и 4,5 % НКЖ (ОШ = 1,6; 95%-ный ДИ – 1,07–2,39; $p = 0,016$); ринит в сочетании с конъюнктивитом – у 26,3 % РК и 28,6 % НКЖ.

У симптомов синусита у мужчин отсутствовала связь с курением. Так, у мужчин заложенность носа в течение 12 нед. за последние 12 мес. отмечались у 18,9 % НК и только у 4,0 % РК мужчин (ОШ = 5,59; 95%-ный ДИ – 3,88–8,10; $p < 0,001$); боль в области придаточных пазух носа – у 4,0 % НК и 4,0 % РК мужчин, насморк и слизь в носоглотке – у 13,5 % НК и 8,0 % РК (ОШ = 1,79; 95%-ный ДИ – 1,33–2,43; $p < 0,001$), нарушение обоняния – у 10,8 % НК и 8,0 % РК (ОШ = 1,39; 95%-ный ДИ – 1,02–1,91; $p = 0,032$); синусит – у 13,5 % НК и 8,0 % РК мужчин (ОШ = 1,79; 95%-ный ДИ – 1,33–2,43; $p < 0,001$).

У женщин установлена аналогичная зависимость: в течение 12 нед. за последние 12 мес. заложенность носа отмечалась у 17,0 % НК и 7,0 % РК (ОШ = 2,72; 95%-ный ДИ – 2,01–3,69; $p < 0,001$); боль в области придаточных пазух носа – у 8,3 % РК и 4,5 % НК (ОШ = 1,92; 95%-ный ДИ – 1,30–2,84; $p < 0,001$), насморк и слизь в глотке – у 21,4 % РК и 21,1 % НК, нарушение обоняния – у 3,5 % РК и 4,5 % НК; диагноз синусита установлен у 15,8 % НК и 5,4 % РК женщин (ОШ = 3,29; 95%-ный ДИ – 2,35–4,60; $p < 0,001$).

Таким образом, курение оказывало выраженное негативное действие на органы дыхания молодых людей. Это проявлялось хрипами в груди без простуды

и отделения мокроты, а у женщин – приступообразным кашлем. При симптомах АР и ринита с конъюнктивитом у мужчин также отмечена связь с курением. Симптомы АР за последние 12 мес. чаще отмечались у НКЖ, но продолжительностью > 4 нед. – у РК. Заложенность носа в течение 12 нед. как у мужчин, так и у женщин чаще выявлялась у НК, что может указывать на наличие других значимых ФР этих симптомов.

Отягощенная по АЗ наследственность является важным ФР этой группы болезней, частота которого была выше у женщин. При сравнении частоты симптомов АЗ в зависимости от наличия этого ФР установлено наличие прямой зависимости между симптомами АР и отягощенной по АЗ наследственностью (табл. 7).

При анализе данных обследования молодых людей сделано заключение о высокой распространенности АЗ и ФР (курение активное и пассивное; повышенный ИМТ – особенно у мужчин; проживание в старых жилых помещениях; аллергические реакции на продукты питания, наследственная отягощенность по АЗ).

Установлено, что распространенность курения была выше среди мужчин по сравнению с женщинами, что оказывает выраженное негативное действие на органы дыхания в виде симптомов хронического бронхита, воспаления и периодических хрипов в груди в виде нарушения бронхиальной проходимости.

Отмечена также связь симптомов АР у мужчин и женщин с курением и отягощенной наследственностью. Распространенность АР и аллергического дерматита была выше среди женщин, чем среди мужчин, таким образом, у них имеется более высокий риск развития БА. Это сочеталось с большей

Таблица 7
Распространенность симптомов АЗ и наследственная отягощенность по этим болезням
Table 7
Prevalence of allergic disease symptoms and family history of allergic disease in students

Симптом	Наследственность (+), $n = 60$	Наследственность (–), $n = 171$	p
Хрипы последние 12 мес.	13 (21,7)	39 (22,8)	$< 0,05$
Приступы кашля	17 (28,3)	35 (20,5)	$< 0,05$
Мокрота 3 мес.	1 016,7 (??)	20 (11,7)	$< 0,05$
БА	1 (1,7)	9 (5,3)	$< 0,05$
Ринит в последние:			
• 12 мес.	28 (46,7)	56 (32,7)	$< 0,05$
• 4 дня в неделю	17 (28,3)	23 (13,5)	$< 0,01$
• 4 нед.	8 (13,3)	5 (2,9)	$< 0,003$
• 12 нед.	12 (20,0)	19 (11,1)	$< 0,05$
Ринит когда-либо	30 (50,0)	64 (37,4)	$< 0,05$
Ринит и конъюнктивит	21 (35,0)	33	$< 0,014$
Боль в придаточных пазухах в последние 12 нед.	3 (5,0)	10 (5,8)	$< 0,05$
Слизь в последние 12 нед.	15 (25,0)	28 (16,4)	$< 0,05$
Нарушение обоняния	7 (11,7)	6 (3,5)	$< 0,02$
Сыпь:			
• на коже когда-либо	16 (26,7)	31 (18,1)	$< 0,05$
• на коже в последние 12 мес.	12 (20,0)	23 (13,5)	$< 0,05$
• на руках	6 (10,0)	9 (5,3)	$< 0,05$
Экзема	15 (25,0)	24 (14,0)	$< 0,05$

частотой наследственной отягощенности и ОРВИ у женщин по сравнению с мужчинами.

Выявленные на основании анкетирования симптомы заболевания органов дыхания были подтверждены функциональными методами исследования. Так, у пациентов с АР и приступами удушья отмечены достоверно более низкие показатели ПСВ, больший прирост ПСВ после ингаляции 200 мкг вентолина, а также высокие показатели $NO_{\text{выд}}$. Несмотря на наличие признаков аллергического воспаления, только 14,3 % женщин с БА получали профилактическое лечение, у мужчин терапия отсутствовала.

Заключение

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- у обследованных выявлена высокая распространенность ФР хронических неинфекционных заболеваний: активное курение — у 27,7 %; пассивное курение (курение отца — у 37,7 %, курение матери — у 15,4 %); ожирение — у 8,8 %; избыточная МТ — у 15,2 %; аллергические реакции на продукты питания — у 54,5 %; неблагоприятные жилищные условия — у 27,7 %; ОРВИ чаще 2 раз в год — у 35,9 % молодых людей;
- частота АЗ у родственников молодых людей 1-й линии родства составляла 26,0 % и была выше у женщин (29,0 %), чем у мужчин (17,7 %);
- распространенность хронических болезней органов дыхания у молодых людей составила: хронический бронхит — 13,0 %, БА — 4,3 %, АР с конъюнктивитом — 23,4 %, синусит — 9,5 %, экзема и кожная аллергия — 16,9 %.

Полученные данные указывают на необходимость лечебных и профилактических мероприятий среди молодых людей, направленных на коррекцию и снижение уровней ФР, а также восстановление нарушений здоровья.

Авторы выражают признательность за помощь в организации исследования руководству и сотрудникам кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РГМУ им. Н.И.Пирогова.

Acknowledgements

The authors thank the authority of State Budget High-Level Educational Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia, and the staff of Hospital Therapy Chair, Pediatric Faculty of this university for assistance in the management of this study.

Литература

1. Balinska-Miskiewicz W., Willak-Janc E., Zwodziak A., Sowka I. Influence of particulate matter on lung function in a panel of schoolchildren. *Allergy. Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* Abstracts of the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 11–15 June 2011. P. 1 (3).
2. Stenius F., Swartz J., Lilja G. et al. Lifestyle factors and sensitization in children — the ALADDIN birth cohort. *Allergy. Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 66 (10): 1330–1338.
3. Mustafayev R., Civelek E., Orhan F. et al. Does food hypersensitivity play a role in the pathogenesis of irritable bowel

syndrome (IBS). *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* Abstracts of the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 11–15 June 2011. P. 231 (569).

4. Sakellariou A., Damianidou L., Sinaniotis A. et al. The prevalence of food allergy in schoolchildren in Athens. *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* Abstracts of the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 11–15 June 2011. P. 227 (554).
5. Batista Ferreira J., Moreno E., Gracia M. et al. Beta-lactams, skin test patterns and prescribing habits. *Allergy. Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* Abstracts of the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 11–15 June 2011. P. 5 (11).
6. Weiss S.T., Shore S.A. Obesity and asthma: directions for research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 963–968.
7. Sood A., Qualls C., Arynchyn A. et al. Obesity-asthma association: is it explained by systemic oxidant stress? *Chest.* 2009; 136: 1055–1062.
8. Bergman R.N., Kim S.P., Hsu I.R. et al. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am. J. Med.* 2007; 120 (Suppl. 1): S3–S8.
9. Ford E.S. The epidemiology of obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 897–909.
10. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) News. № 16. Spreading excellence in Allergy and Asthma.
11. Биличенко Т.Н. Ведущие факторы риска хронических болезней органов дыхания и основные направления профилактики заболеваемости населения в условиях крупного промышленного города: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.

Поступила 13.10.14

УДК 616-056.3-02:378.61

References

1. Balinska-Miskiewicz W., Willak-Janc E., Zwodziak A., Sowka I. Influence of particulate matter on lung function in a panel of schoolchildren. *Allergy. Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* Abstracts of the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 11–15 June 2011. P. 1 (3).
2. Stenius F., Swartz J., Lilja G. et al. Lifestyle factors and sensitization in children — the ALADDIN birth cohort. *Allergy. Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 66 (10): 1330–1338.
3. Mustafayev R., Civelek E., Orhan F. et al. Does food hypersensitivity play a role in the pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS). *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* Abstracts of the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 11–15 June 2011. P. 231 (569).
4. Sakellariou A., Damianidou L., Sinaniotis A. et al. The prevalence of food allergy in schoolchildren in Athens. *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* Abstracts of the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 11–15 June 2011. P. 227 (554).
5. Batista Ferreira J., Moreno E., Gracia M. et al. Beta-lactams, skin test patterns and prescribing habits. *Allergy. Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* Abstracts of the XXX Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Istanbul, Turkey. 11–15 June 2011. P. 5 (11).
6. Weiss S.T., Shore S.A. Obesity and asthma: directions for research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 963–968.
7. Sood A., Qualls C., Arynchyn A. et al. Obesity-asthma association: is it explained by systemic oxidant stress? *Chest.* 2009; 136: 1055–1062.

8. Bergman R.N., Kim S.P., Hsu I.R. et al. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am. J. Med.* 2007; 120 (Suppl. 1): S3–S8.
9. Ford E.S. The epidemiology of obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 897–909.
10. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) News. № 16. Spreading excellence in Allergy and Asthma.
11. Bilichenko T.N. The leading risk factors for chronic respiratory diseases and basic trends in the prevention of morbidity of the population in large industrial cities: Dis. Moscow; 2004 (in Russian).

Received October 13, 2014

UDC 616-056.3-02:378.61

Информация об авторах

Биличенко Татьяна Николаевна – д. м. н., зав. лабораторией клинической эпидемиологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., академик РАМН, профессор, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Тубекова Мария Аркадьевна – младший научный сотрудник ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (926) 942-55-07; e-mail: dr.mari-ruge07@mail.ru

Яхутлова Инна Леонидовна – младший научный сотрудник ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: dr.iya07@rambler.ru

Вознесенский Николай Арнольдович – к. м. н., зав. лабораторией ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: vognes.na@gmail.ru

Хаптхаева Галина Эрдниевна – к. м. н., научный сотрудник, ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (926) 574-44-13; e-mail: gal_khaptkhaeva@mail.ru

Author information

Bilichenko Tat'yana Nikolaevna, MD, Head of Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@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

Tubekova Mar'yana Arkad'evna, junior researcher, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 942-55-07; e-mail: dr.mari-ruge07@mail.ru

Yakhutlova Inna Leonidovna, junior researcher, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: dr.iya07@rambler.ru

Voznesenskiy Nikolay Arnol'dovich, PhD, Head of Laboratory, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: vognes.na@gmail.ru

Khaptkhaeva Galina Erdnievna, PhD, Researcher, Federal State Budget Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 574-44-13; e-mail: gal_khaptkhaeva@mail.ru

Эпидемиология симптомов бронхиальной астмы у детей в Республике Беларусь на примере Гродненской области по программе ISAAC (1-я фаза)

Р.Н.Хоха, Н.С.Парамонова

УО "Гродненский государственный медицинский университет": 230015, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80

Резюме

Изучена распространенность симптомов и диагноза бронхиальная астма (БА) у детей в Республике Беларусь на примере Гродненской области по программе ISAAC (1-я фаза). Полученные показатели сопоставлены с показателями по половой принадлежности и результатами исследований, проведенных в других регионах. Установлен распространенный характер симптомов БА среди школьников ($n = 1\,985$) Республики Беларусь (на примере Гродненской области). Показана сопоставимость показателей распространенности симптомов БА по программе ISAAC (1-я фаза) с показателями, полученными при аналогичных исследованиях, проведенных в других регионах.

Ключевые слова: бронхиальная астма, эпидемиология, дети.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-77-81

Bronchial asthma symptoms and diagnosis prevalence in children at the Grodno region as a representative of the Republic of Belarus according to the ISAAC program (phase I)

R.N.Khokha, N.S.Paramonova

Grodno State Medical University: 80, Gor'kogo ul., Grodno, Respublika Belarus', 230015

Summary

The aim. A prevalence of symptoms and bronchial asthma diagnosis in children have been studied at the Republic of Belarus using an example of the Grodno region. **Methods.** The results were adjusted to gender and were compared to those from other regions according to the ISAAC program (phase I). **Results.** One thousand nine hundred and eighty five school children were questioned. It was established that bronchial asthma symptoms are widespread in school children at the Grodno region. **Conclusion.** These results obtained under ISAAC program (phase I) are in line with the results of similar studies conducted at other regions.

Key words: bronchial asthma, epidemiology, children.

Бронхиальная астма (БА) возникает как у детей, так и у взрослых, что в настоящее время является актуальной проблемой. По результатам эпидемиологических исследований последних лет показана ее значительная распространенность [1, 2].

Социальная значимость заболевания определяется материальными затратами: финансовым ущербом, наносимым семейному бюджету пациентов; эффективностью предупреждения обострений; манифестацией заболевания в детском и продолжением в зрелом возрасте; поздней диагностикой [3, 4]. На распространенность и тяжесть БА оказывают влияние генетические, климатические факторы, микро-окружение, материальная обеспеченность и т. п. Это диктует необходимость проведения эпидемиологических исследований по распространенности заболевания в каждой стране с использованием единых критериев [5]. Такой подход позволяет получить результаты, сопоставимые с другими популяциями. В детской популяции эта методология наиболее полно отражена в программе "Международное исследование астмы и аллергии у детей" (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood* – ISAAC), рекомендо-

ванная и одобренная Всемирной организацией здравоохранения [1]. Исследования по данной программе проводятся в ряде стран. В 56 странах опубликованы данные о распространенности аллергических заболеваний по программе ISAAC [6].

В Республике Беларусь исследования распространенности аллергических заболеваний по программе ISAAC ранее не проводились, однако определена актуальность темы.

Целью исследования явилось изучение распространенности симптомов и диагноза БА у детей Республики Беларусь на примере Гродненской области. Полученные результаты сопоставлены с показателями по половой принадлежности и результатами многоцентровых исследований, проведенных в других регионах.

Материалы и методы

В исследовании использована программа ISAAC (1-я фаза) [7]. Метод выборки школ был случайным. В каждой школе было проведено сплошное анкетирование учащихся ($n = 1\,985$) 1-х и 8-х классов.

Таблица 1
Распределение детей, вошедших в исследование, по возрасту и полу
Table 1
Distribution of children according to age and gender

Возраст, годы	Всего, n	Мальчики, n	Девочки, n
6–7	836	411	425
13–14	951	468	483
Всего, n	1 787	879	908

В анализ включено 1 787 (90 %) правильно заполненных анкет. В 1-ю группу вошли дети 6–7 лет (в Республике Беларусь обучение детей начинается с 6 лет), во 2-ю – 13–14 лет (табл. 1).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета программ *Statistica 6.0*. Для сравнения частоты качественных признаков использован критерий χ^2 . Разница показателей считалась значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам анализа анкет показано (табл. 2), что на симптомы БА в виде затрудненного шумного хрипящего дыхания, свистов в грудной клетке жаловались 19,4 % опрошенных, из них 21,3 % детей 1-й группы и 17,7 % – 2-й ($p > 0,05$). Затрудненное хрипящее дыхание со свистами в грудной клетке за последние 12 мес. отмечалось с одинаковой частотой: у 9,3 % школьников 1-й группы и у 9,1 % – 2-й. Приступы затрудненного шумного хрипящего дыхания от 1 до 3 раз за последние 12 мес. отмечены у 6,3 % детей 1-й группы и у 6,7 % – 2-й ($p > 0,05$). Дети 1-й группы в 1,7 раза чаще по сравнению с детьми 2-й группы (2,0 % vs 1,2 % соответственно)

жаловались на частые приступы (от 4 до 12 раз за последние 12 мес.) ($p > 0,05$). Ежемесячные и более частые приступы затрудненного шумного дыхания в течение последнего года встречались у 0,1 % детей 1-й группы и у 0,4 % – 2-й ($p > 0,05$). По данным анкетирования были зафиксированы возрастные различия по частоте встречаемости ночных эпизодов бронхиальной обструкции. Нарушения ночного сна > 1 раза в неделю у детей 1-й группы возникали в 2 раза чаще, чем у детей 2-й группы (3,0 % vs 1,5 % соответственно; $p = 0,05$). В то же время распространенность частого (> 1 ночи в неделю) пробуждения от приступа затрудненного шумного хрипящего дыхания оказалось выше у детей 2-й группы, чем в 1-й (1,7 % vs 1,2 % соответственно), однако эта разница не была достоверной ($p > 0,05$). Затрудненное хрипящее шумное дыхание, ограничивающее речь до 1–2 слов между вдохами, характеризующее тяжесть ночных симптомов бронхиальной обструкции, достоверно зарегистрировано у детей 2-й группы (0,5 % vs 1,9 % соответственно; $p = 0,003$).

По результатам анкетирования показано, что у 8,2 % детей 1-й группы и у 14,6 % – 2-й ($p = 0,00003$) по ночам возникал сухой кашель, не связанный с простудой или инфекцией дыхательных путей. Хрипы в грудной клетке во время или после физических упражнений, занятий физкультурой также достоверно чаще отмечалась у детей 2-й группы по сравнению с 1-й (12,8 % vs 1,7 % соответственно; $p = 0,0001$). По результатам анкетирования в учреждения практического здравоохранения диагноз БА был выставлен 2,9 % детей 1-й группы и 4,1 % – 2-й ($p > 0,05$).

По результатам анализа гендерных различий при определении распространенности симптомов БА продемонстрирована значительная их вариабельность с преобладающей частотой среди девочек

Таблица 2
Распространенность симптомов и диагноза БА у школьников Республики Беларусь (Гродненская обл.), %
Table 2
Bronchial asthma symptoms and diagnosis prevalence in children at the Republic of Belarus (using an example of the Grodno region), %

Признак	1-я группа (6–7 лет)	2-я группа (13–14 лет)
Затрудненное шумное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке когда-либо	21,3	17,7
Затрудненное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке за последние 12 мес.	9,3	9,1
Частота приступов затрудненного шумного хрипящего дыхания:		
0	0,8	0,8
1–3	6,3	6,7
4–12	2,0	1,2
> 12	0,1	0,4
Частота нарушений сна из-за затрудненного шумного хрипящего дыхания:		
никогда не просыпался	5,1	6,0
≤ 1 ночи в неделю	3,0	1,5*
> 1 ночи в неделю	1,2	1,7
Затрудненное хрипящее шумное дыхание, достаточно тяжелое, чтобы ограничить речь до 1–2 слов между вдохами	0,5*	1,9
Хрипы в грудной клетке во время или после физических упражнений, занятий физкультурой	1,7**	12,8
Сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей	8,2**	14,6
Диагноз БА когда-либо	2,9	4,1

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.
Note: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

(табл. 3). Затрудненное шумное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке когда-либо отмечены у 21,4 % мальчиков и 21,2 % девочек ($p > 0,05$) 1-й группы с преобладанием девочек 1-й группы ($p > 0,05$) и достоверно чаще у мальчиков 1-й группы ($p = 0,033$). На вопрос о затрудненном хрипящем дыхании, свистах в грудной клетке в течение последних 12 мес. утвердительно ответили 9,2 % девочек и 8,5 % мальчиков ($p > 0,05$) 1-й группы, 10,2 % девочек и 8,9 % мальчиков ($p > 0,05$) 2-й группы без достоверных различий по возрасту ($p > 0,05$). Частота приступов затрудненного шумного хрипящего дыхания от 1 до 3 за последние 12 мес. установлена у 6,4 % девочек и 5,6 % мальчиков 1-й группы ($p > 0,05$); с возрастом число анкетированных, положительно ответивших на этот вопрос, увеличивалось как среди мальчиков, так и среди девочек. Частота приступов от 4 до 12 за последние 12 мес. уменьшалась с возрастом независимо от пола. Ежемесячно приступы затрудненного шумного хрипящего дыхания и ≥ 12 таких приступов за год отмечено у 0,5 % мальчиков и 0,4 % девочек 2-й группы ($p > 0,05$) с отсутствием подобных жалоб у девочек 1-й группы. На нарушение ночного сна из-за затрудненного хрипящего дыхания < 1 ночи в неделю чаще жаловались девочки по сравнению с мальчиками ($p < 0,05$), с возрастом частота этих жалоб уменьшалась независимо от пола. У девочек 1-й группы по сравнению с мальчиками этой же группы достоверно чаще отмечалось нарушение ночного сна > 1 раза в неделю ($p = 0,021$). С возрастом частота этих жалоб увеличивалась неза-

висимо от пола. Среди детей 1-й группы затрудненное шумное хрипящее дыхание достаточно тяжелое, чтобы ограничить речь до 1–2 слов между вдохами, в 3 раза чаще встречалась у девочек (0,6 %) по сравнению с мальчиками (0,2 %) ($p > 0,05$). Частота затрудненного шумного дыхания нарастала с возрастом с достоверным увеличением у девочек 2-й группы по сравнению с мальчиками этой же группы ($p = 0,03$) и девочками 1-й группы ($p = 0,007$). На вопрос анкеты по поводу появления хрипов в грудной клетке во время или после физических упражнений, занятий физкультурой положительно ответили 1,9 % девочек и 1,4 % мальчиков ($p > 0,05$) 1-й группы. Частота положительных ответов увеличивалась в 7 раз с возрастом у мальчиков ($p = 0,0001$) и девочек ($p = 0,0001$) с достоверным увеличением у девочек 2-й группы ($p = 0,024$) по сравнению с мальчиками этой же группы. Сухой кашель по ночам, не связанный с простудой или инфекцией дыхательных путей, с одинаковой частотой беспокоил мальчиков и девочек ($p > 0,05$) в обеих возрастных группах, достоверно чаще возникал у детей 2-й группы, независимо от пола (у 7,5 % мальчиков 1-й группы и 14,1 % – 2-й; $p = 0,002$; у 8,9 % девочек 1-й группы и 15,1 % – 2-й; $p = 0,004$).

Среди детей 1-й группы диагноз БА до проведения анкетирования в учреждениях здравоохранения чаще выставлялся девочкам ($p > 0,05$); во 2-й группе – у мальчиков ($p > 0,05$). Частота диагноза БА увеличивалась с возрастом, более интенсивно – у мальчиков (в 1,7 раза), чем у девочек (в 1,2 раза).

Таблица 3
Распространенность симптомов и диагноза БА у школьников Республики Беларусь (Гродненская обл.)
в зависимости от пола, %

Table 3
Bronchial asthma symptoms and diagnosis prevalence in children at the Republic of Belarus
(using an example of the Grodno region), adjusted to gender, %

Признак	Мальчики		Девочки	
	1-я группа (6–7 лет)	2-я группа (13–14 лет)	1-я группа (6–7 лет)	2-я группа (13–14 лет)
Затрудненное шумное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке когда-либо	21,4	15,8*	21,2	19,5
Затрудненное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке за последние 12 мес.	8,5	8,9	9,2	10,2
Частота приступов затрудненного шумного хрипящего дыхания:				
0	0,7	0,9	0,8	0,8
1–3	5,6	6,6	6,4	7,5
4–12	1,9	0,9	1,9	1,4
> 12	0,2	0,5	–	0,4
Частота нарушений сна из-за затрудненного шумного хрипящего дыхания:				
никогда не просыпался	5,8	6,6	4,1	6,0
≤ 1 ночи в неделю	2,4	1,2	3,2	1,9
> 1 ночи в неделю	0,2*	1,2	1,9	2,3
Затрудненное хрипящее шумное дыхание, достаточно тяжелое, чтобы ограничить речь до 1–2 слов между вдохами	0,2	0,9*	0,6**	2,9
Хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой	1,4***	10,2*	1,9***	15,1
Сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей	7,5**	14,1	8,9**	15,1
Диагноз БА когда-либо	2,7	4,5	3,1	3,7

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ при сравнении между группами.

Note: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ for between group comparisons.

Таблица 4
Международные данные о распространенности симптомов и диагноза БА у детей 6–7 лет
(обобщенные данные многоцентровых исследований по данным 1-й фазы программы ISAAC), % [1, 11]
Table 4
International findings of bronchial asthma symptoms and diagnosis prevalence in the first-grade school children
(summarized data from multicenter studies of the phase I ISAAC programme), % [1, 11]

Регион	Одышка в течение 12 мес.	Диагноз БА когда-либо	Одышка, нарушающая сон	Тяжелая одышка	Бронхоспазм при физической нагрузке	Ночной кашель
Россия	5,9–13,2	0,66–9,60	1,4–3,3	0,7–11,2	2,8–21,8	7,8–13,6
Западная Европа	8,1	7,2	1,2	1,5	3,7	16,1
Северная и Восточная Европа	8,8	3,2	1,1	1,5	3,6	11,4
Среднемировой уровень	11,8 (5,6–24,6)	10,2 (3,2–26,8)	19,1 (11,4–30,6)	2,4 (1,5–4,5)	6,2 (3,6–15,9)	19,1 (11,4–30,6)

Примечание: здесь и в табл. 5: в скобках приведены минимальные и максимальные показатели.
Note: Minimal and maximal data are given in brackets (table 5).

Таблица 5
Международные данные о распространенности симптомов и диагноза БА у детей 13–14 лет
(обобщенные данные многоцентровых исследований по данным 1-й фазы программы ISAAC), % [1, 11]
Table 5
International findings of bronchial asthma symptoms and diagnosis prevalence in the eight-grade school children
(summarized data from multicenter studies of the phase I ISAAC programme), % [1, 11]

Регион	Одышка в течение 12 мес.	Диагноз БА когда-либо	Одышка, нарушающая сон	Тяжелая одышка	Бронхоспазм при физической нагрузке	Ночной кашель
Россия	5,3–16,9	0,66–8,9	0,1–5,6	0,8–10,6	7,1–23,4	6,2–17,8
Западная Европа	16,7	13,0	1,7	4,2	20,0	27,1
Северная и Восточная Европа	9,2	4,4	0,6	1,8	12,3	12,2
Среднемировой уровень	13,8 (1,6–36,7)	11,3 (1,4–30,4)	1,7 (0,1–6,3)	3,8 (0,4–3,5)	18,8 (1,0–43,3)	22,3 (2,0–47,3)

Эпидемиологические исследования по программе ISAAC проводятся с 1990-х годов. В 1-й фазе программы (156 центров из 56 стран) среди детей ($n = 721\,601$) было проведено анкетирование [6]. Согласно опубликованным результатам исследований (табл. 4, 5), по программе ISAAC (1-я фаза) показана вариабельность симптомов БА (10–20 %) среди детей, проживающих в разных странах. Выявленные различия в частоте симптомов БА у детей связаны с влиянием внешнесредовых, этнических, социально-экономических факторов [8–10].

В России исследования по программе ISAAC (1-я фаза) были проведены в Москве, Новосибирске, Иркутске и других городах [12–15]. По основным результатам российских исследований показано, что в обеих возрастных группах распространенность симптомов БА сопоставима со среднемировыми и европейскими (Северная и Восточная Европа) показателями [1, 12].

Согласно сравнительному анализу результатов исследований, проведенных в Республике Беларусь (Гродненская обл.) и других регионах, показана их сопоставимость с результатами международных исследований распространенности симптомов и диагноза БА по программе ISAAC (1-я фаза). Показатели распространенности симптомов и диагноза БА у белорусских школьников 6–7 лет оказались ниже среднемировых и европейских и в большей степени сходными с таковыми в России. Среди школьников 13–14 лет основные показатели распространенности

симптомов БА приближаются к среднемировым, в большей степени сходны с показателями Северной и Восточной Европы, России.

Заключение

В исследовании продемонстрирована распространенность симптомов БА у школьников Республики Беларусь (Гродненская область). Установлено, что частота основных симптомов БА среди анкетированных была выше у детей 13–14 лет с преобладанием у девочек.

Распространенность симптомов БА у школьников Республики Беларусь сопоставима с показателями, полученными при проведении аналогичных исследований в других регионах.

Литература

1. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.: *Атмосфера*; 2008.
2. Горячкина Л.А., Кашкин К.А., Терехова Е.П. и др. Клиническая аллергология и иммунология: Руководство для практикующих врачей. М.: *Миклош*; 2009.
3. Гущин И.С. Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. М.: *Фармарус Принт Медиа*; 2010.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). М.: *Российское респираторное общество*; 2012.

5. Ревякина В.А. Бронхиальная астма у детей. Современные вопросы по проблеме. *Медицинский научный и учебно-методический журнал*. 2006; 31: 3–22.
6. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 315–335.
7. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей (Адаптация программы "Международное исследование астмы и аллергии "ISAAC" в России"): *Пособие для врачей*. М.; 1998.
8. Дыбунова О.В., Модестова А.А., Тарлецкая Р.Н. и др. Распространенность аллергических заболеваний у детей, проживающих в различных эколого-географических условиях. *Вопросы современной педиатрии*. 2007; 6 (4): 12–16.
9. Мамедова Р.Ю. Аэрозагрязнения и распространенность бронхиальной астмы у детей г. Баку. *Уральский медицинский журнал*. 2009; 7: 82–85.
10. Баранов А.А., Хайтов Р.М. (ред.) Аллергология и иммунология: Клинические рекомендации для педиатров. М.: *Союз педиатров России*; 2010.
11. Nishima S., Odajima H. Prevalence of childhood allergic diseases in Japan using ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Phase Protocol. *J. Pediatr. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 16 (3): 207–220.
12. Камалтынова Е.М., Деев И.А., Белоногова Е.Г. Сравнительная эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы по данным программы "Международное исследование астмы и аллергии у детей" (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). *Бюллетень сибирской медицины*. 2009; 4: 92–98.
13. Глушко Е.В. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставропольского края: Дисс. ... канд. мед. наук. Ставрополь; 2009.
14. Ляпунова Е.В., Попова И.В., Токарев А.Н. и др. Сравнительная характеристика распространенности основных симптомов бронхиальной астмы по программе ISAAC у детей. *Вятковский медицинский вестник*. 2008; 3–4: 69–73.
15. Волкова Н.А., Бельтюков Е.К. Распространенность atopических заболеваний у детей младшего и дошкольного возраста в закрытом административно-территориальном образовании Свердловской области. *Российский аллергологический журнал*. 2012; 3: 14–17.
4. Global Strategy for Treatment and Prevention of Bronchial Asthma (updated 2011). Moscow: *Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo*; 2012 (in Russian).
5. Revyakina V.A. Bronchial asthma in children. Current view of the problem. *Meditsinskiy nauchnyy i uchebno-metodicheskiy zhurnal*. 2006; 31: 3–22 (in Russian).
6. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 315–335.
7. Standardized epidemiological surveys of allergic diseases in children (Adopted from International programme ISAAC of asthma and allergy in childhood in Russia): Practical handbook for physicians. Moscow; 1998 (in Russian).
8. Dybunova O.V., Modestova A.A., Tarletskaya R.N. et al. Prevalence of allergic diseases in children living at different ecological and geographic conditions. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2007; 6 (4): 12–16 (in Russian).
9. Mamedova R.Yu. Aeropollutants and bronchial asthma prevalence in children at Baku city. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 7: 82–85 (in Russian).
10. Baranov A.A., Khaitov R.M., eds. Allergology and immunology. Practical guidelines for pediatricians. Moscow: *Soyuz pediatrov Rossii*; 2010 (in Russian).
11. Nishima S, Odajima H. Japan. Prevalence of childhood allergic diseases in Japan using ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Phase Protocol. *J. Pediatr. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 16 (3): 207–220.
12. Kamaltynova E.M., Deev I.A., Belonogova E.G. Comparative epidemiological characterization of bronchial asthma according to findings of the ISAAC International programme of asthma and allergy in childhood. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2009; 4: 92–98 (in Russian).
13. Glushko E.V. Epidemiology of allergic diseases in children of Stavropol territory: Diss. Stavropol'; 2009 (in Russian).
14. Lyapunova E.V., Popova I.V., Tokarev A.N. et al. Comparative characterization of main asthma symptom prevalence according to findings of the ISAAC International programme of asthma and allergy in childhood. *Vyatkovskiy meditsinskiy vestnik*. 2008; 3–4: 69–73 (in Russian).
15. Volkova N.A., Bel'tyukov E.K. Prevalence of atopical disease in toddlers and preschools in a closed administrative territorial unit at the Sverdlovsk region. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal*. 2012; 3: 14–17 (in Russian).

Поступила 31.01.14
УДК 616.248-053.2(476.6)

Received January 31, 2014
UDC 616.248-053.2(476.6)

References

1. National Programme "Bronchial Asthma in Children. Treatment Strategy and Prevention." Moscow: *Atmosfera*; 2008 (in Russian).
2. Goryachkina L.A., Kashkin K.A., Terekhova E.P. et al. Clinical Allergology and Immunology. Practical handbook. Moscow: *Miklosh*; 2009 (in Russian).
3. Gushchin I.S., Kurbacheva O.M. Allergy and Allergen-Specific Immunotherapy. Moscow: *Farmarus Print Media*; 2010 (in Russian).

Информация об авторах

Хоха Раиса Николаевна – к. м. н., доцент 2-й кафедры детских болезней УО "Гродненский государственный медицинский университет"; тел.: (0152) 72-25-04; e-mail: raisa_khokha@tut.by
Парамонова Нэлла Сергеевна – д. м. н., профессор, зав. 2-й кафедрой детских болезней УО "Гродненский государственный медицинский университет"; тел.: (0152) 72-25-04; e-mail: pulmon@bk.ru

Author information

Khokha Raisa Nikolaevna, PhD, Associate Professor, Chair of Paediatric Disease N2, Grodno State Medical University; tel.: (0152) 72-25-04; e-mail: raisa_khokha@tut.by
Paramonova Nella Sergeevna, MD, Professor, Head of Chair of Paediatric Disease N2, Grodno State Medical University; tel.: 0152) 72-25-04; e-mail: pulmon@bk.ru

Роль комплексного исследования респираторной функции в выявлении вентиляционно-диффузионных нарушений у больных саркоидозом органов дыхания в многопрофильном военном стационаре

О.И.Савушкина, Д.Н.Антипушина, А.А.Зайцев

ФГКУ "Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко" МО РФ: 105094, Москва, пл. Госпитальная, 3

Резюме

Проведен анализ показателей спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионной способности легких (ДСЛ) у больных саркоидозом органов дыхания (СОД). У всех обследованных диагноз был подтвержден морфологически и на момент обследования диагностирована активная фаза СОД. Всем пациентам было проведено комплексное исследование показателей функции внешнего дыхания с соблюдением стандартов исследования. ДСЛ оценивалась по показателю угарного газа методом одиночного вдоха с задержкой дыхания. Выполнен анализ спирометрических показателей, статических легочных объемов, емкостей и показателя диффузии СО. По результатам исследования показаны низкая информативность стандартной скрининговой спирометрии у больных СОД и необходимость дополнения данного исследования методами бодиплетизмографии и оценки ДСЛ.

Ключевые слова: саркоидоз, военнослужащие, функция дыхания, диффузионная способность легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-82-85

A role of respiratory functional investigation for detection of lung diffusion disorders in patients with pulmonary sarcoidosis admitted to in a multidisciplinary military hospital

O.I.Savushkina, D.N.Antipushina, A.A.Zaytsev

Federal Governmental Institution "Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital", the Ministry of Defence of the Russian Federation: 3, Gospital'naya ploshad', Moscow, 105229, Russia

Summary

The aim of this study was to analyze lung function parameters and lung diffusing capacity in servicemen with pulmonary sarcoidosis. *Methods.* The study involved 45 patients with newly diagnosed active pulmonary sarcoidosis which was determined by biopsy. The mean age of the patients was 39.4 ± 10.9 years. Spirometry, body plethysmography, and single-breath measurement of lung diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) were performed in all the patients. *Results.* Normal forced spirometry parameters were found in 66.7 % of the patients. Meanwhile, 13.3 % of the patients had restrictive ventilation disorders, 23.3 % had reduced RV without any changes and 33.3 % had reduced DL_{CO} . *Conclusions.* The results demonstrated a little diagnostic value of the standard spirometry in patients with pulmonary sarcoidosis. In these patients, the spirometry should be added by measurement of lung volume and lung diffusing capacity.

Key words: sarcoidosis, servicemen, lung function, lung diffusing capacity.

Саркоидоз — полисистемный гранулематозный процесс, при котором наиболее часто (> 90 % случаев) поражаются легкие и лимфатические узлы средостения. Распространенность данного заболевания в России составляет 22—47 случаев на 100 тыс. взрослого населения. Известно, что среди молодых пациентов из числа военнослужащих данный показатель в последние годы характеризуется неуклонным ростом [1—3]. Течение саркоидоза органов дыхания (СОД), как правило, доброкачественное и сопровождаются малой клинической симптоматикой. Качество жизни пациентов ухудшается в случае развития дыхательной недостаточности, приводящей к инвалидизации больных на поздних стадиях заболевания. Наиболее распространенным скрининговым методом оценки нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) является спирометрия. Функциональные изменения у больных СОД могут появиться раньше, чем рентгенологические [4]. При анализе данных литературы продемонстрирована неоднозначность изменений

ФВД при СОД. Так, например, *Е.М.Богородской и соавт.* [5] показано, что при СОД I стадии отсутствуют изменения респираторной функции. Однако при прогрессировании процесса чаще развиваются рестриктивные изменения.

В случае эндобронхиального расположения гранулем развивается бронхиальная обструкция. Обструктивные нарушения у больных СОД подтверждаются и в других исследованиях, в которых отмечается повышенный риск рецидивов и обострений заболевания у пациентов с резко выраженными нарушениями проходимости мелких бронхов [6, 7]. В наблюдениях отечественных специалистов отмечается характерная для СОД особенность — несоответствие выраженности нарушений ФВД рентгенологической симптоматике и активности процесса. Так, в активную фазу при наличии рентгенологических изменений показатели ФВД могут оставаться в пределах нормальных значений либо незначительно отклоняться от них. Обращает на себя внимание

и отсутствие корреляции между типом нарушения ФВД и стадией процесса за исключением случаев развития интерстициального фиброза легочной ткани, характерного для IV стадии заболевания (рестриктивные изменения) [5]. По мнению Дж. Крофтон и А. Дуглас [8], наиболее тонким показателем нарушений респираторной функции является уменьшение показателя диффузии СО (DL_{CO}). Его снижение может встречаться у больных с наличием на рентгенограмме лишь прикорневой аденопатии (I стадия СОД). Следовательно, изучение диффузионной способности легких (ДСЛ), которая зависит от структурных и функциональных свойств легочной ткани [9], имеет большое диагностическое значение при интерстициальных и диссеминированных заболеваниях легких, в т. ч. СОД.

Измерение показателя DL_{CO} обычно составляет 2-й этап при оценке легочной функции после выполнения спирометрии и измерения легочных объемов. Оценка ДСЛ необходима главным образом для диагностики и выработки клинической тактики у пациентов с предполагаемым или подтвержденным заболеванием легочной паренхимы. При системных заболеваниях с поражением легких (например, саркоидозе) исследование ДСЛ способствует постановке диагноза и используется для мониторинга процесса [10].

Целью данной работы явился анализ показателей ФВД и ДСЛ у военнослужащих с СОД.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты из числа военнослужащих ($n = 45$: 34 (75,6 %) мужчины, 11 (24,4 %) женщин; средний возраст — $39,4 \pm 10,9$ года) с впервые диагностированным саркоидозом; I стадия СОД установлена у 5 (11,2 %) обследованных; II — у 38 (84,4 %); III — у 1 (2,2 %); генерализованный саркоидоз — у 1 (2,2 %). У всех больных диагноз был подтвержден морфологически и на момент обследования диагностировалась активная фаза заболевания.

Комплексное исследование показателей ФВД проводилось на установке *Master Screen Body* и *Master Screen Diffusion* (Erich Jaeger, Германия) с соблюдением стандартов исследования Американского торакального (ATS) и Европейского респираторного обществ (ERS) (2005) [9, 11, 12]. ДСЛ оценивалась по показателю угарного газа методом одиночного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина. Выполнен анализ:

- спирометрических показателей: жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (O_{FV_1}), отношений $O_{FV_1} / ЖЕЛ$ и $O_{FV_1} / ФЖЕЛ$, средней объемной скорости на среднем участке кривой "поток—объем" форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25-75\%}$);
- статических легочных объемов и емкостей: общей емкости легких (ОЕЛ), ЖЕЛ, остаточного объема легких (ООЛ), отношения $ООЛ / ОЕЛ$, емкости вдоха ($E_{вд.}$) и резервного объема выдоха ($РО_{вд.}$);

Таблица 1
Степени тяжести снижения показателя DL_{CO}
Table 1
Severity classification for DL_{CO} disorders

Степени тяжести снижения DL_{CO}	DL_{CO} , % доп.
Норма	> 80
Легкая	60–80
Умеренная	40–60
Тяжелая	< 40

- показателя DL_{CO} и константы Крога DL_{CO} / V_A (где V_A — объем альвеолярной вентиляции).

Оценка величин исследуемых показателей и степень выраженности их изменений проводилась с учетом требований ERS и ATS (2005) [9, 11, 12] и Руководства по клинической физиологии дыхания (под ред. Л.Л. Шика, Н.Н. Канаева) [13].

Степень выраженности снижения показателя DL_{CO} идентифицировалась согласно классификации, опубликованной в практическом руководстве "Функциональная диагностика в пульмонологии" (под ред. А.Г. Чучалина) [14] (табл. 1).

Статистическая обработка результатов проводилась методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ *Statistica 6.0*. После проверки нормальности распределения показателей по критерию Стьюдента был выполнен корреляционный анализ Пирсона. Величина уровня статистической значимости принята равной 0,05.

Результаты и обсуждение

Спирометрия. По данным спирометрии, у 30 (66,7 %) обследованных показатели соответствовали возрастной норме, снижение ЖЕЛ зарегистрировано у 5 (11,1 %) пациентов. Одновременное снижение ЖЕЛ и обструктивные нарушения зарегистрированы у 2 (4,4 %) больных, что заставило предположить наличие смешанного типа респираторных нарушений. У 8 (17,8 %) пациентов выявлено нарушение вентиляционной функции легких (ВФЛ) по обструктивному типу.

Бодиплетизмография. По результатам бодиплетизмографии ОЕЛ оказалась сниженной у 7 (15,5 %) больных, диагностированы нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу (преимущественно легкой степени). У 1 пациента данной группы снижение ОЕЛ сопровождалось нарушением проходимости периферических воздухоносных путей ($СОС_{25-75\%}$, индекс Тиффно составили 56 % доп. и 69 % соответственно). Следовательно, был диагностирован смешанный тип нарушения ВФЛ. У 4 (13,3 %) пациентов в группе с нормальными показателями спирометрии при помощи бодиплетизмографии выявлен рестриктивный тип нарушений ВФЛ.

Уменьшение ОЕЛ у 6 больных сопровождалось снижением ЖЕЛ, что чаще всего отмечалось при рестриктивных нарушениях легочной вентиляции. В 1 случае ОЕЛ находилась в пределах нормальных значений, однако ЖЕЛ была снижена за счет значительного уменьшения $РО_{вд.}$ на фоне умеренных обструктивных нарушений.

Таблица 2

Средние значения показателей комплексного исследования ФВД в изученной выборке пациентов, $M \pm m$

Table 2

Average values of lung function parameters in the study patients, $M \pm m$

ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ОФВ ₁ /ЖЕЛ	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	СОС _{25–75} %	ОЕЛ	ООЛ	Р _О в _{вд.}	Е _{вд.}	DL _{CO}	Константа Крота
101,4 ± 19,0	97,9 ± 19,0	93,3 ± 18,5	74,6 ± 9,7	79,1 ± 5,5	78,3 ± 24,4	96,0 ± 17,3	88,3 ± 24,3	78,6 ± 36,7	110,5 ± 26,7	83,4 ± 17,3	105,8 ± 14,7

ООЛ оказался сниженным у 22 (48,9 %) пациентов, у 5 из которых выявлен рестриктивный тип нарушения ВФЛ. У 15 пациентов снижение ООЛ сопровождалось снижением его отношения к ОЕЛ. У 7 пациентов на фоне нормальных спирометрических показателей и статических легочных объемов отмечалось изолированное снижение ООЛ. Как известно, снижение ООЛ иногда является единственным физиологическим отклонением вентиляционно-газообменной функции у пациентов с заболеваниями грудной клетки, СОД, застойной сердечной недостаточностью, инфекционными заболеваниями [15].

Исследование ДСЛ. По результатам исследования показатель DL_{CO} оказался сниженным у 20 (44,4 %) пациентов. При этом у 18 обследованных диагностировано нарушение ДСЛ легкой степени. У 1 (2,2 %) больного с нарушением ВФЛ по смешанному типу выявлено нарушение ДСЛ умеренной степени и у 1 (2,2 %) — тяжелая степень нарушения ДСЛ (клинически при этом наблюдалось течение СОД III стадии). Необходимо отметить, что у всех пациентов с рестриктивным типом нарушения ВФЛ отмечалось снижение показателя DL_{CO}.

В клинической практике также представляет интерес оценка отношения DL_{CO} / V_A (константа Крота) [14]. С помощью данного показателя возможно уточнить патофизиологию нарушений функции легких. Одновременное снижение показателей DL_{CO} и DL_{CO} / V_A происходит в случае утолщения альвеолярно-капиллярной мембраны, что характерно, в частности для фиброзных изменений различной этиологии. У 19 обследованных (из 20 со сниженным показателем DL_{CO}) отношение DL_{CO} / V_A оставалось в норме, что свидетельствует об уменьшении объема альвеолярной вентиляции, уменьшении площади активно участвующей в дыхании легочной ткани, и вероятнее всего, обусловлено выключением отдельных участков легкого из процесса газообмена в результате воспаления.

Обращает на себя внимание, что из больных ($n = 30$) с нормальными показателями спирометрии у 21 (70 %) при углубленном функциональном обследовании было выявлено снижение либо ОЕЛ и DL_{CO} (13,3 %) (рестриктивный тип нарушения легочной вентиляции), либо снижение DL_{CO} и ООЛ (20 %), либо изолированное снижение ООЛ (23,4 %), либо изолированное снижение показателя DL_{CO} (13,3 %). Как уже упоминалось, снижение ДСЛ может являться ранним маркером газообменных нарушений даже при I стадии СОД [16].

Результаты описательной статистики перечисленных показателей комплексного исследования

ФВД представлены в табл. 2 в формате "среднее значение ± стандартное отклонение" ($M \pm m$).

При корреляционном анализе (вычисление коэффициента линейной корреляции Пирсона) выявлена сильная прямая корреляционная связь между ОЕЛ и показателем DL_{CO} ($r = 0,70$; $p < 0,001$), что позволяет судить о тесной причинно-следственной зависимости между этими показателями. Прямая корреляционная связь средней силы выявлена между показателями DL_{CO} и ЖЕЛ ($r = 0,64$; $p < 0,001$), DL_{CO} и ФЖЕЛ ($r = 0,61$; $p < 0,001$), DL_{CO} и Е_{вд.} ($r = 0,55$; $p < 0,001$), DL_{CO} и ОФВ₁ ($r = 0,63$; $p < 0,001$), DL_{CO} и ООЛ ($r = 0,42$; $p = 0,004$).

Не установлено взаимосвязи между DL_{CO} и Р_Ов_{вд.} ($r = 0,16$; $p = 0,282$), DL_{CO} и СОС_{25–75} % ($r = 0,22$; $p = 0,150$). Таким образом, ДСЛ в значительной степени зависит от величин легочных объемов: в большей степени — от ОЕЛ, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ и в меньшей — от ООЛ.

Заключение

По результатам исследования установлено, что у 30 (66,7 %) больных СОД из числа военнослужащих (составивших большинство обследованных) отмечаются нормальные показатели форсированной спирометрии. Однако при дополнении стандартной скрининговой спирометрии методами бодиплетизмографии и оценке ДСЛ у 70 % больных данной категории выявлены нарушения ВФЛ: по рестриктивному типу (у 13,3 %), снижение ДСЛ легкой степени выраженности (у 33,3 %) и изолированное снижение ООЛ (у 23,3 %). При подобных вентиляционно-газообменных нарушениях у пациентов с СОД требуется более частый динамический контроль показателей ФВД (1 раз в 2–3 мес.) в связи с возможным их прогрессированием и развитием значимой дыхательной недостаточности.

Литература

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Баранова О.П. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Федеральные согласительные клинические рекомендации. М.: PPO; 2014. Доступно: http://www.pulmonology.ru/download/Sarcoidosis_2014_ok.docx
2. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. ATS / ERS / WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society / European Respiratory Society / World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (2): 149–173.
3. Зайцев А.А., Антипушина Д.Н., Сивокосов И.В., Чернов С.А. Диагностика и лечение пациентов с саркоидозом в многопрофильном военном стационаре. Предварительные итоги. *Военно-медицинский журнал.* 2012; 9: 35–41.

4. Приймак А.А., Евфимьевский В.П., Богородская Е.М., Свиридова С.А. Функциональная диагностика при саркоидозе органов дыхания *Туберкулез и экология*. 1996; 3: 12–14.
5. Богородская Е.М., Евфимьевский В.П., Борисов С.Е., Фомина Т.А. Два варианта нарушения механики дыхания у больных саркоидозом легких III стадии. В кн.: Сборник тезисов XI Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. Реферат № XLIII.I. с. 225.
6. Евфимьевский В.П., Романов В.В., Нефедов И.Б. Клиническое применение результатов исследования механики дыхания у больных саркоидозом легких. *Проблемы туберкулеза*. 1982; 4: 38–40.
7. Sharma S.K., Mohan A., Guleria J.S. Clinical characteristics, pulmonary function abnormalities and outcome of prednisolone treatment in 106 patients with sarcoidosis. *J. Assoc. Physicians India*. 2001; 49: 697–704.
8. Крофтон Дж., Дуглас А. Заболевания органов дыхания. М.: Медицина; 1974. 406–430.
9. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720–735.
10. Кваньер Ф., Таммелинг Дж., Коутс Дж. и др. Стандартизация легочных функциональных тестов. Отчет рабочей группы "Стандартизация тестов исследования легочной функции" Европейского сообщества стали и угля. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Перевод под ред. А.Г.Чучалина. *Пульмонология*: прил.; 1993.
11. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 511–522.
12. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968.
13. Шик Л.Л., Канаев Н.Н., ред. Руководство по клинической физиологии дыхания. Ленинград: Медицина; 1980. 21–36.
14. Чучалин А.Г., ред. Функциональная диагностика в пульмонологии: Практическое руководство М.: Атмосфера; 2009. 84–104.
15. Owens M.W., Kinasewitz G.T., Anderson W.M. Clinical significance of an isolated reduction in residual volume. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1377–1380.
16. Cotes J.E., Chinn D.J., Miller M.R. Lung Function: physiology, measurement and application in medicine. 6th ed. Massachusetts 02148-5020, USA: Blackwell Publishing Ltd; 2006. 560–592.
5. Bogorodskaya E.M., Evfim'evskiy V.P., Borisov S.E., Fomina T.A. Two types of respiratory mechanics disorders in patients with pulmonary sarcoidosis stage III. In: XI Russian National Congress on Respiratory Diseases. Abstract Book. Moscow; 2001. Abstr. XLIII.I. P. 225 (in Russian).
6. Evfim'evskiy V.P., Romanov V.V., Nefedov I.B. Clinical implementation of study results for respiratory mechanics in patients with pulmonary sarcoidosis. *Problemy tuberkuleza*. 1982; 4: 38–40 (in Russian).
7. Sharma S.K., Mohan A., Guleria J.S. Clinical characteristics, pulmonary function abnormalities and outcome of prednisolone treatment in 106 patients with sarcoidosis. *J. Physicians India*. 2001; 49: 697–704.
8. Krofton J., Douglas A. Respiratory Diseases. Moscow: Meditsina; 1974. 406–430 (in Russian).
9. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720–735.
10. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Standardization of Lung Function Tests. Report of Working Party, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Translated from English (edited by A.G.Chuchalin). *Pul'monologiya*: pril.; 1993 (in Russian).
11. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 511–522.
12. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968.
13. Shik L.L., Kanaev N.N. (eds). Handbook on Clinical Respiratory Physiology. Leningrad: Meditsina; 1980. 21–36 (in Russian).
14. Chuchalin A.G. (ed). Functional Diagnosis in Pulmonology [Funktsional'naya diagnostika v pul'monologii: Prakticheskoe rukovodstvo]. Moscow: Atmosfera; 2009: 84–104 (in Russian).
15. Owens M.W., Kinasewitz G.T., Anderson W.M. Clinical significance of an isolated reduction in residual volume. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136: 1377–1380.
16. Cotes J.E., Chinn D.J., Miller M.R. Lung Function: physiology, measurement and application in medicine. 6th ed. Massachusetts 02148-5020, USA: Blackwell Publishing Ltd; 2006; 560–592.

Received September 19, 2014

UDC 616.2-002.28-072.7-057.36

Поступила 19.09.14
УДК 616.2-002.28-072.7-057.36

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Baranova O.P. et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis. Federal Consensus Clinical Guidelines [Diagnostika i lechenie sarkoidoza. Federal'nye soglasitel'nye klinicheskie rekomendatsii]. Moscow: RRO; 2014. Available at: http://www.pulmonology.ru/download/Sarcoidosis_2014_ok.docx (in Russian).
2. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. et al. ATS / ERS / WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society / European Respiratory Society / World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (2): 149–173.
3. Zaytsev A.A., Antipushina D.N., Sivokozov I.V., Chernov S.A. Diagnosis and treatment of patients with sarcoidosis in a multidisciplinary military hospital. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 9: 35–41 (in Russian).
4. Priymak A.A., Evfim'evskiy V.P., Bogorodskaya E.M., Sviridova S.A. Functional diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Tuberkulez i ekologiya*. 1996; 3: 12–14 (in Russian).

Информация об авторах

Савушкина Ольга Игоревна – к. б. н., зав. отделением функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований ФГКУ "Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко" МО РФ; тел.: (499) 263-55-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Антипушина Диана Николаевна – старший ординатор пульмонологического отделения ФГКУ "Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко" МО РФ; тел.: (499) 263-53-20; e-mail: antipushina@mail.ru

Зайцев Андрей Алексеевич – д. м. н., начальник пульмонологического отделения ФГКУ "Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко" МО РФ; тел.: (499) 263-10-47; e-mail: a-zaycev@yandex.ru

Author information

Savushkina Ol'ga Igorevna, PhD in Biology, Head of Department of Lung Function, Center of Functional Diagnostic Investigations, Federal Governmental Institution "Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital", the Ministry of Defence of the Russian Federation; tel.: (499) 263-55-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Antipushina Diana Nikolaevna, Chief resident of Pulmonology Department, Federal Governmental Institution "Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital", the Ministry of Defence of the Russian Federation; tel.: (499) 263-53-20; e-mail: antipushina@mail.ru

Zaytsev Andrey Alekseevich, MD, Head of Pulmonology Department, Federal Governmental Institution "Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital", the Ministry of Defence of the Russian Federation; tel.: (499) 263-10-47; e-mail: a-zaycev@yandex.ru

Бронхолегочная дисплазия у детей: факторы риска и иммунобиохимические маркеры

А.С.Панченко, И.Н.Гаймоленко, А.В.Игнатьева

ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия": 672090, Чита, ул. Горького, 39А

Резюме

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) возникает при воздействии ряда факторов риска. Известно, что при развитии воспалительных процессов в легких приоритетная роль принадлежит провоспалительным и противовоспалительным цитокинам, при помощи которых индуцируются процессы свободнорадикального окисления и оксидативный стресс. В данном исследовании у детей с БЛД отмечается дисбаланс в системе "прооксидантная — антиоксидантная активность", повышение провоспалительных (интерлейкин (IL)-1 β , фактор некроза опухоли- α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов, трансформирующего фактора роста- β в сравнении со здоровыми.

Ключевые слова: новорожденный, бронхолегочная дисплазия.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-86-91

Bronchopulmonary dysplasia in children: risk factors, immunological and biochemical markers

A.S.Panchenko, I.N.Gaymolenko, A.V.Ignat'eva

State Educational Institution "Chita State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia: 39a, Gor'kogo ul., Chita, 672090, Russia

Summary

Bronchopulmonary dysplasia is related to several risk factors. Proinflammatory and antiinflammatory cytokines play the key role in the lung tissue inflammation by activation of free radical oxidizing, proteolysis-antiproteolysis imbalance and the oxidative stress.

The aim of this study was to identify risk factors of bronchopulmonary dysplasia in infants, to assess oxidant-antioxidant status and to determine immunological and biochemical markers of inflammation. *Methods.* Forty-five hospitalized children aged 1 to 4 months were involved: 25 children (of them, 15 males) with bronchopulmonary dysplasia and 20 children (9 males) without respiratory pathology. *Results.* The authors revealed proteolysis-antiproteolysis imbalance and increase in proinflammatory (IL-1 β , TNF- α) and antiinflammatory (IL-4) cytokine and TGF- β levels in children with bronchopulmonary dysplasia compared to controls. *Conclusion.* Diagnosis of bronchopulmonary dysplasia should take into account ante-natal and neonatal status of neonates. This disease is related to proteolysis-antiproteolysis imbalance, high oxidant and lower antioxidant activity.

Key words: neonates, bronchopulmonary dysplasia.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности новорожденных и грудных детей [1–3], формируется преимущественно у недоношенных и имеет хроническое течение [4, 5]. Незрелость системы антиоксидантной защиты (АОЗ) сопровождается риском повреждения тканей активными формами кислорода (АФК) [6–12]. Применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) является жизненно необходимым, однако вызывает неуправляемые процессы воспаления [13, 14]. Массивное повреждение альвеол, присоединение инфекции добавляет к асептическому воспалению инфекционный компонент, что стимулирует выброс провоспалительных цитокинов (интерлейкина (IL)-1 β , фактора некроза опухоли (TNF)- α) [15–18]. Одним из основных ростовых факторов, обуславливающих фиброзирование ткани легкого, является трансформирующий фактор роста- β_1 (TGF- β_1), содержание которого в легких у детей с БЛД повышено [19–21].

Целью работы явились определение значимых факторов риска формирования БЛД у детей раннего возраста, оценка иммунобиохимических маркеров воспаления и состояния оксидантной и антиоксидантной систем при данной патологии.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 45$; возраст — 1–4 мес.), находящиеся на лечении в отделении раннего возраста Краевой детской клинической больницы. Дети были разделены на 2 группы: 1-ю (основную) составили дети ($n = 25$: 15 мальчиков и 10 девочек) с диагнозом БЛД. У 18 (72 %) недоношенных отмечена БЛД новой формы; у 7 — классическая. Легкая степень БЛД выявлена в 2 случаях, средняя — в 17 (68 %), тяжелая — в 6. Диагноз БЛД устанавливался согласно современным критериям: поражение бронхиол и паренхимы легких, развитие эмфиземы, фиброза и / или нарушение репликации альвеол, зависимость от кислорода в возрасте ≥ 28 суток жизни, бронхообструктивный синдром и симптомы дыхательной недостаточности, характерные данные рентгенографической картины легких [3, 5].

Для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных при классической форме БЛД сурфактанты не применялись; использовались жесткие режимы ИВЛ, данные рентгенологического обследования (вздутие легких, фиброз, буллы). Новая форма устанавливалась у детей, гестационный возраст которых составил < 32 нед. Рентге-

нологически характерно гомогенное затемнение легочной ткани без ее вздутия. Для профилактики РДС применялись сурфактанты и щадящая респираторная поддержка. Тяжесть БЛД определялась сопоставимыми анамнестическими (состояние кислородозависимости в 36 нед. постконцептуального возраста у рожденных на сроке ≤ 32 нед. гестации и в 56 суток — у рожденных на сроке > 32 нед. гестации или при выписке со 2-го этапа выхаживания), клиническими (симптомы бронхиальной обструкции, хронической респираторной недостаточности) и рентгенографическими (гиперинфляция, повышение прозрачности, пневмосклероз) критериями [5].

Во 2-ю группу (сравнения) ($n = 20$: 9 мальчиков и 11 девочек) включены дети, у которых не сформировалась БЛД. Диагноз перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) установлен в 17 (85 %) случаях, внутриутробная инфекция (ВУИ) неуточненной этиологии выявлена у 2 новорожденных, гидроцефалия — у 1. Статистических различий ($p > 0,05$) в сравниваемых группах не установлено (табл. 1).

Так как во 2-ю группу сравнения вошли дети без патологии органов дыхания, но имеющие другую патологию, дополнительно создана 3-я группа (сравнения — дети более старшего возраста, у которых бралась кровь, т. к. по этическим соображениям у здоровых новорожденных детей кровь не забиралась), которую составили здоровые дети ($n = 14$; средний возраст — $5,3 \pm 1,3$ года), показатели которых расценивались как референсные.

Проведено исследование прооксидантной (ПОА) и антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови по методу Д.Н.Маянского и др. (1996), определено содержание про- (IL-1 β , TNF- α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов, TGF- β_1 при помощи иммуноферментного анализа (ИФА).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ *Statistica 6.0*, *Microsoft Excel 2010* в соответствии с принципами доказательной медицины. Проверка на нормальность распределения статистических показателей проводилась путем построения гистограмм в программе *Statistica 6.0* при использовании

критерия Колмогорова—Смирнова. При соответствии данных нормальному распределению значения количественных признаков представлялись в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение количественного признака, SD — стандартное отклонение среднего. Различия между группами выявлялись при помощи критериев χ^2 и Стьюдента. При ненормальном распределении количественных признаков данные представлялись в виде медианы (Me) (25–75-й перцентили). Использовались методы непараметрической статистики с применением U-критерия Манна—Уитни (сравнение 2 независимых переменных). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Беременность у женщин протекала на фоне соматической патологии: у 33,3 % — сердечно-сосудистой системы, у 22,2 % — пиелонефрит, у 5 — железодефицитная анемия. Острые вирусные инфекции отмечались у 8 беременных 1-й группы на сроках 18–29 нед. Во время беременности у 9 женщин наблюдалось латентное течение ВУИ, наличие иммуноглобулина G методом ИФА к цитомегаловирусной инфекции; вирус простого герпеса 1-го типа — у 8; инфекции микоплазменной, уреоплазменной и хламидийной этиологии — у 8; трихомонадный кольпит — у 5. В анамнезе 7 женщин — перенесенный сифилис. В 1-й группе тяжелый гестоз отмечался в 5 случаях, средней степени — в 2, во 2-й — тяжелый гестоз — в 2, средней степени — в 1 случае. Плацентарная недостаточность субкомпенсированной формы у установлена в 1-й группе — у 84 % пациенток в группе сравнения — у 55 % беременных ($p = 0,003$). В 1-й группе проявления хронической внутриутробной гипоксии плода были в 96 %, во 2-й группе — в 75 % случаев ($p = 0,039$). Наиболее часто синдром задержки внутриутробного развития плода отмечался в 1-й группе ($p = 0,045$). Состояние при рождении у всех детей оценено как тяжелое, что обусловлено развитием дыхательной недостаточности с первых часов жизни, неврологическими проявлениями (симптомы угнетения ЦНС, возбуждение, судорожный синдром), морфофункциональной незрелостью на фоне недоношенности. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте ≤ 3 баллов отмечалась у 11 (28,8 %) детей, что свидетельствовало о тяжелой асфиксии при рождении (частота асфиксии — 36 % vs 20 % в 1-й и 2-й группах соответственно). Клиническая картина РДС в 1-й группе выявлена в 96 % случаев, тяжелый РДС — в 72 %; в группе сравнения — у 1 пациента ($p < 0,05$). Сурфактант после рождения получили в 1-й группе 68 % новорожденных, во 2-й — 35 % ($p < 0,05$), однако несмотря на применение Куросурфа, в группе недоношенных развилась БЛД. В связи с прогрессированием тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных проведение ИВЛ требовалось в 68,8 % случаев, чаще на ИВЛ находились недоношенные 1-й группы — 92 %, в группе сравнения — 35 % ($p < 0,05$). При оценке сроков ИВЛ отме-

Таблица 1
Распределение больных по возрасту
(гестационный и средний), массе тела при рождении,
оценке по шкале Апгар, $M \pm SD$
Table 1
Distribution of patients according to gestational age,
average age, weight in birth, and Apgar scores, $M \pm SD$

Признак	Основная группа, $n = 25$	Группа сравнения, $n = 20$
Срок гестации, нед.	$30,08 \pm 2,90$	$32,70 \pm 2,04$
Возраст при обследовании, мес.	$1,7 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,3$
Масса тела при рождении, г	$1\,351,0 \pm 416,0$	$1\,898,0 \pm 543,0$
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	$4,8 \pm 1,6$	$5,1 \pm 1,6$
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	$5,50 \pm 2,04$	$6,20 \pm 2,05$

чено, что более длительная респираторная поддержка проводилась у детей 1-й группы (в среднем — 10,6 дня (2–37 дней), во 2-й группе — 6,1 дня (1–25 дней) ($p = 0,000012$). Обращает на себя внимание факт частых повторных реинтубаций по поводу прогрессирования дыхательной недостаточности в группе детей с БЛД (10 случаев vs 1 случая в группе сравнения соответственно), в дальнейшем проводилась пролонгированная оксигенотерапия от 15 до 90 дней через лицевую маску. У детей 1-й группы после перенесенного РДС отмечалась затяжная неонатальная пневмония, потребовавшая длительной оксигенотерапии и курсовой антибактериальной терапии. Тяжесть состояния усугублялась поражением ЦНС: в 1-й группе — гипоксически-геморрагического генеза в форме внутрижелудочного кровоизлияния с формированием перивентрикулярной лейкомаляции, в группе сравнения — гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в сочетании с травмой шейного отдела позвоночника. Рентгенологические критерии учитывались при постановке диагноза БЛД у детей после 28-го дня жизни и для уточнения тяжести ее течения. Первые достоверные рентгенологические признаки БЛД обычно выявлялись на 21–28-е сутки жизни в виде интерстициального фиброза, обогащения легочного рисунка за счет сосудистого компонента на фоне неравномерного вздутия легочных полей.

Недоношенным с БЛД средней и тяжелой степени назначалась ингаляционная терапия пульмикортом в дозе 250–700 мкг, а с БЛД клинически тяжелой

степени ($n = 7$), требующей длительной кислородотерапии, — системные гормоны (дексаметазон) коротким курсом. У детей с БЛД также проводилась терапия по поводу анемии, включающая назначение гемотрансфузий, эритропоэтинов и препаратов железа. В дальнейшем оценивался характер воспалительного и гипоксического состояния. У детей с БЛД заболевание сопровождалось активацией процессов свободнорадикального окисления, о чем свидетельствуют высокие показатели ПОА. Отмечено, что низкие показатели АОА (4,69 усл. ед.) — ниже в 1,5 раза, чем у детей без патологии органов дыхания, и в 2 раза ниже, чем у здоровых. Об этом же свидетельствует коэффициент соотношения про- и противовоспалительных цитокинов (K_C), который увеличивается у детей с БЛД в 2 раза по сравнению с детьми без патологии дыхательной системы и в 3 раза — по сравнению со здоровыми. Содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови (табл. 2) у лиц контрольной группы (здоровые) в среднем составили 38,8 и 41,4 пг / мл, в то время как при БЛД — 53,0 и 49,5 пг / мл, а у детей без БЛД — 57,0 и 50,3 пг / мл соответственно.

Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 и TGF- β в группе детей с БЛД был в 2 раза выше. Индекс K_C у больных БЛД смещен в сторону IL-4.

Таким образом, при анализе факторов риска развития БЛД подтверждены известные данные о предрасполагающих и причинных факторах, способствующих развитию данной патологии. В данном исследовании значимыми антенатальными факторами риска раз-

Таблица 2
Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и показатели АОА и ПОА;
Me (25–75-й перцентили)

Table 2
Serum concentrations of proinflammatory and antiinflammatory cytokines and parameters of oxidant-antioxidant activity (Me_{25–75})

Показатель	1-я группа, $n = 25$	2-я группа, $n = 20$	3-я группа, $n = 14$
IL-1 β , пг / мл	53 (44,8–67,7) $p_{1-2} = 0,120$	57 (49,65–65,8) $*p_{2-3} = 0,003$	38,7 (36,8–46,5) $*p_{1-3} = 0,005$
TNF- α , пг / мл	49,5 (43–78,1) $p_{1-2} = 0,110$	50,3 (46,4–61,3) $*p_{2-3} = 0,003$	41,4 (39,3–45,4) $*p_{1-3} = 0,006$
IL-4, пг / мл	101,0 (81,2–111,3) $*p_{1-2} = 0,0001$	49,7 (45,65–54,3) $p_{2-3} = 0,001$	36,8 (33,4–39,4) $*p_{1-3} = 0,0001$
TGF- β_1 , пг / мл	101,0 (87,6–125,8) $*p_{1-2} = 0,0001$	45,4 (41–49,05) $p_{2-3} = 0,05$	42,4 (38,6–44,6) $*p_{1-3} = 0,0001$
IL-1 β / IL-4	0,5 (0,43–0,72) $*p_{1-2} = 0,0001$	1,2 (1,04–1,29) $p_{2-3} = 0,07$	1,1 (0,97–1,27) $*p_{1-3} = 0,0001$
TNF- α / IL-4	0,5 (0,44–0,75) $*p_{1-2} = 0,002$	1,1 (0,96–1,19) $p_{2-3} = 0,06$	1,2 (1,07–1,21) $*p_{1-3} = 0,001$
АОА, усл. ед.	4,7 (4,3–5,46) $*p_{1-2} = 0,0001$	7,2 (6,19–8,15) $p_{2-3} = 0,05$	9,6 (8,23–10,55) $*p_{1-3} = 0,0001$
ПОА, усл. ед.	0,9 (0,76–0,99) $*p_{1-2} = 0,04$	0,6 (0,48–0,68) $p_{2-3} = 0,06$	0,6 (0,48–0,59) $*p_{1-3} = 0,03$
ПОА / АОА	19,02 (14,8–23,9) $*p_{1-2} = 0,001$	9,7 (5,8–11,37) $p_{2-3} = 0,05$	6,1 (4,83–6,67) $*p_{1-3} = 0,0001$

Примечание: * p – различия между группами выявлялись при помощи критерия Манна–Уитни.
Note: * p – difference between groups was evaluated using Mann–Whitney criterion.

вития БЛД у недоношенных стали заболеваниями женщин во время беременности: сердечно-сосудистая патология, острые вирусные инфекции, трихомонадный кольпит. Беременность у женщин протекала на фоне развития субкомпенсированной хронической фетоплацентарной недостаточности, отмечались хроническая внутриутробная гипоксия и синдром задержки внутриутробного развития плода.

Факторами риска формирования БЛД после рождения у недоношенных в неонатальном периоде стали развитие РДС тяжелой степени, длительная ИВЛ и повторная реинтубация. В группе детей с клинической картиной БЛД статистически чаще в неонатальном периоде отмечалось поражение ЦНС в форме внутрижелудочного кровоизлияния II–III степени, тяжелая ранняя анемия недоношенных, затяжная неонатальная пневмония и иммунодефицитное состояние [2, 3, 5].

Изучены некоторые патогенетические механизмы формирования БЛД в постнеонатальном периоде. Известно, что при патологических процессах в организме недоношенного в неонатальном периоде развиваются оксидативный стресс и дисрегуляция процессов на уровне межклеточного взаимодействия. Незрелость системы АОЗ сопровождается риском повреждения тканей АФК. Применение ИВЛ с жесткими параметрами, с одной стороны, является жизненно необходимым, с другой — при этом нередко запускаются неуправляемые процессы воспаления и замыкается ряд порочных кругов:

воспаление → ИВЛ → воспаление

оксидантный стресс → ИВЛ → оксидантный стресс.

При избытке АФК в сочетании с недостаточностью системы АОЗ повреждаются ткани легкого и активируются воспалительные процессы [4, 9, 10]. Воспаление легочных структур, вызываемое свободными радикалами, часто сочетается с бактериальным воспалением.

В результате исследования показано, что БЛД у детей сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления, о чем свидетельствуют высокие показатели ПОА и низкие — АОА. Показатели АОА в 1,5 раза ниже, чем у детей без патологии органов дыхания и 2 раза ниже, чем у здоровых ($p < 0,05$). Об этом же свидетельствует K_C , который увеличивается при БЛД в 2 раза по сравнению с показателем у детей без патологии дыхательной системы и в 3 раза — по сравнению со здоровыми. Содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α в сыворотке крови у детей с БЛД и в группе пациентов без заболеваний органов дыхания повышено в сравнении с контролем ($p < 0,05$). Высокая концентрация провоспалительных цитокинов у детей обеих групп, вероятно, обусловлена неспецифическим характером изменений провоспалительного цитокинового статуса, независимо от характера и локализации патологического процесса. Поэтому у детей с бронхолегочной патологией или с перинаталь-

ным поражением ЦНС (группа сравнения) отмечен более высокий уровень IL-1 β и TNF- α .

Таким образом, в результате активации макрофагов увеличивается количество IL-1, который выступает в качестве одного из главных медиаторов в формировании местной воспалительной реакции и острофазного ответа при инфекционном поражении. Это, в свою очередь, посредством воздействия на Т-лимфоциты приводит к увеличению уровня IL-4, который ограничивает синтез макрофагами провоспалительных IL-1 β и TNF- α [11, 12, 15–17].

Одним из основных ростовых факторов, приводящих к фиброзированию ткани легкого, является TGF- β_1 , который усиливает синтез белков межклеточного матрикса, коллагена, активирует нейтрофилы, способствует новообразованию соединительной ткани и сосудов, являясь фиброгенным цитокином, стимулирует изменение структуры стенки бронха и его ремоделирование [19, 21].

Данный факт подтвердился результатами проведенных исследований противовоспалительных цитокинов IL-4 и TGF- β в сыворотке крови, содержание которых у детей с БЛД увеличено в 2 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). При расчете K_C выявлено, что в сыворотке крови больных БЛД баланс смещен в сторону IL-4.

Предполагается приоритет патогенетических механизмов при развитии фиброгенеза у пациентов с БЛД. В неонатальном периоде на фоне острой фазы воспаления, обусловленной РДС и вторичным инфекционным процессом, усиливается ПОА сыворотки крови, повышается содержание провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α и снижается уровень антиоксидантов. Учитывая морфофункциональную незрелость недоношенных, заболевание приобретает длительное течение и сопровождается хронической фазой воспаления, в которую сохраняется дисбаланс ПОА и АОА сыворотки крови и повышается содержание противовоспалительного цитокина IL-4 и TGF- β_1 . Данные механизмы, вероятно, лежат в основе нарушения структуры стенки бронха и играют определенную роль в развитии легочного фиброза, который является основным диагностическим критерием БЛД [9, 10, 13, 14, 17–20].

Заключение

При постановке диагноза БЛД у недоношенных следует учитывать статистически значимые антенатальные и неонатальные факторы риска.

Течение БЛД у детей сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления: высокие показатели ПОА и низкие — АОА.

Содержание про- (IL-1 β , TNF- α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов и TGF- β повышено у детей с БЛД в сравнении со здоровыми.

У пациентов с данной патологией баланс про- и противовоспалительных цитокинов смещен в сторону противовоспалительного цитокина IL-4.

Литература

- Каганов С.Ю., Розанова Н.Н., Лев Н.С. Современные вопросы определения и классификации клинических форм инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей. *Педиатрия*. 2004; 1: 1–5.
- Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Е.А., Полянин Д.В. Клинико-фармакоэкономическая оценка эффективности терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни. В кн.: Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., ред. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. М.; 2007. 21–28.
- Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: *Дисс. ... д-ра мед. наук*. М.; 2010.
- Басаргина М.А. Клинико-биохимическая оценка роли факторов оксидативного стресса в формировании бронхолегочной дисплазии у детей. В кн.: Басаргина М.А., Давыдова И.В., Бершова Т.В., Баканов М.И. *Современные проблемы педиатрии и опыт их научного решения*. Ярославль; 2007; 122–123.
- Давыдова И.В., Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: вопросы терминологии и классификации. *Российский педиатрический журнал*. 2008; 2: 18–23.
- Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Симбирцев А.С. и др. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей. *Int. J. Immunol. Rehabilitation*. 2000; 2 (1): 175–185.
- Голубев А.М., Перепелица С.А., Смердова Е.Ф., Мороз В.В. Клинико-морфологические особенности дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (3): 49–55.
- Разуваева Ю.В. Критерии воспаления при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей: *Дисс. ... канд. мед. наук*. М.; 2007.
- Романова-Салмина В.Д. Оценка антиоксидантной системы в развитии бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с различным гестационным возрастом. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2009; 7–8: 127–129.
- Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания. *Пульмонология*. 2006; 5: 122–125.
- Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
- Панченко А.С., Гаймоленко И.Н., Тихоненко О.А., Игнатьева А.В. Бронхолегочная дисплазия: клиника, диагностика, исходы. *Забайкальский медицинский вестник*. 2013; 1: 175–183. Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>
- Dani C., Cecchi A., Bertini G. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant. *Minerva Pediatr*. 2004; 56: 381–394.
- Kwinta P., Bik-Multanowski M., Mitkowska Z. et al. Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr. Res*. 2008; 64 (5): 682–688.
- Железникова Ф.Г. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. *Цитокины и воспаление*. 2009; 1: 10–12.
- Johnston C.J., Wright T.W., Reed C.K., Finkelstein J.N. Comparison of adult and newborn pulmonary cytokine mRNA expression after hyperoxia. *Exp. Lung Res*. 1997; 23: 537–552.
- Jonson B.H., Masood M.Y.A., Belcastro R. A critical role for the IL 1 receptor in lung injury induced in neonatal rats by 60% O₂. *Pediatr. Res*. 2009; 66 (3): 260–265.
- Jonsson B., Li Y.H., Noack G. et al. Downregulatory cytokines in tracheobronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity. *J. Acta Paediatr*. 2000; 89 (11): 1375–1380.
- Хежева Ф.М., Мазур Н.А. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2006; 3: 64–67.
- Buhimschi I.A., Buhimschi C.S., Pupkin M., Weiner C.P. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2003; 189: 181–188.
- Harris W.T., Muhlebach M.S., Oster R.A. et al. Transforming growth factor-beta(1) in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol*. 2009; 44 (11): 1057–1064.

Поступила 25.02.14
УДК 616.233/24-007.17-053.2

References

- Kaganov S.Yu., Rozanova N.N., Lev N.S. Current issues of definition and clinical characterization of infection and inflammatory diseases in children. *Pediatr. Res*. 2004; 1: 1–5 (in Russian).
- Ovsyannikov D.Yu., Kuz'menko L.G., Degtyareva E.A., Polyani D.V. Clinical and pharmacoeconomic assessment of treatment efficacy of bronchopulmonary dysplasia in children of first 3 years of life. In: Mizernitskiy Yu.L., Tsaregorodtsev A.D. (eds.); *Pediatric pulmonology: problems and solutions*. Moscow; 2007; 21–28 (in Russian).
- Ovsyannikov D.Yu. Bronchopulmonary dysplasia in children of first 3 years of life: *Diss.* Moscow, 2010 (in Russian).
- Basargina M.A. Clinical and biochemical assessment of a role of oxidative stress for bronchopulmonary dysplasia occurrence in children. In: Basargina M.A., Davydova I.V., Bershova T.V., Bakanov M.I. *Current pediatric problems and an experience of their scientific solution*. Yaroslavl; 2007. 122–123 (in Russian).
- Davydova I.V., Ovsyannikov D.Yu. Bronchopulmonary dysplasia: issues of terminology and classification. *Rossiyskiy peditricheskii zhurnal*. 2008; 2: 18–23 (in Russian).
- Volodin N.N., Degtyareva M.V., Simbirtsev A.S. et al. A role of proinflammatory and antiinflammatory cytokines for immune adaptation of neonates. *Int. J. Immunol. Rehabilitation*. 2000; 2 (1): 175–185 (in Russian).
- Golubev A.M., Perepelitsa S.A., Smerdova E.F., Moroz V.V. Clinical and structural features of respiratory disorders in preterm newborns. *Obshchaya reanimatologiya*. 2008; 4 (3): 49–55 (in Russian).
- Razuvaeva Yu.V. Inflammatory criteria in childhood chronic respiratory diseases: *Diss.* Moscow; 2007 (in Russian).
- Romanova-Salmina V.D. A role of antioxidant status for development of bronchopulmonary dysplasia according to gestational age in preterm newborns. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2009; 7–8: 127–129 (in Russian).
- Soodaeva S.K. Oxidative stress and antioxidant therapy in respiratory diseases. *Pul'monologiya*. 2006; 5: 122–125 (in Russian).
- Mayanskiy D.N. Lectures on clinical pathology. Practical handbook. Moscow; GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).
- Panchenko A.S., Gaymolenko I.N., Tikhonenko O.A., Ignat'eva A.V. Bronchopulmonary dysplasia: clinical signs, diagnosis, outcomes. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2013; 1: 175–183. Available at: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (in Russian).

13. Dani C., Cecchi A., Bertini G. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant. *Minerva Pediatr.* 2004; 56: 381–394.
14. Kwinta P., Bik-Multanowski M., Mitkowska Z. et al. Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr. Res.* 2008; 64 (5): 682–688.
15. Zheleznikova F.G. Cytokines as predictors of course and outcome of infections. *Tsitokiny i vospalenie.* 2009; 1: 10–12 (in Russian).
16. Johnston C.J., Wright T.W., Reed C.K., Finkelstein J.N. Comparison of adult and newborn pulmonary cytokine mRNA expression after hyperoxia. *Exp. Lung Res.* 1997; 23: 537–552.
17. Jonson B.H., Masood M.Y.A., Belcastro R. A critical role for the IL 1 receptor in lung injury induced in neonatal rats by 60% O₂. *Pediatr. Res.* 2009; 66 (3): 260–265.
18. Jonsson B., Li Y.H., Noack G. et al. Downregulatory cytokines in tracheobronchial aspirate fluid from infants with chronic lung disease of prematurity. *J. Acta Paediatr.* 2000; 89 (11): 1375–1380.
19. Khezheva F.M., Mazur H.A. Serum markers of fibrosis in patients with hypertension. *Kardiologiya.* 2006; 3: 64–67 (in Russian).
20. Buhimschi I.A., Buhimschi C.S., Pupkin M., Weiner C.P. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 181–188.
21. Harris W.T., Muhlebach M.S., Oster R.A. et al. Transforming growth factor-beta(1) in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44 (11): 1057–1064.

Received February 25, 2014
UDC 616.233/24-007.17-053.2

Информация об авторах

Панченко Александра Сергеевна – к. м. н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России; тел.: (3022) 35-43-24, факс: (3022) 32-30-58; e-mail: sashawomen@mail.ru

Гаймоленко Инесса Никандровна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России; тел.: (3022) 35-43-24, факс: (3022) 32-30-58; e-mail: ingaim@mail.ru

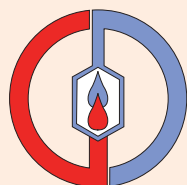
Игнатьева Анна Владимировна – ассистент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России; тел.: (3022) 35-43-24, факс: (3022) 32-30-58; e-mail: annai78@yandex.ru

Author information

Panchenko Aleksandra Sergeevna, PhD, assistant professor, Head of Department of Pediatrics Propedeutics, State Budget High-Level Educational Institution "Chita State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia, tel.: (3022) 35-43-24, fax: (3022) 32-30-58; e-mail: sashawomen@mail.ru

Gaymolenko Inessa Nikandrovna, MD, Professor, Head of Department of Pediatrics, State Budget High-Level Educational Institution "Chita State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3022) 35-43-24, fax: (3022) 32-30-58; e-mail: ingaim@mail.ru

Ignat'eva Anna Vladimirovna, Assistant Lecturer of Department of Pediatrics, State Budget High-Level Educational Institution "Chita State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3022) 35-43-24, fax: (3022) 32-30-58; e-mail: annai78@yandex.ru.



Уважаемые коллеги!

15–16 октября 2015 года в Москве пройдет II Научно-практическая конференция Национального общества специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции

Лечебный гемаферез и экстракорпоральная гемокоррекция: проблемы и перспективы

Целью Конференции является консолидация деятельности специалистов, работающих в области экстракорпоральной гемокоррекции и в смежных областях медицины, направленная на изучение и обобщение опыта применения данных методов и патогенетически обоснованное внедрение их в широкую практику.

Основные темы Конференции:

- Лечебный гемаферез
- Экстракорпоральная гемокоррекция в интенсивной терапии
- Физико-химические методы гемокоррекции
- Организационно-правовые аспекты экстракорпоральной гемокоррекции
- Проблемы формирования и развития инновационной и производственной инфраструктуры экстракорпоральной гемокоррекции

Планируется проведение заседаний и круглых столов совместно с медицинскими научными обществами.

Предполагается участие в Конференции ведущих отечественных и зарубежных специалистов, главных специалистов Министерства здравоохранения, Федерального медико-биологического агентства и Федерального агентства научных организаций России, Клуба инвесторов фармацевтической и медицинской промышленности.

Конференция пройдет в НИИ физико-химической медицины ФМБА России по адресу:
Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Электронная регистрация участников и прием тезисов производятся до 31.05.15

Подробная информация — на сайтах:

haemo.niifhm.ru

niifhm.ru/haemo

expodata.ru/~expopress/2015/gemaferez/

Контакты: *Комов Владимир Викторович*, тел.: (916) 714-64-47; e-mail: vladokom@mail.ru
Соловьева Ирина Николаевна, тел.: (916) 945-75-41; e-mail: irinas0210@yandex.ru
Васильева Людмила Львовна, тел.: (499) 246-91-65; e-mail: vll@niifhm.ru

Председатель Организационного комитета академик РАН *В.И.Сергиенко*

Значение фиксированных комбинаций длительно действующих антихолинергических препаратов и длительно действующих β_2 -агонистов в терапии хронической обструктивной болезни легких

С.Н.Авдеев

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

Резюме

Терапия фиксированной комбинацией длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХП) и длительно действующего β_2 -агониста (ДДБА) на основе индакатерола и гликопиррония характеризуется высокой клинической эффективностью по сравнению с монокомпонентами препарата. По результатам проведенных клинических исследований подтверждена фармакологическая концепция о синергичном потенцировании бронхорасширяющего эффекта при использовании препаратов с разными механизмами действия, каковыми являются ДДБА и ДДАХП. Важно, что достижение дополнительного терапевтического эффекта возможно без повышения риска развития нежелательных явлений. Все это является основанием для заключения, что совместное назначение индакатерола и гликопиррония может привести к оптимизации и максимизации бронходилатации у многих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у которых не достигается адекватного улучшения бронхиальной проходимости при использовании лишь одного бронходилататора. При комбинированной терапии индакатеролом и гликопирронием (препарат QVA149) у пациентов с ХОБЛ значительно улучшаются клинические симптомы, легочная функция, качество жизни, снижается число обострений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры, фиксированные комбинации, длительно действующие антихолинергические препараты, длительно действующие β_2 -агонисты, индакатерол, гликопиррония бромид.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-93-100

A role of fixed combinations of long-acting anticholinergics and long-acting β_2 -agonists in therapy of chronic obstructive pulmonary disease

S.N.Avdeev

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

Summary

Treatment with fixed combinations of a long-acting anticholinergic (LAMA) glycopyrronium and a long-acting β_2 -agonist (LABA) indacaterol is characterized by high clinical efficacy when compared to single components. Published results of clinical trials are in line with the pharmacological theory about synergy of bronchodilators with different mechanisms of action such as LAMA and LABA. Importantly, an additional therapeutic effect could be achieved without increasing risk of adverse events. This allows conclusion that administration of indacaterol and glycopyrronium could achieve the optimal and maximal bronchodilation in most patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who fail to improve bronchial obstruction with a single bronchodilator. A combined therapy with indacaterol and glycopyrronium (QVA149) was shown to significantly improve clinical symptoms, lung function, quality of life and decrease in number of exacerbations in COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, fixed combinations, long-acting anticholinergics, long-acting β_2 -agonists, indacaterol, glycopyrronium bromide.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием неполностью обратимой бронхиальной обструкцией; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей (ДП) на повреждающие частицы или газы [1, 2]. Патогенез ХОБЛ основан на воспалении и ремоделировании, которые являются причиной обструкции малых ДП, гиперпродукции бронхиального секрета и деструкции легочной паренхимы [3]. Кроме того, для ХОБЛ характерны системные проявления — снижение массы скелетных мышц и сопут-

ствующие сердечно-сосудистые заболевания, а также остеопороз, сахарный диабет и депрессия [2].

Бронходилататоры (БД) при ХОБЛ признаны фармакологическими препаратами 1-й линии, при их воздействии уменьшаются клинические симптомы, воздушные ловушки и легочная гиперинфляция, улучшаются качество жизни (КЖ) бронхиальная проходимость [1]. Наиболее эффективными среди БД сегодня признаны длительно действующие (с длительностью эффекта до 24 ч) БД (ДДБД), которые в настоящее время являются основой базисной терапии ХОБЛ, при которой уменьшаются симптомы заболевания и риск развития обострений ХОБЛ [1].

К ДДБД относятся препараты с различными механизмами действия — длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА). При воздействии ДДАХП ингибируется влияние ацетилхолина (АцХ) на мускариновые рецепторы, а ДДБА — усиливается сигналинг циклического аденозинмонофосфата через стимуляцию β_2 -адренергических рецепторов (β_2 -АР) [1].

Согласно GOLD, пациентам с ХОБЛ в качестве начальной поддерживающей терапии рекомендовано назначение ДДБА либо ДДАХП, а при более тяжелых стадиях заболевания — комбинации ДДБА и ДДАХП либо фиксированные комбинации ДДБА и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [4–6]. Однако до настоящего времени комбинация ДДБА и ДДАХП используется достаточно редко.

Относительно недавно несколькими фармацевтическими компаниями были созданы фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью одного ингалятора (см. таблицу). В большинстве исследований, посвященных эффективности комбинаций ДДБА / ДДАХП, продемонстрировано превосходство эффективности монотерапии входящих в их состав БД.

Среди всех известных на сегодня комбинаций ДДБА и ДДАХП наибольшее число клинических исследований было посвящено фиксированной комбинации индакатерола и гликопиррония бромида (препарат известен под аббревиатурой QVA149) [7]. В данной статье приводится обзор механизмов действия фиксированной комбинации QVA149, обсуждаются клинические и функциональные эффекты препарата, его безопасность и переносимость.

Научное обоснование для комбинации ДДАХП и ДДБА

В нескольких лабораторных исследованиях показан линейный профиль бронходилатационного эффекта (БДЭ) β_2 -агонистов и АХП в режиме монотерапии при низких концентрациях препаратов, за которым следует пологая кривая при высоких концентрациях

препаратов [8, 9]. Ингаляционное введение бронхорасширяющих препаратов у пациентов с обструктивными заболеваниями легких характеризуется похожим профилем — при использовании высоких доз дальнейшего дополнительного БДЭ не наблюдается [10, 11]. В клинической практике это означает, что при высоких дозах β_2 -агонистов и АХП в режиме монотерапии эффективность не повышается, но вследствие их системной абсорбции могут возникнуть дополнительные нежелательные явления.

В клинических исследованиях по ХОБЛ определены дозы ДДБД (как ДДБА, так и ДДАХП), обладающих оптимальным терапевтическим индексом [12, 13]. Дополнительный бронхорасширяющий эффект может быть достигнут при использовании комбинации β_2 -агонистов и АХП благодаря их различным и комплементарным механизмам действия [14]. Данная концепция хорошо известна и уже давно успешно реализуется для комбинаций короткодействующих β_2 -агонистов и АХП, например в виде комбинации фенотерола и ипратропия бромида (препарат Беродуал®). Что касается ДДБД, то во многих исследованиях были продемонстрированы дополнительные преимущества совместного назначения ДДБА и ДДАХП через отдельные ингаляторы перед их монокомпонентами [15–25]. Величина дополнительного аддитивного эффекта на легочную функцию значительно варьировала в исследованиях, что было связано с различными временными интервалами проведения функциональных исследований, размерами выборок пациентов и др. Тем не менее почти во всех исследованиях подтверждается клиническая целесообразность двойной бронходилатационной терапии. Более того, продемонстрировано, что повышение дозы ДДБА индакатерола от 300 до 600 мкг в сутки менее эффективно, чем использование комбинации индакатерола в дозе 300 мкг в сутки и ДДАХП гликопиррония [26].

Паттерны бронходилатационного ответа на один БД значительно варьируются у разных пациентов, и у некоторых больных демонстрируется лучший ответ на терапию с помощью одного класса БД по сравнению с другим. Также хорошо известно, что

Таблица
Фиксированные комбинации ДДБА / ДДАХП
Table
Fixed combinations of LABA / LAMA

ДДБА	ДДАХП	Фаза развития фиксированной комбинации	Дозы	Ингалятор	Компания-производитель
Индакатерол	Гликопирроний	Одобен (Ultibro®) в ЕС, Японии	110 / 50 мкг 1 раз в сутки	Бризхалер®	Novartis
Вилантерол	Умеклидиний	Одобен (Anoro®) в США, ЕС, РФ	62,5 / 25,0 мкг 1 раз в сутки	ELLIPTA®	GSK, Theravance
Формотерол	Аклидиний	Одобен (Duaklir®) в ЕС	400 / 12 мкг 2 раза в сутки	Genuair®	Almirall, Forest
Олодатерол	Тиотропий	Подан на регистрацию в ЕС, США	5 / 5 мкг 1 раз в сутки	Respimat® Soft Mist®	Boehringer Ingelheim
Формотерол	Гликопирроний	Исследования III фазы	2 раза в сутки	Дозированный аэрозольный ингалятор	AstraZeneca

Примечание: ЕС – Европейский Союз.

величина ответа на один и тот же препарат может значительно различаться в разные дни [27]. При комбинированной терапии ДДБА и ДДАХП имеется потенциал получения максимального БДЭ и преодоления вариабельности ответа на терапию одним из препаратов. По результатам лабораторных исследований показано, что при совместном назначении ДДБА и ДДАХП могут развиваться синергичные эффекты вследствие действия различных механизмов. Например, в результате активации β_2 -агонистами пресинаптических β_2 -АР уменьшается высвобождение АцХ [14], кроме того, в гладкомышечных клетках ДП М3-рецепторы и β_2 -АР могут оказывать взаимное влияние друг на друга (рис. 1) [28].

Клиническая эффективность фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (QVA149)

К настоящему времени накоплена достаточная доказательная база клинических исследований, в которых продемонстрирована эффективность фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (QVA149) у пациентов с ХОБЛ [7]. Положительные результаты данных исследований явились основой для регистрации QVA149 во многих странах Евросоюза, Канаде и Японии [29–31]. Во всех проведенных исследованиях QVA149 назначался при помощи дозированного порошкового ингалятора *Бризхалер*® 1 раз в сутки; в 1 капсуле содержалось 110 мкг индакатерола и 50 мкг гликопиррония (доставленная доза, т. е. доза на уровне мундштука ингалятора составляла 85 и 43 мкг соответственно).

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ENLIGHTEN продолжительностью 52 нед. были включены пациенты ($n = 339$) со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (постбронходилатационный (ПБД) ОФВ₁ составлял 30–80 %_{долж.}) [32]. Продemonстрировано значительное превосходство препарата QVA149 перед плацебо по влиянию на функциональные показатели: в течение всего периода исследования минимальные и пиковые значения ОФВ₁ в группе комбинированной терапии были достоверно выше. Кроме того, терапия QVA149 сопровождалась выраженным уменьшением респираторных симптомов и снижением потребности в приеме короткодействующих БД (КДБД) по потребности [32].

В исследовании SHINE ($n = 2\,144$) пациенты со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (ПБД ОФВ₁ – 30–80 %_{долж.}) были рандомизированы на 5 групп терапии:

- QVA149 ($n = 475$);
- индакатерол 150 мкг ($n = 477$);
- гликопирроний 50 мкг ($n = 475$);
- тиотропий 18 мкг ($n = 483$);
- плацебо ($n = 234$) [33].

Исследование продолжалось 26 нед., все виды терапии пациенты принимали 1 раз в сутки с помощью ингалятора *ХандиХалер*® (группа тиотропия) либо с помощью ингалятора *Бризхалер*® (все остальные группы). Среди больных ХОБЛ, включенных в исследование, преобладали мужчины (75,4 %); у 74,6 % пациентов на протяжении 1 года до включения в исследование не было обострений ХОБЛ.

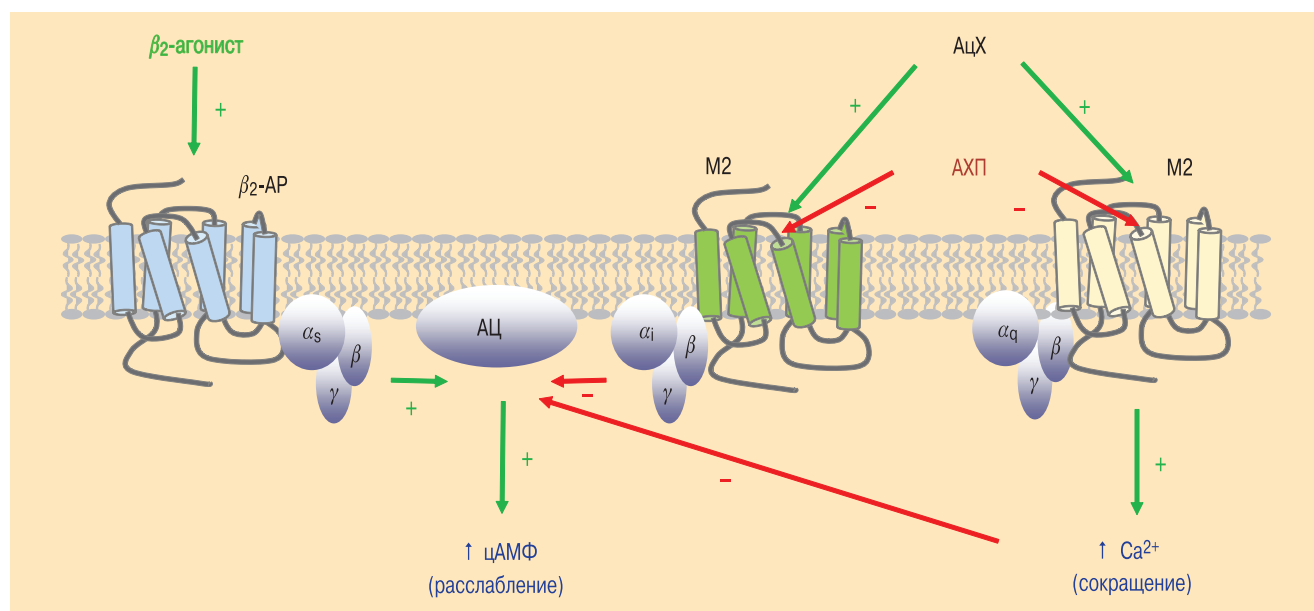


Рис. 1. Синергизм ДДБА и ДДАХП: возможные внутриклеточные сигнальные пути. β_2 -Агонисты активируют β_2 -АР, которые связаны со стимулирующим протеином G (Gs), ответственным, в свою очередь, за стимуляцию аденилатциклазы и последующее повышение внутриклеточной концентрации вторичного мессенджера циклического аденозин-3'5'-монофосфата. Бронхоконстрикторный эффект АцХ может быть ингибирован АХП, действие которых опосредовано через конкурентный антагонизм с мускариновыми рецепторами. АцХ-зависимое сокращение гладкомышечных клеток в основном опосредуется путем стимуляции М3-рецепторов, а М2-рецепторы ответственны за ингибирование высвобождения АцХ из постганглионарных парасимпатических нервных волокон. При совместном назначении ДДБА и ДДАХП можно ожидать дополнительного благоприятного эффекта комбинации. Например, β_2 -агонистами активируются пресинаптические β_2 -АР, в результате уменьшается высвобождение АцХ, кроме того, в гладкомышечных клетках ДП М3-рецепторы и β_2 -АР могут оказывать взаимное влияние.

Fig. 1. LABA / LAMA synergy: possible intracellular signal pathways

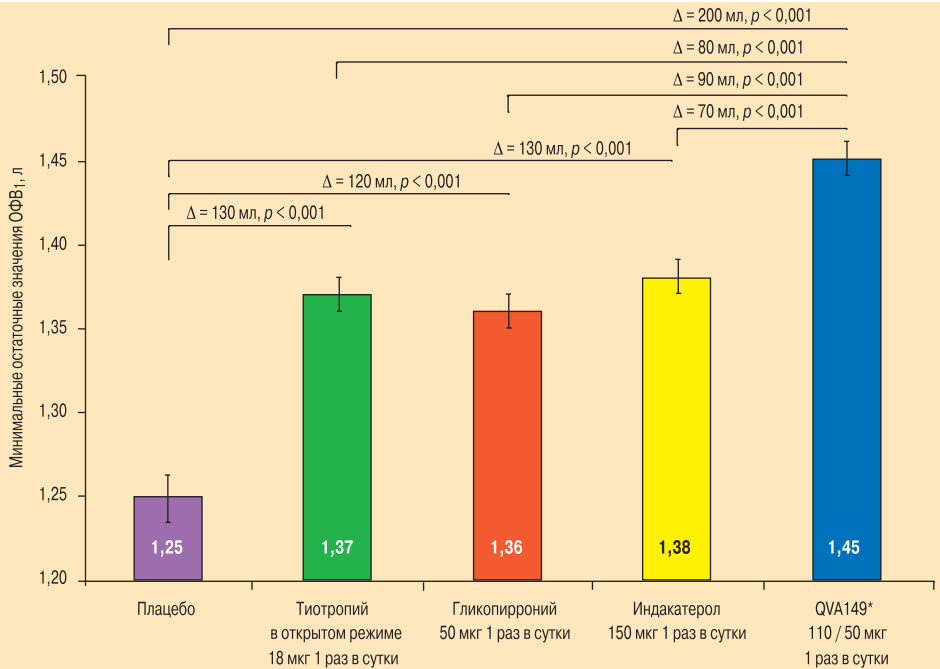


Рис. 2. Увеличение минимального ОФВ₁ в конце периода дозирования на 26-й неделе [33]
Примечание: * – $p < 0,05$.
Fig. 2. Increase in trough FEV₁ at the end of the dosing period in 26 week [33]

Больные всех 5 групп были сравнимы между собой по функциональным показателям до начала исследования. Согласно результатам исследования, при терапии QVA149 на 26-й неделе достоверно улучшились минимальный (добронходилатационный) и пиковый ОФВ₁ (рис. 2) и пиковая скорость выдоха [33]. Кроме того, при терапии QVA149 по сравнению с плацебо, тiotропием и гликопирронием через 12 нед. и по сравнению с плацебо и тiotропием – через 26 нед. достоверно уменьшилась выраженность одышки, оцененной с помощью шкалы *Transition Dyspnea Index* (TDI). В конце исследования при терапии QVA149 продемонстрировано улучшение КЖ (оцененное с помощью шкалы SGRQ) по сравнению с плацебо и тiotропием. Кроме того, в группе терапии QVA149 отмечено достоверное уменьшение потребности приема КДБД.

Основной задачей двойного слепого рандомизированного исследования SPARK, проводившегося в 362 исследовательских центрах 27 стран, являлось сравнение влияния QVA149, гликопиррония и тiotропия на число обострений ХОБЛ в течение

64 нед. [34]. В исследование включены пациенты ($n = 2\,224$) с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ (ПБД ОФВ₁ $< 50\%$ долж.) и как минимум 1 обострением в течение 1 года до включения в исследование. По сравнению с гликопирронием и тiotропием, при терапии QVA149 снизилось общее число обострений ХОБЛ (и легких, и тяжелых) на 15 и 14 % соответственно (рис. 3) [34]. В недавно проведенном мета-анализе также продемонстрировано, что при терапии QVA149 время до следующего обострения увеличивается на 35 % [35]. Кроме того, в исследовании SPARK также продемонстрировано преимущество QVA149 перед гликопирронием и тiotропием: устойчиво улучшались показатели добронходилатационного ОФВ₁ и КЖ, оцененное с помощью шкалы SGRQ.

Основной задачей мультицентрового двойного слепого рандомизированного исследования ILLMINE явилось сравнение эффективности QVA149 и комбинированного препарата ДДБА / иГКС (салметерол 50 мкг / флутиказона пропионат 500 мкг 2 раза в сутки) [36]. В исследование, продолжавшееся в течение 26 нед.,

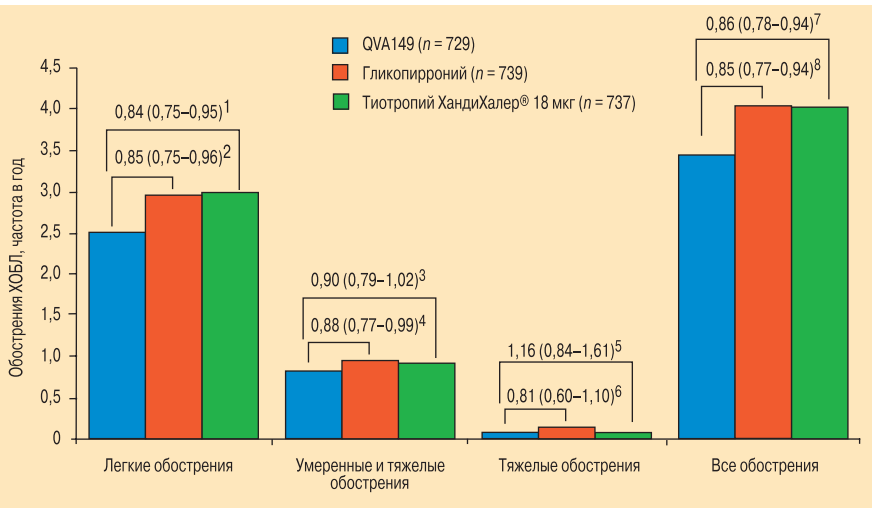


Рис. 3. При назначении комбинации индакатерола и гликопиррония (QVA149*) значительно снижается риск обострений в сравнении с монотерапией ДДХП [34]
Примечание: * – значением p выражено снижение частоты возникновения обострений (95%-ный доверительный интервал (ДИ), p);
¹ – $p = 0,0052$; ² – $p = 0,072$; ³ – $p = 0,096$;
⁴ – $p = 0,038$; ⁵ – $p = 0,36$; ⁶ – $p = 0,18$;
⁷ – $p = 0,017$; ⁸ – $p = 0,012$.
Fig. 3. Combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149*) reduces the risk of exacerbations significantly in comparison to monotherapy with LAMA [34]

были включены пациенты ($n = 523$) со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (ПБД ОФВ₁ – 40–80 %_{долж.}, все курильщики или бывшие курильщики, без анамнеза обострений в предшествующий год). По сравнению с салметеролом / флутиказоном терапия QVA149 оказалась значительно эффективнее по влиянию на ОФВ₁ (рис. 4), причем различие было заметно уже в 1-й день исследования, и было более выражено через 12 и 26 нед. [36]. Продemonстрировано также преимущество терапии QVA149 перед комбинацией ДДБА и иГКС по влиянию на снижение приема КДБД и уменьшению одышки (по шкале TDI) (рис. 5). Не отмечено существенных различий между препаратами сравнения по влиянию на КЖ (оценка по шкале SGRQ) [36].

В двойном слепом рандомизированном исследовании LANTERN в течение 26 нед. проводилось сравнение терапии QVA149 и салметерола / флутиказона по влиянию на число обострений у пациентов с ХОБЛ ($n = 774$) (ПБД ОФВ₁ – 30–80 %_{долж.}) [37]. К концу исследования при терапии QVA149 продемонстрировано преимущество перед препаратом сравнения по приросту минимального ОФВ₁. Кроме того, на фоне приема QVA149 по сравнению с терапией салметеролом / флутиказоном отмечено достоверное уменьшение числа среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 31 % (рис. 6). Число нежелательных явлений было существенно ниже в группе QVA149, особенно большие различия отмечены по числу случаев развития внебольничных пневмоний (0,8 % – в группе QVA149 и 2,7 % – в группе сравнения).

В рандомизированном перекрестном исследовании BRIGHT оценивалось влияние терапии QVA149 на переносимость физических нагрузок, легочные объемы и динамическую легочную гиперинфляцию у пациентов с ХОБЛ ($n = 85$) [38]. Исследование проводилось в течение 3 нед., эффективность QVA149 сравнивалась с терапией тиотропием и плацебо. Показано, что QVA149 более эффективен при снижении легочной гиперинфляции в покое и во время нагрузки. В результате терапии QVA149 и тиотропием по сравнению с плацебо достоверно увеличивалось время выполнения физической нагрузки [38].

В мультицентровом двойном слепом перекрестном исследовании BLAZE с участием пациентов

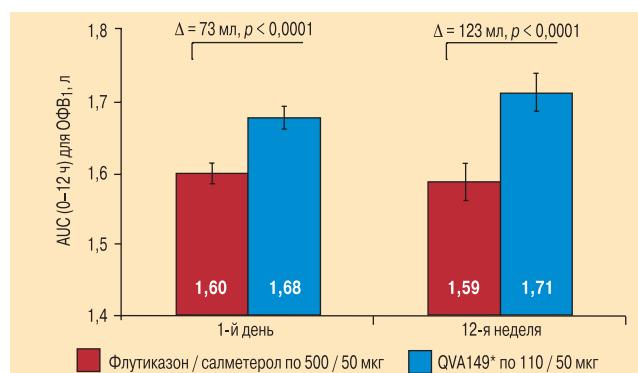


Рис. 4. Увеличение площади под кривой (AUC) (0–12 ч) ОФВ₁ в 1-й день и на 12-й неделе [36]

Fig. 4. AUC (0–12h) FEV₁ increase at the 1st day and in 12 week of treatment [36]

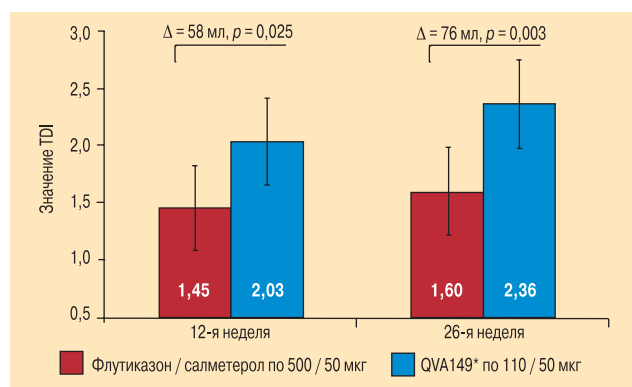


Рис. 5. Улучшение показателей диспноэ (TDI) на 12-й и 26-й неделях [36]

Fig. 5. Dyspnea improvement (TDI) in 12 and 26 weeks [36]

($n = 247$) со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ проводилось сравнение влияния QVA149, плацебо и тиотропия на одышку [39]. Изменение одышки оценивалось с помощью компьютеризированной версии шкалы TDI через 6 нед. каждого вида терапии. Выраженность одышки, оцененная по шкале TDI, оказалась достоверно ниже при терапии QVA149 по сравнению с плацебо и тиотропием. Кроме того, в группе QVA149 отмечено достоверное уменьшение потребности в КДБД [39].

Также в нескольких исследованиях показано, что в дополнение к высокой эффективности по влиянию на клинические и функциональные показатели при терапии QVA149 продемонстрирован привлекательный терапевтический профиль, характеризующийся очень быстрым началом БДЭ, который проявляется уже через 5 мин после 1-й ингаляции препарата [33, 36, 39, 40]. Данная особенность QVA149 представляется очень важной, т. к. его прием дает возможность немедленного облегчения симптомов, что имеет большее значение для многих больных ХОБЛ в утреннее время после пробуждения. Эффективность QVA149 сравнима с комбинированным назначением монокомпонентов в отдельных ингаляционных устройствах [41]. В исследовании BEACON ($n = 193$) установлено, что в случае ХОБЛ при терапии QVA149

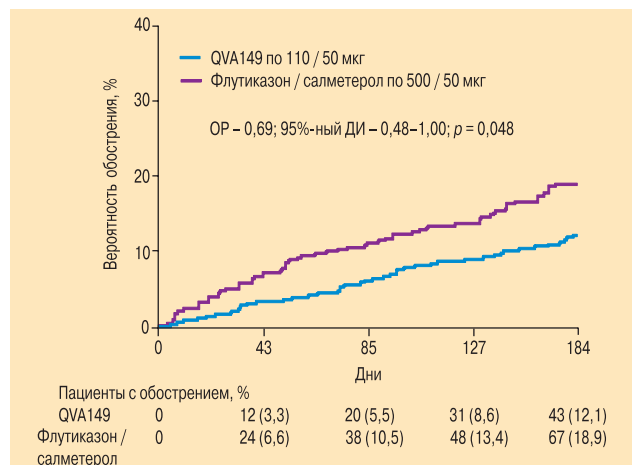


Рис. 6. Анализ периода до 1-го среднего или тяжелого обострения ХОБЛ за 26 нед. терапии [37]

Fig. 6. Time to the first moderate to severe exacerbation of COPD through 26 weeks of the therapy [37]

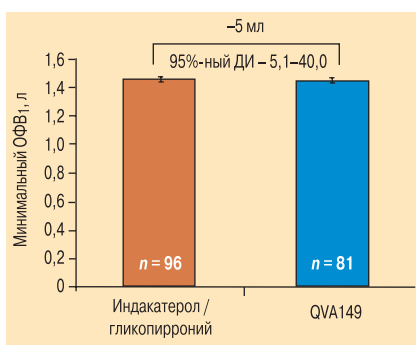


Рис. 7. Сравнение эффективности при назначении индакатерола и гликопиррония в одном или разных ингаляторах [41]
Fig. 7. Comparative efficacy of indacaterol and glycopyrronium in a single inhaler vs separate inhalers [41]

и с помощью комбинации отдельных препаратов индакатерола и гликопиррония сходно улучшается ОФВ₁ (рис. 7), уменьшаются симптомы и потребность в приеме КДБД [41].

Безопасность и переносимость фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (QVA149)

По данным многочисленных исследований, QVA149 хорошо переносится, отмечается также благоприятный профиль безопасности препарата, сравнимый с монокомпонентами [29]. В объединенном анализе данных безопасности терапии QVA149 в течение 6 мес., основанных на исследованиях SHINE, ILLUMINATE, ENLIGHTEN и ARISE ($n = 3\,153$), показано, что пропорция пациентов с ХОБЛ, получавших терапию QVA149 и перенесших сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события, была сходной с таковой у пациентов, получавших терапию тиотропием (1,8 и 1,7 % соответственно), и ниже, чем у пациентов, получавших терапию плацебо (2,6 %) [42]. Пропорция пациентов, у которых на фоне терапии QVA149 были отмечены серьезные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события, была 0,6 %, что сравнимо или даже ниже по сравнению с больными, получавшими другие виды активной терапии [42].

В совокупном анализе, основанном на данных 14 клинических исследований с участием больных ХОБЛ ($n = 11\,404$), сравнивалась безопасность терапии QVA149 с терапией индакатеролом, гликопирронием, тиотропием и плацебо [43]. Показано, что нежелательные эффекты QVA149 не отличаются от таковых в группе плацебо: риск летального исхода — 0,93 (95%-ный ДИ — 0,34–2,54); сердечно-сосудистых событий — 0,6 (95%-ный ДИ — 0,29–1,24); пневмонии — 1,1 (95%-ный ДИ — 0,54–2,25); обострений ХОБЛ — 0,6 (95%-ный ДИ — 0,40–0,91); мерцательной аритмии — 1,03 (95%-ный ДИ — 0,49–2,18). Терапия монопрепаратами также оказалась безопасной у пациентов с ХОБЛ.

В целом однократное назначение QVA149 хорошо воспринимается больными ХОБЛ [7]. Дополнительным привлекательным фактором при приеме фиксированной комбинации QVA149 является ингаляционное устройство доставки. Ингалятор *Бризхалер*[®] характеризуется низким сопротивлением воздушному потоку, что позволяет активировать устройство даже при невысоком инспираторном усилии [44]. Данная особенность делает доступным ис-

пользование *Бризхалер*[®] даже пациентам с тяжелыми формами ХОБЛ, которые и являются в первую очередь кандидатами для назначения комбинированной терапии ДДБА / ДДАХП. Действительно, у больных ХОБЛ величина пикового инспираторного потока постепенно снижается по мере прогрессирования заболевания. Однако т. к. *Бризхалер*[®] может быть активирован при относительно низком инспираторном потоке, его использование возможно практически у всех категорий пациентов с ХОБЛ, даже у наиболее тяжелых. Кроме того, *Бризхалер*[®] характеризуется дополнительными преимуществами, позволяющими контролировать высвобождение препарата с помощью слухового, вкусового и визуального восприятия, что позволяет больному быть уверенным в правильном выполнении ингаляционного маневра. Все данные преимущества, а также однократное использование в течение суток гарантирует высокую степень compliance пациента с ХОБЛ проводимой терапии [45].

Заключение

Терапия фиксированной комбинацией ДДБА и ДДАХП (индакатерол + гликопирроний) характеризуется высокой клинической эффективностью по сравнению с монокомпонентами препарата. В результате проведенных исследований подтверждена фармакологическая концепция о синергичном потенцировании бронхорасширяющего эффекта при использовании препаратов с разными механизмами действия, каковыми являются ДДБА и ДДАХП.

Важно, что достижение дополнительного терапевтического эффекта возможно без повышения риска развития нежелательных явлений. При совместном назначении индакатерола и гликопиррония достигается оптимальная и максимальная бронходилатация у многих пациентов с ХОБЛ, у которых не достигается адекватное улучшение бронхиальной проходимости при использовании лишь одного БД.

В результате комбинированной терапии значительно улучшаются клинические симптомы, легочная функция и КЖ. В дополнение к этому стабилизация ДП и обеспечение стойкого долгосрочного улучшения бронхиальной проходимости (фармакологическое стентирование ДП), возможно, является основной причиной уменьшения риска развития обострений ХОБЛ, а также может замедлить прогрессирование заболевания и снизить летальность.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО "Новартис Фарма" (Россия) в соответствии с внутренней политикой общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО "Новартис Фарма", его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за ее содержание и любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО "Новартис Фарма" может отличаться от мнения автора статьи и редакции.
377139/ GENMED /A4/04.15/2000

Publication of the article was supported by the LLC Novartis Pharma (Russia) according to internal policy of the company and the current legislation of Russian Federation. LLC Novartis Pharma staff members

and representatives were not involved in writing the article and are not responsible for its content and any possible pertinent agreements and financial consents with an interpleader. A point of LLC Novartis Pharma's view could differ from the point of view of authors and editorial board.

377139/ GENMED /A4/04.15/2000

Литература / References

1. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2014. Available from <http://www.goldcopd.org>
2. Decramer M., Janssens W., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012; 379: 1341–1351.
3. Hogg J.C., McDonough J.E., Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest*. 2013; 143: 1436–1443.
4. Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: 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.
5. NICE. Clinical Guideline 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update issued June 2010). National Institute for Health and Clinical Excellence. 2010. Available from <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf> (Last accessed: January 24, 2014).
6. O'Reilly J., Jones M.M., Parnham J. et al. Guideline Development G. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. *Br. Med. J.* 2010; 340: 3134.
7. Rodrigo G.J., Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest*. 2014; 146: 309–317.
8. Ball D.I., Brittain R.T., Coleman R.A. et al. Salmeterol, a novel, long-acting beta 2-adrenoceptor agonist: characterization of pharmacological activity in vitro and in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 1991; 104: 665–671.
9. 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.
10. Borriell Z.L., Houghton C.M., Woodcock A.A. et al. Measuring bronchodilation in COPD clinical trials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 59: 379–384.
11. Renard D., Looby M., Kramer B. et al. Characterization of the bronchodilatory dose response to indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease using model-based approaches. *Respir. Res.* 2011; 12: 54.
12. Rennard S., Bantje T., Centanni S. et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir. Med.* 2008; 102: 1033–1044.
13. Singh D., Magnussen H., Kirsten A. et al. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25: 248–253.
14. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 450–504.
15. Hanania N.A., Boota A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of nebulized formoterol as add-on therapy in COPD patients receiving maintenance tiotropium bromide: Results from a 6-week, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Drugs*. 2009; 69: 1205–1216.
16. Tashkin D.P., Littner M., Andrews C.P. et al. Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD: a placebo-controlled trial. *Respir. Med.* 2008; 102: 479–487.
17. Tashkin D.P., Pearle J., Iezzoni D., Varghese S.T. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD*. 2009; 6: 17–25.
18. Terzano C., Petroianni A., Conti V. et al. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. *Respir. Med.* 2008; 102: 1701–1707.
19. van Noord J.A., Aumann J.L., Janssens E. et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest*. 2006; 129: 509–517.
20. Mahler D., D'Urzo A., Peckitt C. et al. Combining once-daily bronchodilators in COPD: indacaterol plus tiotropium versus tiotropium alone. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A1591.
21. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. 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.
22. Tashkin D.P., Donohue J.F., Mahler D.A. et al. Effects of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD. *Respir. Med.* 2009; 103: 516–524.
23. van Noord J.A., Aumann J.L., Janssens E. et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 214–222.
24. van Noord J.A., Aumann J.L., Janssens E. et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir. Med.* 2010; 104: 995–1004.
25. Vogelmeier C., Kardos P., Harari S. et al. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir. Med.* 2008; 102: 1511–1520.
26. van Noord J.A., Buhl R., Laforce C. et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010; 65: 1086–1091.
27. Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003; 58: 659–664.
28. Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium / vilanterol. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 1201–1208.
29. Bateman E.D., Mahler D.A., Vogelmeier C.F. et al. Recent advances in COPD disease management with fixed-dose long-acting combination therapies. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2014; 8: 357–379.
30. European Medicine Agency. Ultibro Breezhaler. Available from EMA: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/002679/human_med_001691.jsp (accessed October 15, 2014).
31. Health Canada. Available from Health Canada: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/regist/reg_innov_dr-end.pdf (accessed October 15, 2014).
32. Dahl R., Chapman K.R., Rudolf M. et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir. Med.* 2013; 107: 1558–1567.

33. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 1484–1494.
34. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 199–209.
35. Banerji D., Fedele M.J., Chen H., Kim H.J. Dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: results from the ignite program. *Respirology.* 2013; 18 (Suppl. 4): 1–81.
36. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 51–60.
37. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone combination (SFC) in patients with COPD: the LANTERN study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P2815.
38. Beeh K.-M., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir. Med.* 2014; 108: 584–592.
39. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 1599–1609.
40. Dahl R., Gallagher N., Green Y. et al. QVA149 provides a rapid onset of action which is sustained throughout treatment in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 3385.
41. Dahl R., Jadayel D., Alagappan V.K. et al. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int. J. COPD.* 2013; 8: 501–508.
42. Ferguson G., Barnes N., Mehta R. Cardio- and cerebrovascular safety profile of QVA149 in patients with COPD: a pooled analysis [Abstract]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (1): A1488.
43. Wedzicha J.A., Dahl R., Buhl R. et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir. Med.* 2014; 108: 1498–1507.
44. Pavkov R., Mueller S., Fiebich K. et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26: 2527–2533.
45. Restrepo R.D., Alvarez M.T., Wittnebel L.D. et al. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int. J. COPD.* 2008; 3: 371–384.

Поступила 13.03.15

УДК 616.24-036.12-085.217

Received March 13, 2015

UDC 616.24-036.12-085.217

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела 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 Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Последствия внебольничных пневмоний и возможности их профилактики

Е.С.Коровкина

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова" РАН: 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а

Резюме

Проанализированы данные международных и российских исследований по заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП). На примере Свердловской области как региона, в котором была внедрена система мониторинга пневмоний, показано, что смертность при ВП снизилась во всех возрастных группах, однако регистрируемая заболеваемость продолжает расти. При анализе данных литературы сделан вывод, что в случае ВП пневмококковой этиологии часто развиваются осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы за счет прямого инвазивного действия патогенных бактерий на миокард. Одним из ведущих мероприятий в борьбе с ВП остается иммуннопрофилактика конъюгированными пневмококковыми вакцинами с первоочередным охватом вакцинацией групп высокого риска.

Ключевые слова: пневмония, пневмококк, профилактика, вакцинация.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-101-104

Outcomes of community-acquired pneumonia

E.S.Korovkina

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

Summary

Russian and international data on community-acquired pneumonia (CAP) morbidity were analyzed. At Sverdlovsk region, mortality of CAP was reduced in all age groups after CAP monitoring system had been implemented but morbidity of CAP is still growing. Analysis of published data showed that cardiovascular system is often affected in patients with pneumococcal CAP due to direct pneumococcus invasion to the myocardium. One of the main measures for CAP control is still immune prevention with conjugate pneumococcus vaccines which is primary intended for high-risk groups.

Key words: pneumonia, pneumococcus, prevention, vaccination.

Внебольничные пневмонии (ВП) по-прежнему остаются одной из наиболее острых проблем здравоохранения. В 2010 г. пневмококковая пневмония явилась причиной 827 тыс. смертельных случаев [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пневмония является ведущей причиной смерти детей первых 5 лет жизни. Болезни органов дыхания, в т. ч. пневмонии, занимают 3-е место среди всех причин смерти, уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ССС) и нарушениям мозгового кровообращения [2–4]. Однако и сами пневмонии могут служить фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

Целью данной работы явился обзор эпидемиологических особенностей, факторов риска, последствий и возможностей профилактики ВП.

ВП — широко распространенное заболевание у взрослых, занимающее лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний в развитых странах. Распространенностью ВП определяются значительные экономические потери государства. Подсчитано, что ежегодно ВП болеют 1,5 % населения развитых стран, например в США — 5–6 млн человек, из которых > 1 млн нуждаются в госпитализации. Заболева-

емость ВП в Европе составляет 2–15 случаев, а в России — 3,9 случая на 1 000 человек в год среди лиц старше 18 лет, что влечет значительные прямые и непрямые затраты [4, 5]. Однако в этих цифрах не отражены истинные данные о заболеваемости ВП в России, которая, согласно расчетам, достигает 14–15 %, а общее число заболевших ежегодно превышает 1,5 млн человек.

Смертность от пневмонии в России особенно высока среди детей первого года жизни (37 случаев на 100 тыс. населения), а также среди лиц старше 55 лет (48,2 на 100 тыс.) и пожилых людей ($\leq 78,5$ на 100 тыс.) [5]. Основными группами риска по заболеваемости ВП являются дети до 2 лет и лица в возрасте 50 лет и старше, при этом с возрастом риск развития летального исхода при ВП увеличивается в несколько раз [6].

К числу наиболее актуальных типичных бактериальных возбудителей пневмоний относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*. У некоторых категорий пациентов существенно возросла актуальность *Pseudomonas aeruginosa*. В последние годы с появлением и распространением в популяции пандемического вируса гриппа H1N1 участились случаи возникновения тяжелых вторичных бактериаль-

ных пневмоний, возбудителями которых являются *S. aureus*, *S. pneumoniae*. Кроме того, при ВП возможна коинфекция > 2 возбудителями, которая может быть вызвана как ассоциацией различных бактериальных возбудителей, так и их сочетанием с респираторными вирусами, при этом отмечаются более тяжелое течение и худший прогноз [5]. Рост числа полирезистентных к воздействию антибактериальных препаратов штаммов микроорганизмов диктует необходимость поиска новых подходов к терапии и реабилитации пациентов с различными воспалительными заболеваниями системы органов дыхания.

Свердловская область — один из немногих регионов России, где мониторинг пневмонии проводится с 2002 г. По данным Медицинского информационно-аналитического центра Свердловской области, в 2000–2013 гг. смертность при ВП на 100 тыс. населения области снизилась на $\frac{1}{3}$ во всех возрастных группах и на 43,5 % — у лиц трудоспособного возраста. В возрастной группе старше 60 лет частота летальных исходов от пневмонии достигает 60 % [1, 6].

Таким образом, эпидемиологическая ситуация по ВП в Свердловской области остается напряженной, с 2002 г. число случаев ВП возросло в 2,4 раза [6]. Отмечается тенденция к росту числа госпитализаций с диагнозом "пневмония": в 2012 г. были госпитализированы 82,6 % всех пациентов с установленным диагнозом [6]. Снижение летальности при ВП в 2000–2013 гг. на фоне общего подъема заболеваемости свидетельствует о повышении эффективности оказания медицинской помощи таким пациентам, что во многом является заслугой внедрения клинико-организационного алгоритма ведения пациентов с ВП [7].

Тяжелая ВП — особая форма заболевания, характеризующаяся высоким уровнем летальности и значимыми затратами на медицинскую помощь. У ≤ 40 % пациентов с тяжелой ВП, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, отсутствует ответ на проводимую терапию, что может проявляться прогрессированием острой дыхательной недостаточности, развитием септического шока, необходимостью проведения искусственной вентиляции легких, усугублением проявлений полиорганной недостаточности [5].

По данным исследований, риск развития пневмоний и летальных исходов намного выше у пациентов с хроническими заболеваниями, чем среди лиц без сопутствующей патологии. У 15,8 % госпитализированных по поводу пневмоний установлена ишемическая болезнь легких, у 14,3 % — хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, у 9,6 % — сахарный диабет [8].

Одним из ведущих факторов риска развития пневмоний тяжелого течения является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Обострения ХОБЛ являются одной из самых частых причин обращения за неотложной медицинской помощью. Пациенты с ХОБЛ составляют 20,5–25,7 % госпитализированных с ВП, причем летальный исход в 30-дневный срок наступает $\approx$ у 9,6 % из них [9].

Кроме того, ХОБЛ может стать причиной развития сердечно-сосудистой патологии: риск развития острого инфаркта миокарда в течение первых 5 дней от начала развития обострения повышается в > 2 раза.

Развитие осложнений со стороны ССС встречается в значительной пропорции у пациентов с ВП, особенно в случаях, когда требуется госпитализация; в 60 % случаев наступает летальный исход в течение 30 дней с момента начала заболевания. Частота развития осложнений ССС, сердечной недостаточности, острых коронарных событий и эпизодической аритмии у госпитализированных с ВП составляет 17,7; 14,1; 5,3 и 4,7 % соответственно [10].

В исследовании с участием госпитализированных ($n > 800$ тыс.) с фибрилляцией предсердий (как фоновое заболевание) показано, что у больных старше 65 лет 2-м основным диагнозом была пневмония (7 %), развившаяся на фоне застойной сердечной недостаточности (13 %), и предшествовавшая развитию острого инфаркта миокарда (6 %) [11].

При изучении секционного материала — сердец взрослых пациентов, скончавшихся от проявлений инвазивной пневмококковой инфекции, наблюдались вакуолярные поражения миокарда. Участки микроповреждений сердечной мышцы сопровождались инфильтрацией иммунных клеток и накоплением коллагена на стадии реконвалесценции. Установлено, что во время острой фазы инвазивной инфекции пневмококки в кровотоке активируют рецепторы ламинина и фактора активации тромбоцитов с помощью поверхностных белков пневмококка — холинсвязывающего белка А и остатков фосфорилхолина клеточной стенки соответственно. В результате бактерии транслоцируются в миокард. Во время репликации они выделяют токсины — пневмолизин, поражающий кардиомиоциты, и фрагменты клеточной стенки, подавляющие сократимость миокарда. В результате нарушается электрофизиологическая проводимость или сократимость миокарда, что является основой развития острых коронарных событий [12]. Таким образом, прямое воздействие бактерий может играть существенную роль в развитии осложнений со стороны ССС на фоне пневмококковой пневмонии, особенно инвазивной.

Одним из основных мероприятий по профилактике пневмококковых пневмоний является вакцинация и ревакцинация от пневмококковой инфекции в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. В настоящее время на отечественном рынке доступны полисахаридные и конъюгированные вакцины для профилактики пневмококковой инфекции. Главное различие этих вакцин заключается в том, что полисахаридная вакцина индуцирует Т-независимый гуморальный иммунитет без формирования иммунной памяти, чем обуславливается необходимость ревакцинации; конъюгированная же вакцина индуцирует Т-зависимый гуморальный иммунитет с формированием иммунной памяти; необходимость ревакцинации в отношении конъюгированной пневмококковой

вакцины не установлена. По мнению специалистов ВОЗ, вакцинация — единственный способ существенного влияния на заболеваемость пневмококковой инфекцией. Значимость иммунопрофилактики особенно подчеркивается повышением уровня резистентности к антибактериальным препаратам [13].

Однократная вакцинация пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной (ПКВ-13) обусловлена следующими ее преимуществами: высокой иммуногенностью (выработка антител с высокой опсонофагоцитарной активностью, формирование иммунной памяти), отсутствием гипореспонсивности, доказанной эффективностью против неинвазивных пневмоний у взрослых, длительностью защиты, снижением носительства. Первоначально указанная вакцина была разработана для применения в педиатрической практике у детей в возрасте от 6 нед. до 5 лет, однако впоследствии были проведены клинические исследования с участием взрослых в возрастной группе 18–49 лет и старше 50 лет [14].

Европейской медицинской ассоциацией и ВОЗ рекомендуется начинать вакцинацию ПКВ-13 также против пневмококковой инфекции [14]. Междисциплинарный совет экспертов под председательством директора ФГБУ "НИИ Пульмонологии" ФМБА России академика РАН А.Г.Чучалина также рекомендует при вакцинации от пневмококковой инфекции лиц старше 50 лет первой использовать ПКВ-13 [15]. В случае если пациент ранее был вакцинирован полисахаридной пневмококковой 23-валентной вакциной, ему необходима 1 доза ПКВ-13 [14]. Опубликованы также рекомендации Совещательного комитета центров по контролю и профилактике заболеваний США (2012, обновление 2014) по использованию ПКВ-13 у взрослых иммунокомпрометированных пациентов [16, 17].

С появлением ПКВ-13 начаты исследования по оценке ее эффективности у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. По данным профессора Г.Л.Игнатовой (Челябинск, 2013), применение ПКВ-13 у пациентов старше 50 лет с ХОБЛ через 1 год после вакцинации число обострений ХОБЛ снизилось в 4,8 раза, госпитализаций — в 9 раз, развитие пневмоний на фоне ХОБЛ — в 6 раз. Согласно инструкции по применению, у лиц в возрасте 50 лет и старше требуется только однократная вакцинация ПКВ-13 [18].

Заключение

Лечение и реабилитация больных с пневмонией высокочастотны с экономической и социальной точек зрения. Доказано, что первичная профилактика пневмонии и пневмококковой инфекции с помощью вакцинации экономически целесообразна. По мнению ВОЗ, вакцинация — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость пневмококковой инфекцией. Значимость иммунопрофилактики особенно подчеркивается при повышении уровня резистентности к антибактериальным пре-

паратам среди населения, поскольку вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции является мощным инструментом в борьбе с резистентными к антибактериальным препаратам штаммами *S. pneumoniae*. Масштабная кампания по вакцинации населения позволит исключить патогенные серотипы, входящие в состав вакцины, из циркуляции в популяции, тем самым будет оказано существенное влияние на заболеваемость пневмониями и другими формами пневмококковой инфекции.

Литература

1. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2128.
2. WHO Media Center 2014. The top 10 causes of death. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
3. WHO 2009. Acute Respiratory Infections (Update September 2009). Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index3.html
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничные пневмонии у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М.: ППО, МАКМАХ; 2010: 106.
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М.: ППО, МАКМАХ; 2014.
6. Романенко В.В., Сомова А.В. Эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии в Свердловской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 2 (75): 59–65.
7. Лешенко И.В., Бобылева З.Д., Трифанова Н.М. и др. Клинико-организационный алгоритм ведения больных внебольничной пневмонией: методические рекомендации. Под ред. А.Г.Чучалина. Екатеринбург; 2012.
8. Bewick T., Sheppard C., Greenwood S. et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2012; 67 (6): 540–545.
9. WHO Weekly Epidemiological Record. 2007; 82: 93–104. Available at: <http://www.who.int/wer/2007/wer8212.pdf>
10. Musher D.M., Rueda A.M., Kaka A.S., Mapara S.M. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin. Infect. Dis*. 2007; 45 (2): 158–165.
11. Corrales-Medina V.F., Musher D.M., Wells G.A. et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012; 125 (6): 773–781.
12. Brown A.O., Mann B., Gao G. et al. Streptococcus pneumoniae translocates into the myocardium and forms unique microlesions that disrupt cardiac function. *PLoS Pathog*. 2014; 10 (9): e1004383.
13. Harrison L.H. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin. Microbiol. Rev*. 2006; 19 (1): 142–164.
14. WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper (2012) recommendations. *Vaccine*. 2012; 30 (32): 4717–4718. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.04.093
15. Чучалин А.Г. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых

- и пациентов групп риска: резолюция Междисциплинарного совета экспертов. *Пульмонология*. 2012, 6: 139–142.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2012; 61 (40): 816–819.
 17. Tomczyk S., Bennett N.M., Stoecker C. et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2014; 63 (37): 822–825.
 18. Игнатова Г.Л., Родионова О.В. Клиническая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной патологией в Городском пульмонологическом центре Челябинска. *Пульмонология*, 2014, 6: 38–42.
 9. WHO Weekly Epidemiological Record. 2007; 82: 93–104. Available at: <http://www.who.int/wer/2007/wer8212.pdf>
 10. Musher D.M., Rueda A.M., Kaka A.S., Mapara S.M. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45 (2): 158–165.
 11. Corrales-Medina V.F., Musher D.M., Wells G.A. et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation*. 2012; 125 (6): 773–781.
 12. Brown A.O., Mann B., Gao G. et al. Streptococcus pneumoniae translocates into the myocardium and forms unique microlesions that disrupt cardiac function. *PLoS Pathog.* 2014 Sep. 18; 10 (9): e1004383.
 13. Harrison L.H. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19 (1): 142–164.
 14. WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper (2012) recommendations. *Vaccine*. 2012; 30 (32): 4717–4718. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.04.093
 15. Chuchalin A.G. Current approach to vaccine prevention of pneumococcal infection in adults and high-risk groups: a resolution of Interdisciplinary Expert Council. *Pul'monologiya*. 2012; 6: 139–142 (in Russian).
 16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2012; 61 (40): 816–819.
 17. Tomczyk S., Bennett N.M., Stoecker C. et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2014; 63 (37): 822–825.
 18. Ignatova G.L., Rodionova O.V. Clinical efficacy of conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic respiratory disease in Chelyabinsk City Pulmonary Center. *Pul'monologiya*, 2014; 6: 38–42 (in Russian).

Поступила 20.03.15
УДК 616.24-002-036.1

References

1. Lozano R et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2128.
2. WHO Media Center 2014. The top 10 causes of death. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
3. WHO 2009. Acute Respiratory Infections (Update September 2009). Available at: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index3.html
4. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Community-acquired pneumonia in adults: practical guidelines on diagnosis, treatment and prevention. Moscow: *RRO, MAKMAKh*; 2010: 106 (in Russian).
5. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. Moscow: *RRO, MAKMAKh*; 2014 (in Russian).
6. Romanenko V.V., Somova A.V. Epidemiology of community-acquired pneumonia at the Sverdlovsk region. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2014; 2 (75): 59–65. (in Russian).
7. Leshchenko I.V., Bobyleva Z.D., Trifanova N.M. et al. Clinical algorithm on management of patients with community-acquired pneumonia: Methodological guidelines. Chuchalin A.G., ed. Ekaterinburg; 2012 (in Russian).
8. Bewick T., Sheppard C., Greenwood S. et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2012; 67 (6): 540–545.

Received March 20, 2015
UDC 616.24-002-036.1

Информация об авторе

Коровкина Елена Сергеевна – к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова" РАН; тел. / факс: (495) 917-49-00; e-mail: eskorovkina@yandex.ru

Author information

Korovkina Elena Sergeevna, PhD, Senior Researcher of Laboratory of Vaccine Prevention and Immune Therapy of Allergic Diseases, Federal institution "I.I. Mechnikov Scientific and Research Vaccine and Serum Institute", Russian Science Academy; tel. / fax: (495) 917-49-00; e-mail: eskorovkina@yandex.ru

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции

Максимальный охват серотипов среди конъюгированных вакцин¹⁻³



Превенар 13

Пневмококковая полисахаридная конъюгированная вакцина (13-валентная, адсорбированная)

Первая и единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей* и взрослых старше 50 лет

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 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 болей.

Общие и местные реакции: Очень частые: озноб, утомляемость, зрительная, отек, боль или уплотнение в месте инъекции, приводящее 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 у невакцинированных 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 увеличилось при вакцинации одновременно с инактивированной гриппозной вакциной. Частота обычно 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

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.

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

Превенар® 13 можно вводить одновременно с тяжелой степенью недоношенности (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.



Иммуномодулирующая терапия и респираторные вирусные инфекции: взгляд иммунолога

А.В.Караулов

ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Резюме

Актуальность поиска альтернативных методов, в частности основанных на модуляции иммунитета, определяется недостижимостью эффективного контроля над многими инфекционными заболеваниями с помощью этиотропных химиопрепаратов. В обзоре проанализированы рациональные подходы к иммунотерапии респираторных инфекций. Продемонстрирована возможность использования Гропринозина для профилактики и лечения респираторных инфекций и представлены рациональные схемы его применения.

Ключевые слова: респираторные инфекции, иммунотерапия, эффективность Гропринозина.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-106-111

Immunomodulating therapy and respiratory viral infections: an immunologist's point of view

A.V.Karaulov

State Institution "I.M.Sechenov First Moscow State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 2, build, 4, Bol'shaya Pirogovskaya ul., Moscow, 119991, Russia

Summary

This aim of this review was an analysis of rational approaches to development and implementation of immunomodulating drugs for therapy of respiratory infections. One of the most explored immune substances is inosine pranobex (Groprinosin). Inability to control many infectious diseases effectively using chemotherapeutic drugs determined the need to search for alternative methods based particularly on modulation of the immune system. Rational approaches to immune therapy of respiratory infections have been analyzed in this review. Groprinosin could be used for prevention and therapy of respiratory infections. Reasonable algorithms involving this agent have been demonstrated.

Key words: respiratory infections, immunotherapy, efficiency, Groprinosin.

Иммунотерапия обладает рядом следующих преимуществ перед традиционным антимикробным лечением:

- не оказывая непосредственного воздействия на патоген, иммуномодуляторы рассматриваются как возможное решение проблемы стремительного распространения множественной лекарственной устойчивости среди микробов;
- иммуномодуляция позволяет значительно расширить подходы к лечению пациентов с недостаточностью противоинфекционной защиты, у которых антимикробные препараты часто оказываются недостаточно эффективными;
- иммуностропные средства, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической экстренной терапии при появлении нового возбудителя или биологической атаке [1, 2].

Целью настоящего обзора явился анализ рациональных подходов к разработке и применению средств иммунотерапии респираторных инфекций с фокусом на один из изученных препаратов среди иммуностропных соединений — Гропринозин (действующее вещество — инозин пранобекс — ИП).

В последние годы наметились новые подходы к иммунотерапии инфекционных заболеваний: первый из них связан с новыми исследованиями молекулярно-биологических механизмов развития иммунных нарушений и возможностей их коррекции для эффективной иммунной защиты против различных патогенов [3, 4]. При втором подходе используются новые данные о механизмах врожденного иммунитета и неиммунных формах защиты организма [5, 6].

Около 1 420 инфекционных агентов вызывают заболевания у человека, и это число постоянно возрастает, в т. ч. при респираторных инфекциях [3]. На смену традиционной стратегии усиления иммунитета, начало которой было положено *И.И.Мечниковым* при исследованиях феномена фагоцитоза, приходит понимание того, что избыточный иммунный ответ может представлять опасность не только возникновением аутоиммунных заболеваний, но и угрозу для жизни человека. Мукозальный иммунитет респираторного тракта является классическим примером тенденции к сохранению органоспецифического гомеостаза. Иммунный ответ ограничен эпителиальными клетками, благодаря чему бактерии могут элиминироваться факторами врожденного иммунитета

без избыточной воспалительной реакции. При частых вирусных респираторных заболеваниях и гриппе снижается барьерная функция дыхательных путей, усиливается гипериммунная реакция с избыточным воспалительным компонентом. В этих случаях иммуномодуляция должна быть направлена на восстановление способности к разрешению воспалительного процесса, при этом восстанавливается тканевая интеграция и изменяется направленность реагирования иммунной системы по типу Th1-ответа [7].

Наряду с усилением иммунорезистентности становится очевидной необходимость реализации стратегии, направленной на усиление толерантности к инфекции, что может иметь решающее значение при защите от многих респираторных патогенов. С учетом возрастающей резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам и иммунным факторам защиты при респираторных инфекциях остается актуальным применение препаратов, при воздействии которых не усиливается воспалительная реакция, а повышается иммуномодулирующая и противоинфекционная активность. Это позволит создать условия для эрадикации патогена без гиперергического иммунного ответа, ведущего к развитию избыточной воспалительной реакции.

Помимо особенностей молекулярных и клеточных мишеней действия, результат применения иммуномодулирующего средства определяется рядом факторов клеточного, организменного и популяционного уровней. Значительные фенотипические и генетические индивидуальные особенности восприимчивости к патогенам, динамичность иммунного ответа в процессе взаимодействия хозяина и возбудителя затрудняют разработку адекватных методов иммунотерапии. Реагируя на инвазию патогена, иммунная система постоянно претерпевает тонкие перестройки, поэтому введение одного и того же иммуномодулятора в разные периоды может оказывать различное влияние на противоинфекционный ответ [1, 2].

Респираторные инфекции являются ярким примером длительного и бездоказательного применения многих иммуномодуляторов для их профилактики и лечения. При неоправданном стремлении к стимуляции иммунной системы возникают лишь различные дисбалансы, возможно также и развитие различных форм иммунопатологии. Непонимание иерархии иммунной системы и сложных механизмов регуляции ее функции, ее роли в патогенезе многих иммунозависимых заболеваний лишь дискредитируют саму идею иммунокоррекции [8].

Важнейшей задачей является уточнение механизма действия иммуномодулятора даже при наличии доказательств его эффективности в плане профилактики и лечения респираторных инфекций. В то же время в силу плейотропного действия многих препаратов процесс достаточно сложен.

Неуклонный и повсеместный рост респираторных заболеваний, возрастание случаев сочетанной патологии, склонность к затяжному течению и хронизации процессов, формирование полирезистентности к лекарственным препаратам рассматривают-

ся как свидетельство ослабления всех систем защиты организма, но прежде всего иммунной. Отсюда следует, что контроль респираторных инфекций и их осложнений невозможен без коррекции иммунных нарушений с помощью соответствующих иммуномодулирующих лекарственных средств, при помощи которых в комбинации с другими препаратами восстанавливается функциональная активность иммунной системы [9]. Однако при использовании препаратов с недоказанной эффективностью и безопасностью идея иммунотерапии дискредитируется, а новые экспериментальные и иммунологические исследования заставляют пересмотреть целесообразность их назначения при ряде болезней.

Так, в исследованиях *Q. Wang et al.* показано, что воздействие на определенные звенья врожденного иммунитета может вызвать различную реакцию иммунной системы на антигены вирусов [10]. Доказано, что при стимуляции рецепторов врожденного иммунитета, которые в нормальном организме обеспечивают протективный иммунный ответ на вирусные антигены, усиливается воспаление в бронхах и провоцируется бронхообструкция. Возможно, усиление врожденного иммунного ответа может быть сопряжено с усилением воспалительной реакции, а обострение бронхиальной астмы (БА) вызывается не самим вирусом, а избыточным иммунным ответом организма на риновирусную инфекцию. При ослаблении врожденного иммунитета снижается воспаление в дыхательных путях и уменьшается реактивность бронхов. Исследования ученых из Мичигана заставляют задуматься над стратегией модуляции иммунного ответа и на другие респираторные вирусы у больных БА. Физиологическая трактовка данной работы может заключаться и в том, что ослабление иммунного ответа путем применения антагонистов рецепторов врожденного иммунитета является лучшей стратегией в лечении бронхообструктивного синдрома и предотвращения обострений БА в сравнении с общепринятой многодневной стимуляцией агонистами этих рецепторов [5].

Направленная иммунотерапия респираторных заболеваний при отсутствии строгой доказательной базы до недавнего времени оставалась лишь названием. Однако именно респираторные заболевания являются не только самой распространенной патологией среди инфекционных заболеваний, но и самой популярной с точки зрения назначения иммуномодуляторов. В инструкциях по применению большинства иммуномодуляторов острые респираторные вирусные заболевания внесены в перечень показаний; в многочисленных публикациях также отмечается их эффективность в комплексной терапии острых и хронических респираторных инфекций.

Клиническая эффективность иммуномодуляторов достаточно велика, но в случае их использования при многих заболеваниях, например рецидивирующих респираторных, требуются дополнительные исследования с позиции доказательной медицины.

При эффективной терапии иммунитет восстанавливается, но с помощью иммуномодулирующих препаратов

тот же результат достигается в более ранние сроки и с большей пользой для организма, т. к. при этом для элиминации возбудителя требуется гораздо меньший объем химиопрепаратов. В перспективе создания "идеальных" иммуномодуляторов — минимизация этиотропного лечения, и не только по экономическим соображениям. Хорошо известно (несмотря на устойчивую тенденцию к повышению доз и расширению возрастных рамок применяемых препаратов) ингибирующее действие антибактериальных препаратов (АБП) на эффекторы иммунитета и стимулирующее влияние на продукцию провоспалительных цитокинов. Также следует отметить, что, пожалуй, нет ни одной группы АБП, которая даже потенциально не обладала бы способностью оказывать нефротоксическое или другое тяжелое побочное действие.

Другая сфера применения иммуномодуляции основана на новой интерпретации понятий адекватного или неадекватного иммунного ответа. Так, адекватный ответ на вирусную инфекцию достигается назначением препаратов, обладающих одновременно противовирусным и иммуномодулирующим действием, что может ограничить избыточную активацию Т-клеток и / или способствовать переходу на новый цитокиновый профиль, например с Th2 на Th1 у детей и лиц с аллергическими заболеваниями, что является оптимальным для осуществления противовирусного действия [11]. Дополнительным требованием при применении таких иммуномодуляторов является клинически доказанная высокая противовирусная эффективность, безопасность, отсутствие побочных и канцерогенных эффектов, а также изученные схемы метаболизма и путей выведения из организма, возможность сочетания с другими лекарственными средствами, применяемыми при респираторных инфекциях.

К группе таких оптимальных иммуномодуляторов можно отнести синтетические аналоги инозина, предшественниками которых являются природные пурины. ИП, состоящий из соли параацетамидобензойной кислоты и N,N-диметиламино-2-пропанола и β -изомера инозина в соотношении 3 : 1, является одним из препаратов этой группы. ИП получен путем соединения инозина с вспомогательной молекулой, с помощью которой повышается его доступность для лимфоцитов и усиливаются иммуностимулирующие свойства [12].

Инозин — природное пуриновое соединение, присутствующее в пище и входящее в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (аденозинтрифосфат, гуанозинтрифосфат) и циклических пуриновых нуклеотидов. Обладая противовоспалительным, анаболическим, метаболическим, антигипоксическим и антиаритмическим свойствами, инозин принимает участие в регуляции многих физиологических процессов в организме. По результатам клинических исследований показана его хорошая переносимость (практически отсутствует иммуногенность), что, по-видимому, обусловлено

близостью (родственностью) составляющих препарата к веществам, обнаруженным в организме [13]. Продукция радикалов супероксида ингибируется стимулированными нейтрофилами инозина. При воздействии ИП стимулируется дифференцировка Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы, повышаются продукция интерлейкина (IL)-1, -2, интерферона (IFN)- γ и функциональная активность клеток-киллеров, модулируется функция нейтрофилов и моноцитов, при этом усиливается хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, тем самым нормализуются ключевые параметры врожденного иммунитета. В то же время при стимуляции дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки и усилении продукции антител в результате действия ИП повышается концентрация иммуноглобулинов G, A и M, а также поверхностных маркеров компонента и вируснейтрализующих антител [14].

Активация механизмов противовирусного иммунитета сопровождается подавлением синтеза вирусной РНК и ингибированием вирусной репродукции. Комплекс ИП, связываясь с рибосомами зараженной вирусом клетки, вызывает изменения их конфигурации. Клеточная РНК получает преимущества перед вирусной РНК в конкуренции за места связывания на рибосомах. Вирусная РНК транслируется неправильно или образуется нетранслируемая вирусная РНК. В итоге подавляется репликация вируса, повышается скорость транскрипции РНК лимфоцитов. Следовательно, Гроприносин обладает двойным механизмом противовирусного действия: подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов и активирует противовирусный иммунитет.

В Международной анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения ИП зарегистрирован в группе иммуномодуляторов (L) и противомикробных антивирусных препаратов (J) для системного использования [15].

Успешное применение ИП при вирусных респираторных заболеваниях объясняется его комплексным воздействием. Показано, что препарат обладает противовирусным действием в отношении вирусов гриппа А и В. Ингибирующее влияние на репродукцию вирусов гриппа установлено как при предварительной обработке культуры клеток (профилактический режим), так и при внесении препарата непосредственно после инфицирования клеток (терапевтический режим). Экспериментально показаны высокая эффективность Гропринозина в отношении вирусов гриппа типа А, в т. ч. пандемического А / H1N1 (отмечено снижение репродукции вирусов на 3–4 lg ТЦПД 50,0 / 0,2 при обработке монослоя инфицированных клеток по профилактической схеме) и умеренная активность в отношении вирусов гриппа типа В [16].

Доказаны высокая безопасность Гропринозина; отсутствие антигенности, передозировки и гиперстимуляции иммунитета (обеспечивается физиологичный иммунный ответ). Препарат нетоксичен, хорошо переносится даже при длительных курсах

терапии. Совместим с АБП, IFN, противовирусными средствами. Применение Гропринозина возможно у пациентов всех возрастных групп (у детей — с 3 лет) на основании клинической симптоматики, без специальных иммунологических исследований. Эффективность ИП для лечения и профилактики респираторных инфекций у детей доказана по результатам отечественных и зарубежных исследований [13, 14, 16, 17].

Препарат выпускается в таблетках по 500 мг. Назначается *per os* после еды через равные промежутки времени (8 или 6 ч) 3–4 раза в сутки. Для лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых применяется по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 5–14 дней до исчезновения симптомов; у часто и длительно болеющих взрослых для поддерживающей терапии достаточно суточной дозы 1 г (по 1 таблетке 2 раза в день в течение 5–10 дней с последующим перерывом 8 дней, 3 курса терапии). Суточная доза у детей от 3 до 12 лет составляет 50 мг / кг массы тела (в среднем 1 таблетка на 10 кг массы тела 3 раза в день в течение 5–7 дней). У часто болеющих детей для поддерживающей терапии применяется суточная доза 500 мг (по 1 таблетке 1 раз в день в течение 5–10 дней с последующим перерывом 8 дней, 3 курса терапии). Возможны другие схемы использования Гропринозина. При острой герпетической инфекции препарат назначается в суточной дозе 3 г по 2 таблетки 3 раза в день в течение 5–10 дней до исчезновения симптомов, для профилактики рецидивов — суточная доза 1 г (1 таблетка 2 раза в день в течение 30 дней с последующим перерывом 8 дней). Повторные курсы можно проводить до 0,5 года.

В 2010 г. был представлен систематический обзор и метаанализ оценки клинической и иммунологической эффективности ИП при респираторных инфекциях у иммунокомпрометированных пациентов. Проанализировано 10 опубликованных исследований, в которых у детей и взрослых ($n = 2\,500$) ИП использовался с лечебно-профилактической целью. У больных ($n = 275$) применялись традиционные методы лечения острой респираторной инфекции. Пациенты были рандомизированы в группы плацебо ($n = 74$) и контроля ($n = 10$; здоровые). Кроме того, здоровые добровольцы ($n = 67$) были инфицированы вирусом гриппа / риновирусом на фоне применения ИП ($n = 34$) или плацебо ($n = 33$). Об эффективности ИП свидетельствовало снижение частоты новых эпизодов респираторных инфекций при профилактическом режиме приема, тяжести и длительности проявлений респираторных инфекций при назначении препарата в лечебном режиме на фоне восстановления нарушенных ключевых параметров врожденного и адаптивного иммунитета. Отмечено снижение (в 3–4 раза) частоты осложнений респираторных инфекций — острого бронхита, пневмонии и отита. В результате применения ИП / Гропринозина у детей на 93,5 % сократилась частота применения АБП и на 78,3 % — других неантибактериальных препаратов [18, 19].

Клинический, иммуномодулирующий и противовирусный эффекты ИП продемонстрированы у детей 5–14 лет с персистирующей атопической БА ($n = 60$): больные ОРВИ ($n = 30$) получали ИП по 50 мг / кг массы тела в 3 или 4 приема в течение 5–7 дней, остальные ($n = 30$) — только симптоматическую терапию [20]. На фоне приема Гропринозина уменьшились клинические проявления респираторной инфекции, отмечено также отсутствие вызываемых ими обострений БА. Установлена активация Th1-зависимого иммунного ответа с повышением продукции IFN- γ и IL-12 с последующей активацией эффекторных звеньев врожденного иммунитета. Частота выявления смешанных респираторных инфекций также снизилась с 46,7 до 26,7 %.

В исследованиях В.А. Крыжановского показано применение ИП (50 мг / кг массы тела в день в течение 8–9 нед.) у часто и длительно болеющих взрослых ($n = 12$) в качестве профилактики ОРВИ, а также у больных ХОБЛ ($n = 14$) при лечении ОРВИ (3 г в сутки в течение 5–7 дней). Установлено, что при использовании ИП в профилактическом режиме уменьшается частота развития и облегчается тяжесть течения ОРВИ, увеличивается период ремиссии. В терапевтическом режиме при приеме ИП сокращается длительность таких клинических проявлений, как боль в горле, насморк, кашель, быстрее нормализуется температура тела, ликвидируются симптомы интоксикации, ускоряется обратное развитие воспалительных процессов, предотвращается развитие осложнений [21].

Высокая эффективность Гропринозина при условии раннего начала лечения подтверждается клиническим опытом и данными проведенных исследований. При гриппе и других вирусных инфекциях, остром бронхите или обострении его хронической формы прием Гропринозина следует начинать при появлении первых признаков заболевания (недомогание, кашель, насморк). При раннем начале лечения гарантированы сокращение сроков и более легкое течение болезни. Даже при начале лечения на 2–3-й день заболевания снижается вероятность развития осложнений.

Вместе с тем в плацебо-контролируемом исследовании на тему профилактики острой рецидивирующей респираторной инфекции у детей 4–8 лет, проведенном J. Litzman *et al.* (1999), не обнаружено существенного различия выраженности клинических проявлений у пациентов групп ИП и плацебо [15]. Однако следует отметить, что данные клинические результаты были получены на основании записей в дневниках родителей, которые субъективно, на свое усмотрение, без анкет регистрировали клинические признаки ОРВИ. На фоне применения препарата отмечено повышение числа Т-лимфоцитов (CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-клеток) в крови.

Аналогичные данные динамики параметров клеточного иммунитета представлены M. Golebiowska-Wawrzyniak *et al.* по результатам обследования детей с неблагоприятным преморбидным фоном и рецидивирующими респираторными инфекциями [14].

Заключение

Таким образом, ИП (Гроприносин) является эффективным иммуномодулятором даже в случае аллергических заболеваний, при которых целью иммунотерапии является не только ликвидация инфекционного очага, но и снижение выраженности воспалительной реакции, а также улучшение клинической картины основного заболевания. Показано, что при включении Гропринозина в комплексную терапию респираторных инфекций локализуются очаги инфекции, снижается риск развития осложнений, частота и длительность повторных заболеваний ОРВИ, уменьшается потребность в АБП и противовоспалительной терапии.

Литература

1. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013; 11: 100–108.
2. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: *National Academies Press*; 2006.
3. Marie-Thérèse Labro. Labro Immunomodulation and infection: back to the future. *Exp. Rev. Anti-infect. Ther.* 2012; 10 (3): 245–247.
4. Schneider D.S., Ayres J.S. Two ways to survive infection: what resistance and tolerance can teach us about treating infectious diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (11): 889–895.
5. Караулов А.В. Усиливать ли иммунный ответ при респираторных инфекциях у детей с аллергическими заболеваниями? Данные научных исследований и их значение для клинической практики. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10 (6): 166–169.
6. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: *МЦФЭР*; 2007.
7. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В. Направленная регуляция иммунных реакций в профилактике и лечении заболеваний человека. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2000; 1: 7–13.
8. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Бармотин В.Г. Принципы иммунотерапии и иммунореабилитации рецидивирующих респираторных заболеваний. *Лечащий врач*. 2000; 1: 44–45.
9. Караулов А.В. Иммуномодуляция при респираторных инфекциях: от понимания целей и механизмов действия к клинической эффективности. *Детские инфекции*. 2012; 11 (3): 139–144.
10. Wang Q., Miller D.J., Bowman E.R. et al. MDA5 and TLR3 Initiate Pro-Inflammatory Signaling Pathways Leading to Rhinovirus-Induced Airways Inflammation and Hyper-responsiveness. *PLoS Pathog.* 2011; 7 (5): e1002070. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002070.
11. Караулов А.В., Калюжин О.В., Евсегнеева И.В. и др. Эволюция Т-клеточных парадигм при иммунозависимых заболеваниях. *Аллергология и иммунология*. 2011; 12 (2): 196–198.
12. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты. М.: *Медицина*; 1998.
13. Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Фарма-тека*. 2012; 1: 43–47.
14. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkur. Lek.* 2005; 19 (111): 379–382.
15. Litzman J., Lokaj J., Krejci M. et al. Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur. J. Pediatr.* 1999; 158: 35–37.
16. Сергиенко Е.Н., Шмелева Н.П., Германенко И.Г. и др. Грипп у детей: клинко-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии. *Медицинские новости*. 2009; 14: 1–4.
17. Исаков В.А., Исаков Д.В. Перспективы терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов. *Пульмонология*. 2014; 4: 118–124.
18. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2008; 4: 35–41.
19. Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н. и др. Эффективность вспомогательной иммунотерапии у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей: систематический обзор и метаанализ применения инозина пранобекса при ОРВИ. *Русский медицинский журнал*. 2010; 18 (5: 369): 313–320.
20. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Катосова Л.К. и др. Оценка эффективности применения иммуномодулятора комбинированного действия инозина пранобекса для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергией. *Вопросы педиатрической фармакологии*. 2010; 7 (5): 30–37.
21. Крыжановский В.А. Применение Гропринозина для профилактики и лечения ОРВИ у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицина*. 2006; 3: 74–78.

Поступила 12.02.15
УДК [616.2:578.8]-085.275

References

1. Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunotherapy of infectious diseases: questions and perspectives. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 11: 100–108 (in Russian).
2. Treating infectious diseases in a microbial world: Report of two workshops on novel antimicrobial therapeutics. Washington: *National Academies Press*; 2006.
3. Marie-Thérèse Labro. Immunomodulation and infection: back to the future. *Exp. Rev. Anti-infect. Ther.* 2012; 10 (3): 245–247.
4. Schneider D.S., Ayres J.S. Two ways to survive infection: what resistance and tolerance can teach us about treating infectious diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (11): 889–895.
5. Karaulov A.V. Is it worth to enhance immune response in children with respiratory infections and allergic disease? Findings from scientific researches and their role for clinical practice. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2011; 10 (6): 166–169 (in Russian).
6. Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immuntropic drugs: the basis for use and clinical efficacy. Moscow: *MTsFER*; 2007 (in Russian).
7. Karaulov A.V., Sokurenko S.I., Kalyuzhin O.V., Evsegneeva I.V. Napravlenaya Targeted regulation of immune reactions for prevention and therapy of human diseases. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2000; 1: 7–13 (in Russian).

8. Karaulov A.V., Sokurenko S.I., Barmotin V.G. The basis for immunotherapy and immunorehabilitation of recurrent respiratory infections. *Lechashchiy vrach*. 2000; 1: 44–45 (in Russian).
9. Karaulov A.V. Immunomodulation of respiratory infections: from understanding the goals and mechanisms of actions to clinical efficacy. *Detskie infektsii*. 2012; 11 (3): 139–144 (in Russian).
10. Wang Q., Miller D.J., Bowman E.R. et al. MDA5 and TLR3 Initiate Pro-Inflammatory Signaling Pathways Leading to Rhinovirus-Induced Airways Inflammation and Hyper-responsiveness. *PLoS Pathog*. 2011; 7 (5): e1002070. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002070.
11. Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V., Evsegneeva I.V. et al. Evolution of T-cell-related paradigm in immune-related disorders. *Allergologiya i immunologiya*. 2011; 12 (2): 196–198 (in Russian).
12. Ershov F.I. Antiviral drugs. Moscow: *Meditcina*; 1998 (in Russian).
13. Karaulov A.V. Immunomodulators in prevention and treatment of respiratory infections in children. *Farmateka*. 2012; 1: 43–47 (in Russian).
14. Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkur. Lek*. 2005; 19 (111): 379–382.
15. Litzman J., Lokaj J., Krejci M. et al. Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur. J. Pediatr*. 1999; 158: 35–37.
16. Sergienko E.N., Shmeleva N.P., Germanenko I.G. et al. Influenza in children: clinical and epidemiological features and novel approaches to therapy. *Meditzinskie novosti*. 2009; 14: 1–4 (in Russian).
17. Isakov V.A., Isakov D.V. Therapeutic perspectives for frequent recurrent respiratory infections. *Pul'monologiya*. 2014; 4: 118–124 (in Russian).
18. Osidak L.V., Zarubaev V.V., Obraztsova E.V. et al. Isoprinosine for treatment of frequent recurrent acute respiratory viral infections in children. *Detskie infektsii*. 2008; 4: 35–41 (in Russian).
19. Eliseeva M.Yu., Tsarev V.N., Masikhi K.N. et al. Efficacy of adjuvant immunotherapy in immunocompromised patients and children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 18 (5: 369): 313–320 (in Russian).
20. Bulgakova V.A., Balabolkin I.I., Katosova L.K. et al. Evaluation of efficacy of an immunomodulator with combined mechanisms inosine pranobex for prevention of respiratory infections in children with allergic disease. *Voprosy pediatricheskoy farmakologii*. 2010; 7 (5): 30–37 (in Russian).
21. Kryzhanovskiy V.A. Groprinosine for prevention and treatment of acute respiratory viral infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditcina*. 2006; 3: 74–78 (in Russian).

Received February 12, 2015
UDC [616.2:578.8]-085.275

Информация об авторе

Караулов Александр Викторович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет; тел.: (967) 119-88-33; e-mail: drkaraulov@mail.ru

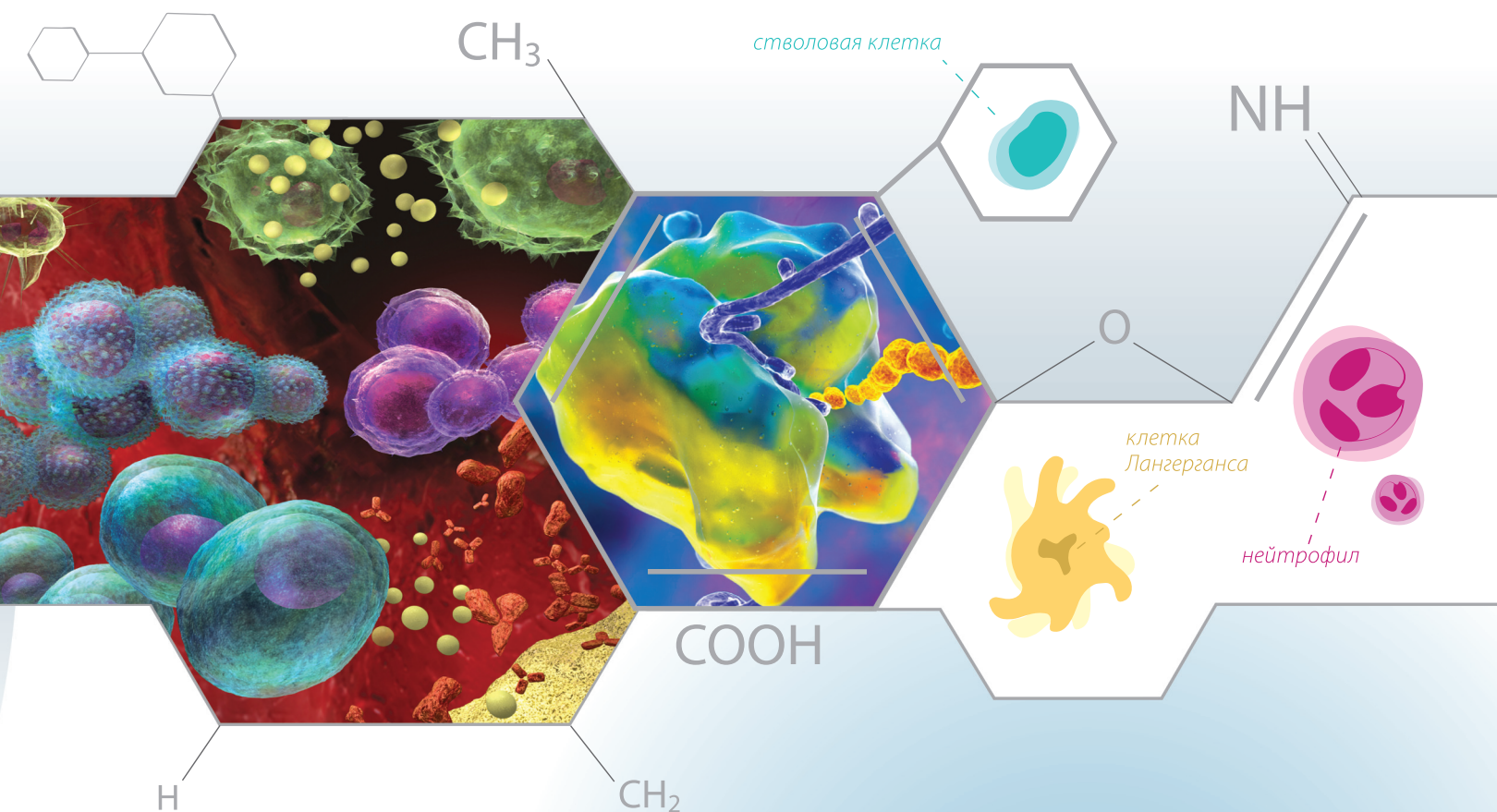
Author information

Karaulov Aleksandr Viktorovich, MD, Professor, Head of Department of Clinical Immunology and Allergology, State Institution "I.M.Sechenov First Moscow State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Associate Member of Russian Academy of Medical Science; tel.: (967)119-88-33; e-mail: drkaraulov@mail.ru

ГРОПРИНОСИН®

инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 20, № 30 и № 50

**Иммуностимулирующий препарат
с противовирусной активностью¹**



Уникальное двойное действие

- Блокирует размножение вирусов¹
- Активирует противовирусный иммунитет¹

Для комплексной терапии вирусных инфекций

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

На правах рекламы

Эффективность и безопасность агонистов β_2 -адренорецепторов ультрадлительного действия

Л.В.Шульженко, Е.В.Болотова

ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России: 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Резюме

Агонисты β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР) — одни из ключевых лекарственных средств для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА). Представлены клиническая фармакология агонистов β_2 -АР ультрадлительного действия — индакатерола, олодате́рола, вила́нтерола, кармоте́рола, PF-610355 и AZD-3199, а также данные клинических исследований по эффективности и безопасности агонистов β_2 -АР ультрадлительного действия у пациентов с БА и ХОБЛ.

Ключевые слова: агонисты β_2 -адренорецепторов ультрадлительного действия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-113-118

Efficacy and safety of long-acting β_2 -adrenoreceptor agonists

L.V.Shul'zhenko, E.V.Bolotova

State Institution "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 4, Sedina ul., Krasnodar, 350063, Russia

Summary

β_2 -Adrenoreceptor agonists (β_2 -AA) are one of the key drugs used for treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Recently, novel β_2 -AA with ultra-long half-life which allows once-day administration have been developed such as indacaterol, olodaterol, vilanterol, carmoterol, PF-610355 and AZD-3199. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical effects of these drugs in COPD and asthma are reviewed in the article. Published data suggest that the rational and individualized use of novel ultralong-acting β_2 -AA could increase safety and efficacy of treatment in patients with COPD and asthma.

Key words: long acting β_2 -adrenoreceptor agonists, asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

Агонисты β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР) являются одними из ключевых лекарственных средств для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА). Важным шагом вперед является синтез новых агонистов β_2 -АР с ультрадлительным периодом полувыведения для возможности приема 1 раз в сутки [1, 2]. К таким препаратам относятся индакатерол, олодате́рол, вила́нтеро́л, кармоте́рол, PF-610355 и AZD-3199.

Индакатерол — новый, хирально чистый ингаляционный агонист β_2 -АР ультрадлительного действия. 5,6-диэтилзамещенный аналог индана — индакатерол был отобран из ряда β_2 -агонистов, производных 8-гидроксихиолин-2-аминоиндана из-за своей липофильности, влияющей на начало и длительность действия и оцененной на участке трахеи морских свинок. Помимо липофильности, к факторам, определяющим временные характеристики действия препарата, были отнесены сила и внутренняя эффективность. Индакатерол обладает высокой внутренней активностью в отношении β_2 -АР человека *in vitro*. Средний максимальный эффект ($E_{\max}$) индакатерола составил 73 % максимального эффекта изопrenalина и 90, 38 и 47 % формотерола, салметерола и альбутерола соответственно. Подобно формотеролу, индакатерол является очень слабым агонистом β_1 -АР (среднее $E_{\max}$ = 16 % максимального эффекта изопrenalина) и полным агонистом β_3 -АР (среднее $E_{\max}$ = 113 %) [3]. По результатам исследования изолированных бронхов человека и срезов лег-

ких в области мелких дыхательных путей показано, что индакатерол — высокоэффективный агонист β_2 -АР, при этом начало его действия значимо не отличается от такового у формотерола и альбутерола, а длительность значительно выше, чем у салметерола или формотерола. В сравнительном исследовании воздействия индакатерола и салметерола, формотерола и альбутерола на мелкие дыхательные пути в тонких срезах человеческого легкого, обработанных бронхоконстриктором карбахолом, показано, что начало действия было одинаково быстрым у альбутерола, формотерола и индакатерола, и значительно более медленным — у салметерола, а внутренняя эффективность индакатерола и формотерола выше, чем у альбутерола и салметерола [4]. Также оказалось, что индакатерол, в отличие от салметерола, не обладает антагонистическим эффектом в отношении агонистов β_2 -АР короткого действия (SABA) [5].

Доказано, что длительность действия индакатерола может быть обусловлена взаимодействием с липидными рафтами — участками клеточной мембраны, где β_2 -АР находятся в плотном контакте с сигнальными молекулами и эффекторами, и кальвеолами — особыми видами липидных рафтов, которые представляют собой небольшие (50–100 нм) инвагинации плазматической мембраны в гладких мышцах дыхательных путей. Индакатерол обладает в 2 раза большей аффинностью в отношении рафтовых микродоменов по сравнению с салметеролом, чем могут быть объяснены различия в длительности

действия данных препаратов. Также обнаружено, что высокая внутренняя эффективность индакатерола дополняется высокой липофильностью, что важно для достижения длительности действия [6]. На фармакокинетический профиль значительно влияют масса тела, возраст, пол и этническая принадлежность [7].

При тщательном анализе взаимосвязи доза—ответ на индакатерол у пациентов с ХОБЛ были подобраны минимальная эффективная (75 мкг) и оптимальная бронходилатирующая дозы (150–300 мкг), особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания [8]. Однократный прием индакатерола (в дозе 150 и 300 мкг) сопровождался быстрым началом действия, сходным с таковым у альбутерола, и более быстрым по сравнению с салметеролом / флутиказоном. Кроме того, индакатерол, принимаемый 1 раз в день (150 мкг), был как минимум так же эффективен, как и тиотропия бромид, при этом начинал действовать быстрее (в течение 5 мин) с 1-го дня. У пациентов с ХОБЛ при терапии индакатеролом повышалась переносимость физических нагрузок, через 3 нед. терапии улучшались показатели емкости вдоха в покое и после физической нагрузки, что свидетельствовало об уменьшении гиперинфляции легких [9]. С одной стороны, при быстром начале действия улучшается клиническая симптоматика, с другой — при постоянной 24-часовой бронходилатации обеспечивается "фармакологическое стентирование" и уменьшается легочная гиперинфляция [10].

При метаанализе 15 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований показано, что индакатерол (150 и 300 мкг) как минимум так же эффективен для улучшения функции легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — $ОФВ_1$, измеренный в конце интервала дозирования), как и комбинация формотерол / будесонид (9 / 320 и 9 / 160 мкг соответственно) и обладает сопоставимой эффективностью с салметеролом / флутиказоном (50 / 250 и 50 / 500 мкг соответственно). Монотерапия индакатеролом (150 и 300 мкг) оказывала благоприятное воздействие на показатель общего состояния здоровья, рассчитанный по шкале Респираторного опросника Клиники Святого Георгия, сопоставимое с формотеролом / будесонидом (9 / 320 и 9 / 160 мкг соответственно) и салметеролом / флутиказоном (50 / 500 мкг), при этом одышка уменьшалась так же эффективно, как и при лечении салметеролом / флутиказоном (50 / 250 и 50 / 500 мкг соответственно) [11]. При переходе на ингаляцию индакатерола с фиксированной комбинации кортикостероида / β_2 -АР длительного действия (LABA) значительно сокращается количество обострений ХОБЛ [12]. Однократный прием препарата повышает у больных ХОБЛ приверженность лечению [13].

В нескольких краткосрочных исследованиях оценивалось применение индакатерола у пациентов с БА. Известно, что при БА применение LABA без одновременного использования ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) противопоказано у пациентов всех возрастных групп [14]. В 2 крупных

7-дневных исследованиях по подбору дозы у пациентов с персистирующей БА оценивался эффект от индакатерола в дозировке 100, 200, 300, 400 и 600 мкг 1 раз в день, принятой через порошковый ингалятор 1 дозы [15] и индакатерола в дозировке 50, 100, 200 и 400 мкг, принятой через порошковый ингалятор для повторного дозирования, а также 400 мкг 1 раз в день, принятой через порошковый ингалятор 1 дозы [16]. При достаточно безопасном приеме индакатерола 1 раз в день у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА обеспечивалось стойкое расширение бронхов в течение 24 ч. В 1-м исследовании средний $ОФВ_1$ для индакатерола в дозе ≥ 200 мкг на 7-й день был выше по сравнению с плацебо на всех оцениваемых временных точках после приема 1-й дозы; во 2-м — при всех дозах индакатерола, принимаемых 1 раз в день, обеспечивалась быстрая и стойкая бронходилатация в течение 24 ч с 1-го дня приема без потери эффекта к 7-му дню лечения, при этом показано оптимальное соотношение эффективности и безопасности дозировки 200 мкг [17]. С учетом имеющихся сообщений о связи LABA с тяжелыми обострениями и летальными исходами, обусловленными БА, при пересмотре результатов оценки безопасности индакатерола показано, что предложенные дозировки могли быть выше реально необходимых. При сравнении с контролем в группе пациентов с БА, получавших индакатерол (300 или 600 мкг) в комбинации с иГКС, наблюдалось небольшое увеличение количества случаев тяжелого обострения БА и смерти от дыхательной недостаточности [18].

У индакатерола отмечен хороший профиль безопасности, сопоставимый с плацебо [13]. У некоторых пациентов препарат вызывал неинтенсивный кратковременный кашель, уменьшающийся в ходе лечения [19]. Долгосрочный — от 12 нед. до 1 года — прием индакатерола в дозе 150–300 мкг в сутки не был связан с повышенным риском сердечно-сосудистых неблагоприятных событий у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [13, 20].

Олодатерол — новое соединение, чистый энантиомер, относящийся к ряду 6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-онов, сильный агонист β_2 -АР человека с высокой селективностью β_2 / β_1 . Олодатерол *in vitro* вызывает сильный, практически полный ответ β_2 -АР человека и, в отличие от формотерола и салметерола, ведущих себя как полный и частичный агонист соответственно в отношении всех β_1 -АР, обладает значительной избирательностью (219- и 1 622-кратными в отношении человеческих β_1 - и β_2 -АР соответственно) [21, 22].

Олодатерол и формотерол обладают сходной силой и $E_{\max}$ в отношении базального тонуса и в присутствии различных сократительных стимулов. Формотерол вызывает значимую десенситизацию β_2 -АР *in vitro*, в то время как у олодатерола сохраняется способность β_2 -АР к сигнализации даже после длительной предварительной инкубации [23]. При исследовании на тонкослойных срезах ткани легкого показано, что олодатерол сопоставим с формотеролом и вызывает значимое расслабление мелких ды-

хательных путей человека после частичного сокращения в ответ на карбахолин [24].

Олодатерол лишь умеренно связывается с липидным бислоем, однако при исследовании кинетики и статистики связывания выявлено существование стабильного тройного комплекса [3Н]олодатерол / β_2 -АР. Плотное связывание олодатерола с человеческим β_2 -АР и стабилизация тройного комплекса были подтверждены в ходе функциональных экспериментов по мониторингу активности аденилатциклазы после отмывания образцов [25]. По совокупным результатам оценки связывания, кинетики и функциональных экспериментов установлено наличие стабильного комплекса с β_2 -АР с периодом полудиссоциации > 17 ч, чем объясняется 24-часовая длительность действия олодатерола. Доказано, что олодатерол обладает бронхопротективным эффектом при интермиттирующей БА в течение 24 ч, и 24-часовое бронхорасширяющее действие сохраняется после 4 нед. применения препарата 1 раз в день у пациентов с ХОБЛ [26].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании в параллельных группах пациентов с ХОБЛ II–IV степени ($n = 1\,222$) в течение 48 нед. продемонстрирована долгосрочная эффективность и безопасность ежедневного приема олодатерола в дозе 5 и 10 мкг [27]. При приеме олодатерола в комбинации с тиотропия бромидом *in vitro* уменьшался синтез интерлейкина (IL)-6 и IL-8 в мезенхимальных клетках легких [28].

Вилантерол трифенатат (VI; GW642444M) — трифенилацетат 2,6-дихлорбензильного аналога ряда новых агонистов β_2 -АР, полученных путем внедрения атома кислорода в гомобензольное положение правой боковой цепи фенольного кольца (*R*) — салметерола [29]. Соль трифенилацетат обладает подходящими свойствами для ингаляционного назначения.

Вилантерол обладает большей внутренней эффективностью по сравнению с салметеролом и большей силой — по сравнению с индакатеролом и альбутеролом. Кроме того, при помощи анализа циклического аденозинмонофосфата с использованием человеческого рекомбинантного $\beta_{1/2/3}$ -АР показано, что вилантерол обладает значимо большей селективностью в отношении β_2 -АР по сравнению с формотеролом, индакатеролом и альбутеролом [30, 31]. У вилантерола, формотерола и индакатерола отмечалось более быстрое начало действия по сравнению с салметеролом. После удаления вилантерола из тканей признаков окончания его действия не наблюдалось в течение 1 ч, в отличие от изопреналина (быстрое и полное исчезновение эффекта) и формотерола (медленное, но непрерывное уменьшение эффекта). Вилантерол действовал значимо дольше салметерола: выраженный бронхорасширяющий эффект вилантерола сохранялся через 22 ч, в то время как салметерол уже не действовал. При назначении вилантерола в виде раствора через небулайзер морским свинкам подавлялась гистамин-индуцированная бронхоконстрикция, его сила была аналогична таковой у салметерола. В эквивалентных по эффек-

тивности дозах длительность действия вилантерола была сходной с салметеролом (10 ч) и больше, чем у формотерола (< 3 ч). В отличие от салметерола, длительность действия вилантерола увеличивалась в зависимости от дозы. Вилантерол представляет собой метаболически лабильный LABA, который в микро-сомах человека преобразуется в метаболиты со значительно меньшей активностью в отношении β_2 -АР и оказывает незначительное системное воздействие после ингаляционного введения. Все исследованные дозировки хорошо переносились без появления нежелательных системных эффектов [32–34].

При использовании вилантерола (25–100 мкг) у пациентов с БА и ХОБЛ отмечалось быстрое расширение бронхов, эффект сохранялся > 24 ч при любой из исследованных дозировок. После назначения вилантерола не наблюдалось серьезных нежелательных явлений и клинически значимых отклонений лабораторных показателей, изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), в т. ч. интервала *QT* [34]. Вилантерол быстро абсорбировался в плазму (медиана T_{max} через 10 мин), системное воздействие (в диапазоне доз 2–100 мкг) усиливалось с увеличением дозы [35, 36]. У больных с неконтролируемой БА при приеме вилантерола в дозе 12,5–50,0 мкг (оптимальная доза 25 мкг) 1 раз в день в комбинации с иГКС в течение 28 дней отмечены длительная бронходилатация (в течение ≥ 24 ч) и хорошая переносимость (тремор 0–2 %, тахикардия 0–2 %) [37]. В исследовании с участием взрослых пациентов с персистирующей БА сравнивались 2 режима приема препарата (6,2 мкг 2 раза в сутки и 12,5 мкг 1 раз в сутки). При 2-кратном режиме дозирования ОФВ₁, измеренный в конце интервала дозирования, изменился сильнее, чем при однократном приеме. Однако при оценке средневзвешенного 24-часового ОФВ₁ различий не наблюдалось, следовательно, 2-кратный прием в общей суточной дозе 12,5 мкг не обладал преимуществами перед однократным приемом такой же дозы препарата [38].

В результате исследования по определению оптимальной дозировки вилантерола (3; 6,25; 12,5; 25 или 50 мкг) в течение 28 дней у пациентов с ХОБЛ показано статистически значимое улучшение показателей ОФВ₁ в конце интервала дозирования для всех исследованных дозировок по сравнению с плацебо. При терапии вилантеролом в конце интервала дозирования значимо улучшался ОФВ₁, эффект был дозозависимым. По сравнению с плацебо наблюдалось клинически значимое изменение средневзвешенного ОФВ₁ в 0 и 24 ч и ОФВ₁ в конце интервала дозирования ≥ 130 мл при применении 25 и 50 мкг вилантерола. Прием всех исследованных дозировок вилантерола сопровождался низкой частотой побочных эффектов [39].

Кармоторол — чистый R,R-изомер — некатехоламиновый агонист β_2 -АР с *p*-метоксифенильной группой на аминной боковой цепи и 8-гидроксильной группой на карбостириловом ароматическом кольце [40]. Он несет в своем строении структурные элементы как формотерола, так и прокатерола, и очень

прочно связывается с β_2 -АР [41]. Данное свойство, обусловленное наличием карбостирилового скелета, кармотерол разделяет с некоторыми сходными с ним агонистами [42]. В исследованиях с использованием химерных β_2 -АР обнаружено, что метоксифенильная группа кармотерола крайне важна для молекулы, обуславливая ее селективность к β_2 -АР [43].

Кармотерол ведет себя как очень сильный и селективный агонист β_2 -АР, обладает в 53 раза большей аффинностью в отношении β_2 -АР по сравнению с β_1 -АР [44] и приблизительно в 5 раз более селективен в отношении β_2 -АР, присутствующих в препарате трахеи, чем в тех, которые регулируют хронотропный ответ в правом предсердии [45]. В результате воздействия кармотерола продемонстрирована наибольшая мощность среди всех LABA при оценке на гладких мышцах трахей морских свинок, сокращенных под воздействием метахолина [44]. При использовании кармотерола скорость наступления эффекта была сопоставимой с таковой для альбутерола и формотерола и более быстрой — по сравнению с салметеролом. Длительность расслабления гладкой мускулатуры трахеи под воздействием кармотерола была более длительной по сравнению с формотеролом и салметеролом [44]. Кроме того, в экспериментальных условиях *in vivo* и *in vitro* продемонстрированы быстрое начало и длительность действия препарата [45].

У пациентов с БА фармакокинетика кармотерола была пропорциональна дозировке, а нелинейное накопление препарата после повторных введений — ничтожно [46]. При использовании технологии Модулит (Кьеци, Италия), где в качестве пропеллента используется гидрофторалкан, можно добиться проникновения кармотерола в легкие 41 % номинальной дозировки [47]. У пациентов с персистирующей БА доза 2 мкг кармотерола 1 раз в день была так же эффективна, как и 12 мкг 2 раза в день [48]. Результаты оценки переносимости и безопасности не различались для кармотерола и формотерола [49].

При ХОБЛ однократный прием 4 мкг оказывал большее влияние на ОФВ₁, измеренный в конце 24-часового интервала дозирования, чем 2-кратный прием 50 мкг салметерола с интервалом 12 ч [50]. При однократном приеме 2 или 4 мкг кармотерола в сутки в течение 2 нед. по сравнению с плацебо отмечено улучшение показателя ОФВ₁, измеренного в конце интервала дозирования, на 94 и 112 мл от исходного соответственно, в то время как при приеме салметерола 50 мкг 2 раза в сутки — только на 78 мл [51]. Значимых различий показателей ЭКГ, артериального давления, уровней фосфора и глюкозы сыворотки по сравнению с таковыми при приеме салметерола и плацебо не наблюдалось [52]. Через 2 нед. терапии толерантность к бронхорасширяющему эффекту кармотерола или салметерола не развивалась [53].

PF-00610355 является представителем ряда новых, сильных и селективных агонистов β_2 -АР, производных сульфаниламида [54]. Головной сульфаниламидной группой агониста обусловлен высокий

уровень внутренней кристалличности, который может быть связан с формированием кислотного сульфаниламидного мотива, поддерживающего цвиттер-ионное состояние вещества в твердой фазе. Оптимизировать фармакокинетические свойства стало возможным путем целевого внедрения фенольной функциональной группы, обеспечивающей быстрый клиренс во II фазе, что способствует минимизации системного воздействия после ингаляционного введения и риска возникновения нежелательных явлений. Интересно, что плазменная фармакокинетика PF-00610355 после вдыхания через рот постоянна и имеет длительное плато после однократного / повторного введения, при этом у пациентов с БА проникновение препарата в кровеносную систему снижено по сравнению со здоровыми добровольцами [55]. У здоровых действие 450 мкг PF-00610355 на дыхательные пути, измеренное при помощи плетизмографии, было дольше такового для 50 мкг салметерола на 9,77 ч, что свидетельствует о стойкости фармакологического воздействия на легкие [56]. При предварительном исследовании показано, что PF-00610355 у пациентов с БА вызывает явный дозозависимый ответ, оцененный по пиковому и измеренному в конце интервала дозирования (32 ч) ОФВ₁. После приема 368, 736 и 1 472 мкг PF-00610355 пиковый ОФВ₁ был выше, чем после приема 50 мкг салметерола [57]. По результатам анализа сердечного ритма, измеренного в 10 клинических исследованиях (13 062 измерений) у здоровых добровольцев ($n = 579$), больных БА и ХОБЛ показано, что влияние на сердечный ритм у больных ХОБЛ не должно ожидаться на фоне ежедневного приема PF-00610355 ≤ 280 мкг однократно [58].

AZD3199 — новый селективный LABA ультрадлительного действия. Отмечено быстрое начало действия AZD3199 у морских свинок и в легких человека (22 и 11 мин соответственно), полученные показатели были сходны с таковыми для формотерола и свидетельствовали о значительно более быстром начале действия AZD3199 по сравнению с салметеролом (> 100 мин). Сходная активность препарата в качестве агониста β_2 -АР показана на различных видах животных: морских свинках, крысах, собаках, мышках и кроликах. Отмечена была высокая ($> 1 500$ раз) селективность AZD3199 в отношении β_2 -АР по сравнению с β_1 - и β_3 -АР человека при отсутствии антагонистического действия [59].

У пациентов с ХОБЛ в течение 4 нед. сравнивались эффекты AZD3199 200, 400 и 800 мкг 1 раз в сутки через Турбухалер, формотерола 9 мкг 2 раза в сутки и плацебо. ОФВ₁, измеренный через 4 нед. терапии в период от 0 до 4 ч и от 24 до 26 ч после приема для всех доз AZD3199, был значимо выше по сравнению с таковыми для плацебо, однако дозозависимого ответа не наблюдалось. Отмечено, что результат приема формотерола 2 раза в сутки не превзошел плацебо по изменению ОФВ₁ в период 24–26 ч. Пациенты группы AZD3199 реже принимали препараты для купирования приступа по сравнению с группой плацебо. При использовании

AZD3199 не выявлено влияния на бронходилатирующее действие салбутамола. У всех пациентов, принимавших AZD3199, отмечалось уменьшение показателя комплексной оценки тяжести симптомов, отличия между дозировкой 800 мкг по сравнению с формотеролом и плацебо были статистически значимыми. Отмечены также безопасность и хорошая переносимость AZD3199 [60].

Заключение

Таким образом, при обоснованном и дифференцированном назначении пациентам с ХОБЛ и БА агонистов β_2 -АР ультрадлительного действия повышается эффективность и безопасность лечения и улучшается качество оказания медицинской помощи.

Литература / References

- Cazzola M., Page C.P., Rogliani P., Matera M.G. β_2 -agonist therapy in lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 690–696.
- Spina D. Current and novel bronchodilators in respiratory disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (1): 73–86.
- Batram C., Charlton S.J., Cuenoud B. et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H'-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled β_2 -adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 317: 762–770.
- Sturton R.G., Trifilieff A., Nicholson A.G., Barnes P.J. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled β_2 -adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 324: 270–275.
- Naline E., Trifilieff A., Fairhurst R.A. et al. Effect of indacaterol, a novel long acting β_2 -agonist, on isolated human bronchi. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 575–581.
- Rosethorne E.M., Turner R.J., Fairhurst R.A., Charlton S.J. Efficacy is a contributing factor to the clinical onset of bronchodilation of inhaled β_2 -adrenoceptor agonists. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2010; 382: 255–263.
- Cazzola M., Calzetta L., Page C.P., Matera M.G. Use of indacaterol for the treatment of COPD: a pharmacokinetic evaluation. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2014; 10 (1): 129–137.
- Renard D., Looby M., Kramer B. et al. Characterization of the bronchodilatory dose response to indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease using model-based approaches. *Respir. Res.* 2011; 12: 54.
- O'Donnell D.E., Casaburi R., Vincken W. et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 1030–1036.
- Rossi A., Polese G. Indacaterol: a comprehensive review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 353–363.
- Cope S., Capkun-Niggli G., Gale R. et al. Comparative efficacy of indacaterol 150 / xg and 300 / xg versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease – a network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 329–344.
- Singh M.P. Indacaterol therapy in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: findings from a single-center primary care cohort. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 613–619.
- Ridolo E., Montagni M., Olivieri E. et al. Role of indacaterol and the newer very long-acting β_2 -agonists in patients with stable COPD: A review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 425–432.
- Chowdhury B.A., Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1169–1171.
- Kanniess F., Boulet L.P., Pierzchala W. et al. Efficacy and safety of indacaterol, a new 24-h β_2 -agonist, in patients with asthma: a dose-ranging study. *J. Asthma.* 2008; 45: 887–892.
- La Force C., Alexander M., Deckelmann R. et al. Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study. *Allergy.* 2008; 63: 103–111.
- Chowdhury B.A., Seymour S.M., Levenson M.S. Assessing the safety of adding LABAs to inhaled corticosteroids for treating asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2473–2475.
- Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. Novel bronchodilators in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16: 6–12.
- Bouyssou T., Casarosa P., Naline E. et al. Pharmacological characterization of olodaterol, a novel inhaled β_2 -adrenoceptor agonist exerting a 24-hour-long duration of action in pre-clinical models. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010; 334: 53–62.
- McKeage K. Indacaterol: a review of its use as maintenance therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2012; 72 (4): 543–563.
- Naline E., Ostermann A., Devillier P., Casarosa P. β_2 -agonist intrinsic activity: comparison of BI 1744 and formoterol in different functional settings. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4443.
- Gibb A., Yang L.P. Olodaterol: first global approval. *Drugs.* 2013; 73 (16): 1841–1846.
- Brown S.M., Barnes P.J., Donnelly L.E. Effect of olodaterol on the relaxation of small airways. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 308s.
- Casarosa P., Kollak I., Kiechle T. et al. Functional and biochemical rationales for the 24-hour-long duration of action of olodaterol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 337: 600–609.
- van Noord J.A., Smeets J.J., Drenth B.M. et al. 24-Hour bronchodilation following a single dose of the novel β_2 -agonist olodaterol in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24: 666–672.
- Procopiou P.A., Barrett V.J., Bevan N.J. et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting β_2 -adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *J. Med. Chem.* 2010; 53: 4522–4530.
- Ferguson G.T., Feldman G.J., Hofbauer P. et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat® in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 629–645.
- Costa L., Roth M., Miglino N. et al. Tiotropium sustains the anti-inflammatory action of olodaterol via the cyclic AMP pathway. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 27 (1): 29–37.
- Barrett V.J., Emmons A., Ford A.J., Knowles R. In vitro pharmacological characterisation of GW642444, a novel long acting β_1 -agonist (LABA) using human recombinant $\beta_{1/2/3}$ -adrenoceptor cAMP assays. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4451.
- Ford A.J., Hughes S., Morrison V. et al. In vitro and in vivo pharmacological characterisation of GW642444, a novel long-acting β_2 -agonist (LABA), with fast onset and long duration in the guinea-pig. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A5677.
- Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S. et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 344 (1): 218–230.
- Ford A.J., Hughes S., Smith C. et al. The therapeutic index of vilanterol trifenate. *Eur. Respir. J.* 2010; 24: 208s.

33. Kempford R., Norris V., Siederer S. GW642444, a novel inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist (LABA), at single doses of 25, 50 and 100 mcg, is well tolerated and demonstrates prolonged bronchodilation in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A5413.
34. Kempford R., Norris V., Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2-adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (2): 256–264.
35. Kempford R., Norris V., Siederer S. GW642444, a novel inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist (LABA), at single doses of 25, 50 and 100 mcg, is well tolerated and demonstrates prolonged bronchodilation in COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4447.
36. Lotvall J., Bateman E.D., Bleecker E.R. et al. Dose-related efficacy of vilanterol trifenate, a long-acting beta2 agonist with inherent 24-hour activity, in patients with persistent asthma. *Eur. Respir. J.* 2010; 24: 1013s.
37. Lotvall J., Bateman E.D., Bleecker E.R. et al. 24-h duration of the novel LABA vilanterol trifenate in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 570–579.
38. Sterling R., Lim J., Frith L. et al. Dose-related efficacy and optimal once-daily (OD) dosing interval of the long-acting beta-2-agonist (LABA), vilanterol trifenate (VI), in adults with persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A4488.
39. Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β_2 -agonist vilanterol in COPD patients: a randomized placebo-controlled trial. *Chest.* 2012; 142 (1): 119–127.
40. Kikkawa H., Naito K., Ikezawa K. Tracheal relaxing effects and β_2 -selectivity of TA-2005, a newly developed bronchodilating agent, in isolated guinea-pig tissues. *Jpn. J. Pharmacol.* 1991; 57: 175–185.
41. Voss H.P., Donnell D., Bast A. Atypical molecular pharmacology of a new long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, TA-2005. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 227: 403–409.
42. Standifer K.M., Pitha J., Baker S.P. Carbostyryl-based β_2 -adrenergic agonists: evidence for long lasting or apparent irreversible receptor binding and activation of adenylate cyclase activity in vitro. Naunyn. *Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1989; 339: 129–137.
43. Kikkawa H., Kanno K., Ikezawa K. TA-2005, a novel, long-acting and selective p2-adrenoceptor agonist: characterization of its in vivo bronchodilating action in guinea pigs and cats in comparison with other β_2 -agonists. *Biol. Pharm. Bull.* 1994; 17: 1047–1052.
44. Voss H.P. Long-acting β_2 -adrenoceptor agonists in asthma: molecular pharmacological aspects. *Vrije Universiteit: Amsterdam*; 1994.
45. Kikkawa H., Isogaya M., Nagao T., Kurose H. The role of the seventh transmembrane region in high affinity binding of a β_2 -selective agonist TA-2005. *Mol. Pharmacol.* 1998; 53: 128–134.
46. Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. Novel bronchodilators in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16: 6–12.
47. Haeussermann S., Acerbi A., Brand P. et al. Lung deposition of carmoterol in healthy subjects, patients with asthma and patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 211s.
48. Kottakis I., Nandeuil A., Raptis H. et al. Efficacy of the novel very long-acting β -agonist carmoterol following 7 days once daily dosing: comparison with twice daily formoterol in patient with persistent asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 665s.
49. Nandeuil A., Kottakis I., Raptis H. et al. Safety and tolerability of the novel very long acting β_2 -agonist carmoterol given as a 2 / xg qd dose; 8 days comparison with formoterol and placebo in patients with persistent asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 665s.
50. Kanniss F., Make B.J., Petruzzelli S. Acute effect of carmoterol, a long-acting β_2 -agonist, in patients with COPD. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: A655.
51. Make B.J., Kanniss F., Bateman E.D., Linberg S.E. Efficacy of 3 different doses of carmoterol, a long-acting β_2 -agonist in patients with COPD. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: A961.
52. Bateman E.D., Make B.J., Nandeuil M.A. Carmoterol – safety and tolerability of a long-acting β_2 -agonist in patients with COPD. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: A653.
53. Rossing T.H., Make B.J., Heyman E.R. Carmoterol does not induce tolerance in COPD. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: A962.
54. Glossop P.A., Lane C.A., Price D.A. et al. Inhalation by design: novel ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonists for inhaled once-daily treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease that utilize a sulfonamide agonist head-group. *J. Med. Chem.* 2010; 53: 6640–6652.
55. Li G.L., Mac Intyre F., Surujbally B. et al. Pharmacokinetics of PF-00610355, a novel inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 777s.
56. Macintyre F., Jones I., Surujbally B. A randomised, double-blind study to determine the duration of action of lung pharmacodynamics by plethysmography (sGaw) of a β_2 -adrenoceptor agonist, PF-00610355. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 344s.
57. Ward J., Macintyre F., Jones I. et al. A randomised double-blind, study to determine the efficacy & safety of a once-daily inhaled β_2 -adrenoceptor agonist, PF-00610355 in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 778s.
58. Diderichsen P.M., Cox E., Martin S.W. et al. Predicted heart rate effect of inhaled PF-00610355, a long acting β -adrenoceptor agonist, in volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 76 (5): 752–762.
59. Young A., Nicholls D., Connolly S. et al. The in vivo profile of AZD3199: a novel, fast acting β_2 -agonist with a long duration of action (Abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A1586.
60. Kuna P., Ivanov Y., Trofimov V. et al. Efficacy and safety of AZD3199, an inhaled ultra long-acting β -agonist, in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 148s.

Поступила 15.07.14
УДК 615.217.07
Received July 15, 2014
UDC 615.217.07

Информация об авторах

Шульженко Лариса Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (988) 244-82-49; e-mail: larisa_shulzhenk@mail.ru

Болотова Елена Валентиновна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Author information

Shul'zhenko Larisa Vladimirovna, MD, Professor, Head of Chair of Pulmonology, Postgraduate Education Faculty, State Institution "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (988) 244-82-49; e-mail: larisa_shulzhenk@mail.ru

Bolotova Elena Valentinovna, MD, Professor, Chair of Pulmonology, Postgraduate Education Faculty, State Institution "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Памяти Льва Михайловича Клячкина. К 90-летию со дня рождения

To the memory of Lev M. Klyachkin. To the 90th birthday



1 апреля отмечалось 90 лет со дня рождения Льва Михайловича Клячкина.

Лев Михайлович родился в Омске в семье врачей 1 апреля 1925 г.

В 1940 г., окончив экстерном школу, Л.М.Клячкин поступил в Туркменский медицинский институт в Ашхабаде. В июле 1944 г., получив диплом врача, Лев Михайлович был призван на военную службу; День Победы он встретил в Берлине.

После войны Лев Михайлович служил врачом танкового полка, затем — танкового училища в Омске. В 1947 г. специализировался по физиотерапии в Томском институте физических методов лечения под руководством проф. К.Н.Завадовского, затем был откомандирован в Германию на должность начальника физиотерапевтического отделения туберкулезного госпиталя. Будучи квалифицированным физиотерапевтом и врачом-фтизиатром, Л.М.Клячкин занимался разработкой вопросов применения физических факторов при лечении легочного туберкулеза.

В 1951 г. Лев Михайлович был зачислен слушателем Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, получив возможность заниматься научно-исследовательской работой в клинике факультетской терапии по руководством проф. В.А.Бейера.

В 1953 г. Лев Михайлович был назначен начальником терапевтического отделения гарнизонного госпиталя в Самборе (Дрогобычская обл.), где про-

должил научные изыскания: им были внедрены новые методы диагностики и лечения внутренних болезней — электрокардиография, пункция грудины, гастроскопия, применение минеральной воды.

В 1957 г. Лев Михайлович зачислен в адъюнктуру Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова. Выбор темы диссертационного исследования был predetermined: на кафедре госпитальной хирургии, возглавляемой проф. И.С.Колесниковым, разрабатывались проблемы ожогов. Кандидатская диссертация на тему "О нарушениях сосудистой проницаемости при ожоговой болезни" была досрочно защищена в 1961 г.

После защиты диссертации Лев Михайлович был принят на кафедру термических поражений, возглавляемую генерал-майором медицинской службы проф. Т.Я.Арьевым, и стал первым в истории Военно-медицинской академии терапевтом-преподавателем хирургической кафедры.

Блестящий клиницист и исследователь, Лев Михайлович развивал идею Т.Я.Арьева о взаимосвязи поражения кожи и патологии внутренних органов, в т. ч. органов дыхания, окончательно сформулировал концепцию ожоговой болезни, ожогового шока и этапов их развития. Итогом этой работы стала защита докторской диссертации "Клиника и вопросы лечения патологических изменений внутренних органов при ожоговой болезни" (1964) и написание совместно с известным ленинградским патологоанатомом В.М.Пинчук монографии "Ожоговая болезнь" (1969) под редакцией академика Н.С.Молчанова. В 1967 г. Льву Михайловичу было присвоено звание профессора.

В числе основных публикаций и разработок Л.М.Клячкина необходимо отметить изучение патогенеза, клинической картины и лечения легочных осложнений ожоговой травмы — термические поражения дыхательных путей и пневмонии у обожженных.

В 1974 г. проф. Л.М.Клячкин возглавил Саратовское терапевтическое общество, внося характерные для него масштабность идей, эрудицию и особую — ленинградскую — культуру.

В 1978 г. были изданы "Клинические лекции по пульмонологии" Л.М.Клячкина; под его редакцией составлены тематические сборники "Острые и хронические пневмонии" (1976) и "Бронхиальная астма" (1977).

В 1983 г. в издательстве "Медицина" вышла монография Л.М.Клячкина и Ф.И.Комарова "Военно-полевая терапия". В 1994 г. изданы монография "Патология внутренних органов при травме" (совместно с чл.-корр. РАМН Е.В.Гембицким и проф. М.М.Ки-

рилловым) и методические рекомендации "Классификация патологических изменений внутренних органов при травме и роль терапевта в их распознавании и лечении".

Однако основное место в работе Л.М.Клячкина занимали проблемы пульмонологии. Совместные научные интересы и связи с выдающимися пульмонологами Н.М.Путовым, Г.Б.Федосеевым и А.Н.Кокосовым обусловили создание областного пульмонологического центра.

Под научным руководством Л.М.Клячкина велась научная, лечебная и педагогическая деятельность, направленная на лечение больных хроническими неспецифическими болезнями легких и острыми заболеваниями дыхательных путей: изучалась эпидемиология неспецифических заболеваний легких в сельских районах Поволжья, разрабатывались принципы диспансеризации пульмонологических больных в условиях поликлиник и медсанчастей промышленных предприятий, оценивалась ее экономическая эффективность, обоснован метод эндобронхиальной санации с помощью эндобронхиального лаважа, трансназальных промываний бронхов и аэрозольных ингаляций в лечении бронхиальной астмы, была предложена методика циркулярных озокеритовых аппликаций на грудную клетку.

Интерес к вопросам курортологии и физиотерапии позволил Л.М.Клячкину в 1983 г. возглавить в Институте усовершенствования врачей Минобороны СССР (Москва) кафедру физиотерапии и курортологии (ныне — кафедра медицинской реабилитации и физических методов лечения Государственного института усовершенствования врачей Минобороны РФ). На этом посту ярко проявились организаторские способности Л.М.Клячкина, богатый клинический и педагогический опыт ученого, глубокие познания в области диагностики и лечения внутренних болезней, реабилитации больных.

Л.М.Клячкиным сформирована современная концепция реабилитологии как новой интегративной медицинской дисциплины, а также принципы ее применения в пульмонологии. При изучении возможностей курортной терапии заболеваний легких Лев Михайлович обращал особое внимание на проблемы климатотерапии, физиотерапии, иммунореабилитации пульмонологических больных, механизмы и значение их климатоадаптации, особенности реабилитации при сочетанной кардиореспираторной патологии, применение респираторной терапии в санаторной практике, особенности легочной патологии и ее лечение у раненых и обожженных.

На основе опыта крупнейших пульмонологических здравниц Крыма, Сочи и Кавказских Минеральных Вод Л.М.Клячкиным разрабатывались вопросы оптимизации курортной терапии больных хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, зависимости терапевтического эффекта от степени адаптации и состояния иммунной реактивности. Теме реабилитации в пульмонологии были посвящены актовая

речь "Пульмонологическая реабилитация" на X Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (2000), главы в монографиях "Хронические обструктивные болезни легких" (1998), "Пневмония" (2002), а также ряд кандидатских и докторских диссертаций, подготовленных под его руководством.

Результатом данных исследований явилось не только развитие кафедральной педагогики, но и определенный прогресс физиотерапии и реабилитологии как науки. Л.М.Клячкиным разработаны принцип синдромно-патогенетического подхода при выборе метода физиотерапии, изложенный в монографии "Физические методы в пульмонологии" (Санкт-Петербург, 1997), а также программа по физиотерапии для медицинских училищ; в соавторстве с М.В.Виноградовой написан учебник по физиотерапии, актуальный и в настоящее время.

Л.М.Клячкиным обоснован также клинко-функциональный принцип выбора метода реабилитации. Данный опыт обобщен в руководстве "Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов" (2000).

Лев Михайлович — автор около 600 научных работ, в т. ч. 17 монографий. Под его руководством успешно защищены 26 кандидатских и 10 докторских диссертаций. Л.М.Клячкин выступал с докладами на многих всесоюзных и республиканских съездах, 12 национальных конгрессах пульмонологов, конференциях, заседаниях научных обществ; состоял членом правлений Всесоюзного и Всероссийского обществ терапевтов, президиума правления Всесоюзного общества физиотерапевтов и курортологов; являлся председателем Саратовского областного общества терапевтов, членом редколлегий журналов "Вопросы курортологии, физиотерапии, лечебной физкультуры" и "Пульмонология", членом правления Всероссийского общества пульмонологов, пульмонологической секции Ученого медицинского совета Минздрава России, 2 диссертационных советов.

Л.М.Клячкин награжден орденами Отечественной войны II степени, "Знак почета", "Звезда Вернадского" I степени, а также 20 медалями, в т. ч. "За боевые заслуги", медалью Монгольской Народной Республики "За победу над Японией", серебряной медалью им. И.П.Павлова "За вклад в развитие медицины и здравоохранения", знаками "Отличник здравоохранения" и "За отличные успехи в работе" Минвуза СССР, удостоен почетного звания "Заслуженный деятель науки РФ", был избран действительным членом-академиком Российской академии естественных наук.

Основы характера, стремления к медицине Льва Михайловича были заложены семейным воспитанием. Династия врачей Клячкиных насчитывает уже 5 поколений. Продолжает дело своего отца Ирина Львовна Клячкина — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России.

Память о выдающемся ученом Льве Михайловиче Клячкине останется в сердцах его коллег и учеников.

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале "Пульмонология" в 2014 году

Author index of articles published in the "Pulmonology" journal in 2014

Передовая статья

Александрова О.В. см. Никитин Е.Н.
Анаев Э.Х. см. Рябоконь А.М.
Антонюк М.В. см. Лобанова Е.Г.
Багров В.А. см. Рябоконь А.М.
Бармин В.В. см. Рябоконь А.М.
Варфоломеев С.Д. см. Рябоконь А.М.
Гвозденко Т.А. см. Лобанова Е.Г.
Гельцер Б.И. см. Лобанова Е.Г.
Демко И.В. см. Мамаева М.Г.
Денисенко Ю.К. см. Лобанова Е.Г.
Калинина Е.П. см. Лобанова Е.Г.
Киреева Г.Х. см. Рябоконь А.М.
Кнышова В.В. см. Лобанова Е.Г.
Кононихин А.С. см. Рябоконь А.М.
Крапошина А.Ю. см. Мамаева М.Г.
Кузьминова А.Б. см. Мамаева М.Г.
Кукаев Е.Н. см. Рябоконь А.М.
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 астмы6, 5
Логачева Н.С. см. Мамаева М.Г.
Мамаева М.Г., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А.,
Логачева Н.С., Эйдемиллер Н.С., Кузьминова А.Б.,
Салмина Т.Н., Демко И.В.
Клинико-патогенетические аспекты формирования
артериальной ригидности и ремоделирования левых
отделов сердца при сочетании хронической
обструктивной болезни легких и ишемической
болезни сердца5, 5
Никитин Е.Н., Никитин Ю.Е., Шкляев А.Е.,
Александрова О.В.
Содержание гепцидина у больных внебольничной
пневмонией, осложненной анемией2, 5
Никитин Ю.Е. см. Никитин Е.Н.
Николаев Е.Н. см. Рябоконь А.М.
Пикин О.В. см. Рябоконь А.М.
Попов И.А. см. Рябоконь А.М.

Рябоконь А.М., Анаев Э.Х., Кононихин А.С., Стародубцева Н.Л.,
Киреева Г.Х., Попов И.А., Кукаев Е.Н., Бармин В.В.,
Багров В.А., Пикин О.В., Николаев Е.Н.,
Варфоломеев С.Д.
Сравнительный протеомный анализ конденсата
выдыхаемого воздуха у пациентов с раком легкого
методом масс-спектрометрии высокого разрешения ...1, 5
Салмина Т.Н. см. Мамаева М.Г.
Собко Е.А. см. Мамаева М.Г.
Соловьева И.А. см. Мамаева М.Г.
Стародубцева Н.Л. см. Рябоконь А.М.
Чучалин А.Г.
Затяжная пневмония3, 5
Чучалин А.Г.
Персонализированная терапия, основанная
на генотипировании4, 5
Шкляев А.Е. см. Никитин Е.Н.
Эйдемиллер Н.С. см. Мамаева М.Г.

Клинические рекомендации

Авдеев С.Н. см. Чучалин А.Г.
Айсанов З.Р. см. Чучалин А.Г.
Белевский А.С. см. Чучалин А.Г.
Бушманов А.Ю. см. Чучалин А.Г.
Васильева О.С. см. Чучалин А.Г.
Волков И.К. см. Чучалин А.Г.
Геппе Н.А. см. Чучалин А.Г.
Калманова Е.Н. см. Чучалин А.Г.
Княжеская Н.П. см. Чучалин А.Г.
Козлов Р.С. см. Чучалин А.Г.
Лечение табачной зависимости у больных хронической
обструктивной болезнью легких: клинические
рекомендации Испанского общества пульмонологов
и торакальных хирургов1, 13
Лещенко И.В. см. Чучалин А.Г.
Мазитова Н.Н. см. Чучалин А.Г.
Мещерякова Н.Н. см. Чучалин А.Г.
Ненашева Н.М. см. Чучалин А.Г.
Овчаренко С.И. см. Чучалин А.Г.
Осипова Г.Л. см. Чучалин А.Г.

Рачина С.А. см. Чучалин А.Г.	
Ревакина В.А. см. Чучалин А.Г.	
Руднов В.А. см. Чучалин А.Г.	
Самсонова М.В. см. Чучалин А.Г.	
Синопальников А.И. см. Чучалин А.Г.	
Тюрин И.Е. см. Чучалин А.Г.	
Фесенко О.В. см. Чучалин А.Г.	
Черняев А.Л. см. Чучалин А.Г.	
Черняк А.В. см. Чучалин А.Г.	
Чикина С.Ю. см. Чучалин А.Г.	
Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких3, 15	
Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л., Осипова Г.Л., Самсонова М.В. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа5, 11	
Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Бушманов А.Ю., Васильева О.С., Волков И.К., Геппе Н.А., Княжеская Н.П., Мазитова Н.Н., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Ревакина В.А., Шубин И.В. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы2, 11	
Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии6, 11	
Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых4, 13	
Шмелев Е.И. см. Чучалин А.Г.	
Шубин И.В. см. Чучалин А.Г.	
Оригинальные исследования	
Авдеев С.Н. см. Гайнитдинова В.В.	
Авербах М.М. см. Демьяненко Н.Г.	
Адашева Т.В. см. Самулеева Ю.В.	
Айсанов З.Р. см. Бабарсков Е.В.	
Акопян К.А. см. Спиридонов В.Л.	
Амелина Е.Л. см. Красовский С.А.	
Андреева С.А. см. Оспельникова Т.П.	
Анистратов П.А. см. Зинькович С.А.	
Аристов А.И. см. Савченко А.А.	
Ариэль Б.М. см. Двораковская И.В.	
Ариэль Б.М. см. Криштафович А.А.	
Бабаджанова Г.Ю. см. Самойленко В.А.	
Бабарсков Е.В., Шогенова Л.В., Айсанов З.Р., Черняк А.В., Чучалин А.Г. Моноксид углерода в выдыхаемом воздухе как маркер ацидоза у спортсменов5, 73	
Бабаченко И.В. см. Левина А.С.	
Баздырев Е.Д. см. Поликутина О.М.	

Барбараиш О.Л. см. Поликутина О.М.	
Барт Б.Я., Кульбачинская О.М., Дергунова Е.Н., Вартамян Е.А. Оценка функции правых отделов сердца методом тканевой доплерографии у больных хронической обструктивной болезнью легких2, 78	
Батырова М.Е. см. Бурдули Н.М.	
Бей Ч.-К. см. Женг Дж.-П.	
Белевский А.С. см. Чучалин А.Г.	
Бердзенадзе И.В. см. Чучалин А.Г.	
Бисюк Ю.А. Полиморфизм (Asp299Gly) гена TLR-4 у взрослых больных бронхиальной астмой с атопическим и неатопическим фенотипом в популяции Крыма ...3, 68	
Болдина М.В., Постникова Л.Б., Кубышева Н.И., Соодаева С.К. Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF-α в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких1, 32	
Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Перцев А.В. Компьютерная система мониторинга хронической обструктивной болезни легких2, 69	
Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Чернов А.В., Ольшешова И.А., Трибунцева Л.В., Кожевникова С.А. Роль нетеплового микроволнового электромагнитного излучения в достижении контроля над бронхиальной астмой3, 78	
Будневский А.В., Чернов А.В., Ермолова А.В., Трибунцева Л.В. Бронхиальная астма в сочетании с метаболическим синдромом: возможности достижения контроля над заболеванием5, 39	
Бурдули Н.М., Батырова М.Е. Влияние лазерного облучения на уровень содержания аденозиндезаминазы в плевральной жидкости3, 83	
Бурлачук В.Т. см. Будневский А.В.	
Бушуева Т.В. см. Спиридонов В.Л.	
Ван Х.-Я. см. Женг Дж.-П.	
Ванг Б.-С. см. Женг Дж.-П.	
Вартамян Е.А. см. Барт Б.Я.	
Васютинская Е.Г. см. Поликутина О.М.	
Вен Ф.-К. см. Женг Дж.-П.	
Волеель Б.А. см. Овчаренко С.И.	
Волкова А.Г., Шарапов М.Г., Равин В.К., Гордеева А.Е., Кагадулева Е.В., Мубаракишина Э.К., Темнов А.А., Фесенко Е.Е., Новоселов В.И. Эффект различных ферментов-антиоксидантов на регенеративные процессы в эпителии трахеи после химического ожога2, 84	
Волкова Н.Е. см. Чучалин А.Г.	
Гайнитдинова В.В., Шарафутдинова Л.А., Камалтдинов И.М., Авдеев С.Н. Исследование структурно-функциональных особенностей нейтрофилов у больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией методом атомно-силовой микроскопии4, 49	
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 гипертензией6, 33	

- Галецкайте Я.К. см. Овчаренко С.И.**
- Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А., Деев А.Д., Дидковский Н.А.**
Эпидемиологические особенности хронических респираторных заболеваний в разных климатогеографических регионах России3, 55
- Гао И. см. Женг Дж.-П.**
- Гасимова С.Ш. см. Никитина Л.Ю.**
- Гембицкая Т.Е., Иващенко Т.Э., Черменский А.Г., Насыхова Ю.А.**
Фенотипические особенности и генетическая неоднородность больных при поздней манифестации и неклассическом течении муковисцидоза1, 66
- Глушко Н.И. см. Решетникова И.Д.**
- Гордеева А.Е. см. Волкова А.Г.**
- Гостев В.В. см. Левина А.С.**
- Гринштейн Ю.И. см. Савченко А.А.**
- Двораковская И.В. см. Платонова И.С.**
- Двораковская И.В., Ариэль Б.М., Платонова И.С., Мазитова Ф.М., Мосин И.В., Яблонский П.К.**
Солидарная фиброзная опухоль грудной полости5, 20
- Деев А.Д. см. Гамбарян М.Г.**
- Демьяненко Н.Г., Романов В.В., Авербах М.М., Лямина С.В., Малышев И.Ю., Шмелев Е.И.**
Динамическое исследование клинико-иммунологических показателей у больных с впервые выявленным саркоидозом1, 61
- Дергунова Е.Н. см. Барт Б.Я.**
- Дидковский Н.А. см. Гамбарян М.Г.**
- Дресвянкина Л.В. см. Савченко А.А.**
- Дронов С.В. см. Мартыненко Т.И.**
- Егорова Е.В. см. Котляров П.М.**
- Ермолова А.В. см. Будневский А.В.**
- Ершов Ф.И. см. Оспельникова Т.П.**
- Женг Дж.-П., Вен Ф.-К., Бей Ч.-К., Ван Х.-Я., Канг Дж., Чен П., Яао В.-Ж., Ма Л.-Дж., Ли К., Райтери Д., Сардина М., Гао И., Ванг Б.-С., Зонг Н.-Ш. от имени исследовательской группы PANTHEON**
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PANTHEON: применение N-ацетилцистеина в дозе 600 мг 2 раза в день при обострениях хронической обструктивной болезни легких3, 86
- Жестков А.В. см. Костинов М.П.**
- Жестков А.В. см. Протасов А.Д.**
- Задонченко В.С. см. Самулеева Ю.В.**
- Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В.**
Анализ клинико-диагностических возможностей инструментов оценки тяжести и прогноза внебольничной пневмонии у пациентов молодого возраста из организованных коллективов5, 67
- Захарова И.А. см. Игнатова Г.Л.**
- Зинькович С.А., Непомнящая Е.М., Лазутин Ю.Н., Анистратов П.А., Лаптева Т.О., Тарнопольская О.В.**
Возможности определения опухолевой сосудистой инвазии и ее роль в прогнозе операбельного немелкоклеточного рака легкого2, 40
- Зинькович С.А., Непомнящая Е.М., Пыльцин С.П., Лаптева Т.О., Лазутин Ю.Н., Тарнопольская О.В.**
Значение некоторых иммуноморфологических факторов для определения прогноза аденокарциномы легкого5, 27
- Зонг Н.-Ш. от имени исследовательской группы PANTHEON см. Женг Дж.-П.**
- Ибрагимова О.М. см. Левина А.С.**
- Иванов О.А. см. Клестер Е.Б.**
- Иващенко Т.Э. см. Гембицкая Т.Е.**
- Игнатова Г.Л., Захарова И.А.**
Выявление распространенности хронической обструктивной болезни легких среди лиц молодого возраста1, 48
- 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 легких6, 40
- Ильина Е.Н. см. Икрянникова Л.Н.**
- Исаева Е.И. см. Оспельникова Т.П.**
- Калинина А.М. см. Гамбарян М.Г.**
- Калиногорская О.С. см. Левина А.С.**
- Камалова Л.М., Лисовская Т.В., Медведева С.Ю.**
Клинико-морфологическая характеристика энтероэндокринной системы у больных хроническим обструктивным бронхитом2, 50
- Камалтдинов И.М. см. Гайнитдинова В.В.**
- Канг Дж. см. Женг Дж.-П.**
- Карадулева Е.В. см. Волкова А.Г.**
- Карбышев И.А. см. Чучалин А.Г.**
- Каретникова В.Н. см. Поликутина О.М.**
- Карнаушкина М.А. см. Икрянникова Л.Н.**
- Карнаушкина М.А. см. Чучалин А.Г.**
- Качан Л.В. см. Платонова И.С.**
- Кветная А.С. см. Левина А.С.**
- Клестер Е.Б., Шойхет Я.Н., Лычев В.Г., Иванов О.А., Клестер К.В.**
Пневмония у лиц с наркотической зависимостью2, 44
- Клестер К.В. см. Клестер Е.Б.**
- Кожевникова С.А. см. Будневский А.В.**
- Колодяжная Л.В. см. Оспельникова Т.П.**
- Кондратьева Т.В. см. Зайцев А.А.**
- Корецкая Н.М., Наркевич А.А., Наркевич А.Н.**
Гендерные особенности впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких1, 77
- Корецкая Н.М., Эярт В.Ф., Наркевич А.Н.**
Первичная лекарственная устойчивость микобактерий у больных туберкулезом легких в лечебных учреждениях пенитенциарной и гражданской систем здравоохранения Красноярского края4, 75
- Костинов М.П. см. Протасов А.Д.**
- Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Полищук В.Б.**
Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией4, 57
- Костюченко Г.И. см. Чучалин А.Г.**
- Котляров П.М., Нуднов Н.В., Егорова Е.В.**
Мультиспиральная компьютерно-томографическая виртуальная бронхоскопия при бронхоэктатической болезни и остеохондропластической бронхопатии4, 64
- Котлярова В.Н. см. Никитина Л.Ю.**
- Кочеткова Н.М. см. Чучалин А.Г.**
- Красовский С.А. см. Самойленко В.А.**

- Красовский С.А., Амелина Е.Л., Усачева М.В., Степанова А.А., Поляков А.В., Черняк А.В., Науменко Ж.К.
Фенотипические особенности взрослых больных муковисцидозом — носителей мутации 3849+10kbC > T1, 71
- Криштафович А.А., Ариэль Б.М.
Кисты экзокринных желез в стенках трахеи и бронхов3, 99
- Кронина Л.А. см. Чучалин А.Г.
- Кубышева Н.И. см. Болдина М.В.
- Кузубова Н.А. см. Платонова И.С.
- Кульбачинская О.М. см. Барт Б.Я.
- Лазутин Ю.Н. см. Зинькович С.А.
- Лазутин Ю.Н. см. Зинькович С.А.
- Лаптева Т.О. см. Зинькович С.А.
- Лебедева Е.С. см. Платонова И.С.
- Левина А.С., Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Ибрагимова О.М., Кветная А.С., Калиногорская О.С., Мурина Е.А., Гостев В.В.
Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста5, 62
- Ли В.В. см. Самулеева Ю.В.
- Ли К. см. Женг Дж.-П.
- Лисицина Е.С. см. Икрянникова Л.Н.
- Лисовская С.А. см. Решетникова И.Д.
- Лисовская Т.В. см. Камалова Л.М.
- Логачев В.А. см. Самулеева Ю.В.
- Лычев В.Г. см. Клестер Е.Б.
- Лямина С.В. см. Демьяненко Н.Г.
- Ма Л.-Дж. см. Женг Дж.-П.
- Мазитова Ф.М. см. Двораковская И.В.
- Мальшев И.Ю. см. Демьяненко Н.Г.
- Мамаев А.Н. см. Чучалин А.Г.
- Мартыненко Т.И., Параева О.С., Дронов С.В., Шойхет Я.Н.
Оптимизация ранней нозологической верификации одышки легочного или сердечного генеза1, 27
- Матишева А.М. см. Чучалин А.Г.
- Медведева С.Ю. см. Камалова Л.М.
- Момот А.П. см. Чучалин А.Г.
- Морозова О.В. см. Оспельникова Т.П.
- Мосин И.В. см. Двораковская И.В.
- Москалева Е.В. см. Шугаева С.Н.
- Мубаракшина Э.К. см. Волкова А.Г.
- Мурина Е.А. см. Левина А.С.
- Мустафин И.Г. см. Решетникова И.Д.
- Нагорный А.Б. см. Самойленко В.А.
- Наркевич А.А. см. Корецкая Н.М.
- Наркевич А.Н. см. Корецкая Н.М.
- Насыхова Ю.А. см. Гембицкая Т.Е.
- Науменко Ж.К. см. Красовский С.А.
- Ненашева Н.М., Терехова Е.П., Терехов Д.В.
Эффективность ингаляционной иммунотерапии Рузамом у больных атопической бронхиальной астмой: влияние на частоту респираторных инфекций и обострений1, 52
- Непомнящая Е.М. см. Зинькович С.А.
- Никитина Л.Ю., Соодаева С.К., Петровский Ф.И., Гасимова С.Ш., Петровская Ю.А., Котлярова В.Н., Шапкова Т.В.
Метаболизм оксида азота и лейкотриена Е4 при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой, у лыжников и биатлонистов в различные периоды годового тренировочного цикла4, 69
- Новоселов В.И. см. Волкова А.Г.
- Нуднов Н.В. см. Котляров П.М.
- Овчаренко С.И., Галецкайте Я.К., Волель Б.А.
Предикторы дезадаптивного поведения в болезни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких2, 60
- Овчинников Ю.В. см. Зайцев А.А.
- Огородова Л.М. см. Икрянникова Л.Н.
- Ольшеша И.А. см. Будневский А.В.
- Осипова Г.Л. см. Оспельникова Т.П.
- Оспельникова Т.П., Морозова О.В., Исаева Е.И., Осипова Г.Л., Колодяжная Л.В., Притчина Е.Н., Смирнова М.Ю., Андреева С.А., Панкратова В.Н., Ершов Ф.И., Чучалин А.Г.
Респираторные вирусы и бактерии, антитела и цитокины у больных с фенотипом "бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких"5, 46
- Панкратова В.Н. см. Оспельникова Т.П.
- Параева О.С. см. Мартыненко Т.И.
- Перцев А.В. см. Будневский А.В.
- Петрова А.Г. см. Шугаева С.Н.
- Петрова Н.В. см. Самойленко В.А.
- Петровская Ю.А. см. Никитина Л.Ю.
- Петровский Ф.И. см. Никитина Л.Ю.
- Пихлак А.Э. см. Самулеева Ю.В.
- Платонова И.С. см. Двораковская И.В.
- Платонова И.С., Двораковская И.В., Лебедева Е.С., Кузубова Н.А., Качан Л.В.
Влияние пептидной терапии на морфогенез легких на модели обструктивной патологии легких1, 38
- Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Каретникова В.Н., Баздырев Е.Д., Васютинская Е.Г., Барбараш О.Л.
Анализ выживаемости и исходы госпитального этапа у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких2, 73
- Полищук В.Б. см. Костинов М.П.
- Поляков А.В. см. Красовский С.А.
- Постникова Л.Б. см. Болдина М.В.
- Притчина Е.Н. см. Оспельникова Т.П.
- Протасов А.Д. см. Костинов М.П.
- Протасов А.Д.
Сравнительная оценка эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с бронхиальной астмой при использовании 13-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцин5, 52
- 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?6, 49
- Пыльцин С.П. см. Зинькович С.А.
- Равин В.К. см. Волкова А.Г.

- Райтери Д. см. Женг Дж.-П.
- Решетникова И.Д., Тюрин Ю.А., Глушко Н.И., Лисовская С.А., Мустафин И.Г., Фассахов Р.С.
Вирулентные свойства грибов рода *Candida* у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой, длительно применяющих ингаляционные стероиды3, 73
- Романов В.В. см. Демьяненко Н.Г.
- Рослая Н.А. см. Спиридонов В.Л.
- Савченко А.А., Дресвянкина Л.В., Гринштейн Ю.И., Аристов А.И.
Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных внебольничной пневмонией разной степени тяжести3, 62
- Самойленко В.А., Петрова Н.В., Бабаджанова Г.Ю., Нагорный А.Б., Красовский С.А., Чучалин А.Г.
Роль гена-модификатора TCF7L2 в возникновении диабета у взрослых больных муковисцидозом2, 33
- Саморукова Е.И. см. Самулеева Ю.В.
- Самулеева Ю.В., Задионченко В.С., Ли В.В., Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Пихлак А.Э., Логачев В.А., Соколова Л.Б.
Ожирение и метаболические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности фенотипирования5, 32
- Сардина М. см. Женг Дж.-П.
- Семко Я.В. см. Чучалин А.Г.
- Сенина М.Е. см. Икрянникова Л.Н.
- Слепынина Ю.С. см. Поликутина О.М.
- Смирнова М.Ю. см. Оспельникова Т.П.
- Смирнова С.В. см. Шугаева С.Н.
- Соколова Л.Б. см. Самулеева Ю.В.
- Соодаева С.К. см. Болдина М.В.
- Соодаева С.К. см. Никитина Л.Ю.
- Спиридонов В.Л., Рослая Н.А., Аюбян К.А., Бушуева Т.В.
Эффективность проведения иммунизации против пневмококковой инфекции у работников алюминиевого производства6, 56
- Степанова А.А. см. Красовский С.А.
- Ступницкая А.Я.
Эффективность использования аторвастатина в комбинации с амлодипином у больных хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующим метаболическим синдромом1, 43
- Тарнопольская О.В. см. Зинькович С.А.
- Темнов А.А. см. Волкова А.Г.
- Терехов Д.В. см. Ненасева Н.М.
- Терехова Е.П. см. Ненасева Н.М.
- Трибунцева Л.В. см. Будневский А.В.
- Трофименко И.Н., Черняк Б.А.
Предикторы тяжелой одышки у больных хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести2, 55
- Тюрин Ю.А. см. Решетникова И.Д.
- Усачева М.В. см. Красовский С.А.
- Фассахов Р.С. см. Решетникова И.Д.
- Федосенко С.В. см. Икрянникова Л.Н.
- Фесенко Е.Е. см. Волкова А.Г.
- Хамитов Р.Ф.
Внебольничная пневмония: немедикаментозные факторы риска летального исхода1, 23
- Цеймах И.Я. см. Чучалин А.Г.
- Чарикова Е.И. см. Чучалин А.Г.
- Чебыкина А.В. см. Протасов А.Д.
- Чен П. см. Женг Дж.-П.
- Черменский А.Г. см. Гембицкая Т.Е.
- Чернов А.В. см. Будневский А.В.
- Черняк А.В. см. Бабарсков Е.В.
- Черняк А.В. см. Красовский С.А.
- Черняк Б.А. см. Трофименко И.Н.
- Чуприна Е.Н. см. Чучалин А.Г.
- Чучалин А.Г. см. Бабарсков Е.В.
- Чучалин А.Г. см. Оспельникова Т.П.
- Чучалин А.Г. см. Протасов А.Д.
- Чучалин А.Г. см. Самойленко В.А.
- Чучалин А.Г., Белевский А.С., Семко Я.В., Чуприна Е.Н., Карнаушкина М.А., Бердзенадзе И.В., Волкова Н.Е., Чарикова Е.И., Кочеткова Н.М., Шуганов Е.Г., Кронина Л.А., Матишева А.М.
Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии в рутинной клинической практике: результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы5, 57
- 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 ожирением6, 25
- Шальнова С.А. см. Гамбарян М.Г.
- Шарапов М.Г. см. Волкова А.Г.
- Шарафутдинова Л.А. см. Гайнитдинова В.В.
- Шарипова Е.В. см. Левина А.С.
- Шашкова Т.В. см. Никитина Л.Ю.
- Шмелев Е.И. см. Демьяненко Н.Г.
- Шогенова Л.В. см. Бабарсков Е.В.
- Шойхет Я.Н. см. Клестер Е.Б.
- Шойхет Я.Н. см. Мартыненко Т.И.
- Шугаева С.Н., Петрова А.Г., Смирнова С.В., Москалева Е.В.
Клинические синдромы иммунной недостаточности у детей, больных перинатальной ВИЧ-инфекцией и туберкулезом6, 60
- Шуганов Е.Г. см. Чучалин А.Г.
- Эларт В.Ф. см. Корецкая Н.М.
- Яао В.-Ж. см. Женг Дж.-П.
- Яблонский П.К. см. Двораковская И.В.

Обзоры

- Абрамова Н.А. см. Савенкова М.С.
- Авдеев С.Н.
Обострения хронической обструктивной болезни легких: выбор антибактериальной терапии6, 65
- Авдеев С.Н.
Перспективы применения современных мукоактивных препаратов в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких2, 100
- Айсанов З.Р., Черняк А.В., Калманова Е.Н.
Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общеврачебной практике5, 101

- Алексеева Ю.Г. см. Фомина Д.С.**
- Анаев Э.Х.**
Лактат и легкие: от теории к практике6, 108
- Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Донитова В.В., Котов А.А., Бережнова И.А., Латиф Э.**
Электронные сигареты: оценка безопасности и рисков для здоровья3, 122
- Архипов В.В., Архипова Д.Е.**
Значение эпидемиологических исследований в пульмонологии1, 81
- Архипова Д.Е. см. Архипов В.В.**
- Афанасьева А.А. см. Савенкова М.С.**
- Баранова И.А.**
Современные возможности применения антилейкотриеновых препаратов в лечении бронхиальной астмы у взрослых1, 91
- Белаш В.А. см. Миронова Ж.А.**
- Бережнова И.А. см. Антонов Н.С.**
- Бобрикова Е.Н. см. Фомина Д.С.**
- Боровицкий В.С.**
Современные методы лечения хронических деструктивных форм туберкулеза на примере фиброзно-кавернозного туберкулеза1, 102
- Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С.**
Диагностическое значение биомаркеров при обострении хронической обструктивной болезни легких4, 100
- Быстрова А.А. см. Иванов В.А.**
- Всеволодская Е.И. см. Миронова Ж.А.**
- Горячкина Л.А. см. Фомина Д.С.**
- Гучев И.А. см. Казанцев В.А.**
- Дворецкий Л.И.**
Интерстициальные заболевания легких у пожилых ...4, 91
- Донитова В.В. см. Антонов Н.С.**
- Дробышева Е.С. см. Будневский А.В.**
- Дубина М.В. см. Миронова Ж.А.**
- Зайцева О.В.**
Современные аспекты базисной терапии бронхиальной астмы у детей в возрасте до 6 лет5, 94
- Иванов А.Ф., Черняк Б.А.**
Эффективность титропия бромид в лечении пациентов с бронхиальной астмой4, 112
- 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?6, 103
- Ильенкова Н.А. см. Протасова И.Н.**
- Исаков В.А., Исаков Д.В.**
Перспективы терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов4, 118
- Исаков Д.В. см. Исаков В.А.**
- Казанцев В.А., Гучев И.А.**
Антибактериальная терапия обострений нетяжелой хронической обструктивной болезни легких4, 105
- Калманова Е.Н. см. Айсанов З.Р.**
- Князеская Н.П.**
Возможности применения антагонистов в лейкотриеновых рецепторов при разных фенотипах бронхиальной астмы2, 110
- Котов А.А. см. Антонов Н.С.**
- Латиф Э. см. Антонов Н.С.**
- Минеев В.Н. см. Иванов В.А.**
- Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Всеволодская Е.И., Белаш В.А., Дубина М.В.**
Роль изоформ глюкокортикоидного рецептора в формировании стероидорезистентности у больных бронхиальной астмой1, 97
- Мишин В.Ю.**
О противоречиях в российских клинических рекомендациях по химиотерапии больных туберкулезом легких с позиций доказательной медицины: метаанализ и систематический обзор литературы4, 80
- Мишланов В.Ю.**
Дефензины и другие противомикробные пептиды: роль нарушений белоксинтезирующей способности нейтрофилов в патогенезе заболеваний органов дыхания3, 104
- Ненашева Н.М.**
Безопасность ингаляционных глюкокортико-стероидов в терапии бронхиальной астмы3, 113
- Ненашева Н.М.**
Режим единого ингалятора в ступенчатой терапии бронхиальной астмы: изменения GINA 20146, 83
- Овсянников Е.С. см. Будневский А.В.**
- Перьянова О.В. см. Протасова И.Н.**
- Протасова И.Н., Перьянова О.В., Ильенкова Н.А.**
Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей5, 78
- Савенков М.П. см. Савенкова М.С.**
- Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А., Савенков М.П.**
Возможности противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении гриппа, ОРВИ, герпес-вирусных инфекций5, 83
- Сахарова Г.М. см. Антонов Н.С.**
- Синопальников А.И.**
Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких: фокус на титропий6, 73
- Сорокина Л.Н. см. Иванов В.А.**
- Сорокина Л.Н. см. Трофимов В.И.**
- Трофимов В.И. см. Иванов В.А.**
- Трофимов В.И. см. Миронова Ж.А.**
- Трофимов В.И., Сорокина Л.Н.**
Патогенетические основы холинолитической терапии и возможные механизмы ее потенцирования под влиянием β_2 -адреномиметиков2, 91
- Фомина Д.С., Горячкина Л.А., Алексеева Ю.Г., Бобрикова Е.Н.**
Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей6, 94
- Чернов А.В. см. Будневский А.В.**
- Черняк А.В. см. Айсанов З.Р.**
- Черняк Б.А. см. Иванов А.Ф.**
- Шестакова Н.Э. см. Иванов В.А.**

Дискуссии

- Самсонова М.В. см. Черняев А.Л.**
- Черняев А.Л., Самсонова М.В.**
Об интерстициальных пневмониях: ответы на вопросы профессора М.М.Ильковича и рассуждения на актуальную тему5, 111

Ретроспектива

Боткин С.П.

О расширении легких1, 109

Заметки из практики

Баймаканова Г.Е. см. Усачева М.В.

Бащенко М.А. см. Постникова Л.Б.

Болдина М.В. см. Постникова Л.Б.

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 больным6, 115

Дворецкий Л.И.

Больной с инфекцией нижних дыхательных путей. Врачебный консилиум2, 122

Зверев Д.А. см. Симакова М.А.

Зеулина Е.Е. см. Садчиков Д.В.

Илькович М.М. см. Гембицкая Т.Е.

Коротаева Л.А. см. Постникова Л.Б.

Красовский С.А. см. Усачева М.В.

Куделя Л.М. см. Шпагина Л.А.

Моисеева О.М. см. Симакова М.А.

Никитина А.В. см. Симакова М.А.

Паначева Л.А. см. Шпагина Л.А.

Постникова Л.Б., Бащенко М.А., Коротаева Л.А.,

Болдина М.В., Пузыня А.О.
Редкий клинический случай диффузной
ossiфикации легких1, 116

Пузыня А.О. см. Постникова Л.Б.

Рубан В.В. см. Садчиков Д.В.

Садчиков Д.В., Зеулина Е.Е., Рубан В.В.

Случай успешной интенсивной терапии раннего
послеоперационного осложнения у больной
после симультантной операции – тимэктомии
и субтотальной резекции щитовидной железы
по О.В.Николаеву5, 120

**Симакова М.А., Шлойдо Е.А., Зверев Д.А., Никитина А.В.,
Моисеева О.М.**

Рецидивирующее легочное кровотечение
у беременной с идиопатической легочной
артериальной гипертензией: клинический
случай и обзор литературы5, 114

Турлай Е.А. см. Шпагина Л.А.

Усачева М.В., Красовский С.А., Баймаканова Г.Е.

Течение муковисцидоза у взрослого пациента
с "тяжелым" генотипом6, 122

Цампруби С. см. Гембицкая Т.Е.

Черменский А.Г. см. Гембицкая Т.Е.

Швецова О.П. см. Шпагина Л.А.

Шлойдо Е.А. см. Симакова М.А.

Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Куделя Л.М.,

Швецова О.П., Турлай Е.А.
Аспергиллез легких среди рабочих высокого
профессионального риска1, 113

Организация здравоохранения

Власова Е.В. см. Тузанкина И.А.

Каракина М.Л. см. Тузанкина И.А.

**Тузанкина И.А., Каракина М.Л., Власова Е.В.,
Чернова Т.В.**

Опыт организации помощи пациентам
с первичными иммунодефицитами как орфанными
заболеваниями в Свердловской области2, 116

Чернова Т.В. см. Тузанкина И.А.

Конгресс ERS

Визель А.А. см. Визель И.Ю.

Визель И.Ю., Визель А.А.

Обзор материалов по саркоидозу, представленных
на Конгрессе Европейского респираторного
общества 2014 года5, 123

Юбилейные даты

Абдулла Мухаррамович Убайдуллаев.

К 80-летию со дня рождения1, 120

Федор Федорович Тетенов.

К 75-летию со дня рождения4, 125

Шамиль Зарифович Загидуллин.

К 70-летию со дня рождения4, 126

Александр Григорьевич Чучалин.

К 75-летию со дня рождения6, 126

Новости ERS2, 127; 3, 128



Обращение президента ERS

Накануне Международного женского дня первая женщина-президент Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS) *Элизабет Бель* поделилась своими мыслями о роли женщин в развитии респираторной медицины. По ее словам, расширение прав женщин означает расширение прав и возможностей всего человечества. В ERS многие руководящие посты занимают женщины, и данные отрасли респираторной медицины весьма успешно развиваются. За достижения в области респираторной медицины награды ERS (Мюнхен, 2014) были удостоены 11 женщин:

- проф. *Sandra Anderson* – за серию работ в области изучения бронхоконстрикции, индуцированной физической нагрузкой. Протокол бронхоконстрикторных тестов в ответ на физическую нагрузку, разработанный проф. *S. Anderson*, широко внедрен в клиническую практику;
- проф. *Elisabeth Bel* – за работы в области изучения тяжелой бронхиальной астмы (БА), в частности ее отдельных фенотипов и вопросов патофизиологии, а также за разработку новых методов лечения. Отмечено, что *E. Bel* является автором большого числа публикаций и соавтором первых международных клинических рекомендаций по тяжелой БА;
- проф. *Maria Gabriela Belvisi* является признанным международным экспертом в области респираторной медицины. Ее исследования сосредоточены на вопросах изучения клеточных и молекулярных механизмов развития БА, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронического кашля и разработках методов их лечения;
- проф. *Judith Black* – лидер в области изучения фармакологии молекулярных и клеточных механизмов гладких миоцитов воздухоносных путей. Ей принадлежит приоритет в области исследования связей между механизмами развития гиперреактивности гладких миоцитов в опытах *in vivo* и *in vitro*;
- проф. *Nelly Frossard* (Франция) – основатель и руководитель группы по изучению фармакологии и химической биологии воспаления и гиперреактивности дыхательных путей. В фокусе ее исследований – поиск мишеней для фармакологической коррекции хронического воспаления дыхательных путей;
- проф. *Dirkje Postma* – за работы в области факторов риска и основных механизмов развития БА и ХОБЛ, в частности генетических и клеточных путей активации при их развитии. *D. Postma* является членом-учредителем Института астмы и ХОБЛ Кронингема;
- проф. *Marina Saetta* – за работы в области изучения механизмов ремоделирования при БА и ХОБЛ, их связи с хроническим воспалением и расстройством легочных функций. Работами *M. Saetta* инициирована серия исследований по изучению специфических иммунных расстройств в патогенезе БА и ХОБЛ;
- проф. *Annemie Schols* принадлежит приоритет в области исследований композитной структуры тела у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ и оценки степени физической нагрузки для определения энергетических потребностей организма;
- проф. *Rosalind Smyth* (Великобритания) – за работы по изучению иммунопатологии риносинтициального вируса при бронхоолитах и муковисцидозе в педиатрии. *R. Smyth* является создателем и руководителем группы по применению лекарственных средств, осуществляющей координацию проведения исследований у детей в Англии;
- проф. *Wisla Wedzicha* – за исследования, сочетающие клинические и экспериментальные интересы в области изучения ХОБЛ. В работах *W. Wedzicha* доказана важность ранних вмешательств при обострении ХОБЛ и необходимость самоконтроля со стороны пациентов. *W. Wedzicha* впервые среди ученых Европы стала редактором журналов *American Journal of Respiratory* и *Critical Care Medicine*;