



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!

Данный номер журнала в значительной степени посвящен различным аспектам терапии пневмоний и других бронхолегочных заболеваний.

Открывает номер передовая статья *А.Г.Чучалина* "Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века", в которой обобщены данные > 25 системных обзоров и метаанализов, проведенных за последние 3 года. В статье рассматриваются особенности диагностики и лечения пневмонии, вызванной актуальными в современных условиях возбудителями. Приведено описание т. н. *healthcare-associated pneumonia*, значение которой в заболеваемости и смертности возрастает с каждым годом. Обсуждаются основные факторы риска тяжелого течения пневмонии, в т. ч. роль полиморфизма гена фактора некроза опухоли- α , приводятся рекомендации по их оценке в медицинской практике. Обращается внимание на важность проведения экспресс-диагностики пневмококковой инфекции и своевременности начала терапии антибактериальными препаратами. Представлены системные обзоры о роли других групп препаратов, применяемых в лечении пневмонии (глюкокортикоиды, статины, пробиотики и т. п.).

В этом номере опубликованы "Согласованные рекомендации по применению антихолинэргического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы" *А.Г.Чучалина, С.Н.Авдеева, З.Р.Айсанова и соавт.* от лица Российского респираторного общества. В Рекомендациях рассматриваются клиническая значимость и доказательная база тиотропия применительно к каждому из клинических показаний для назначения препарата Респимат.

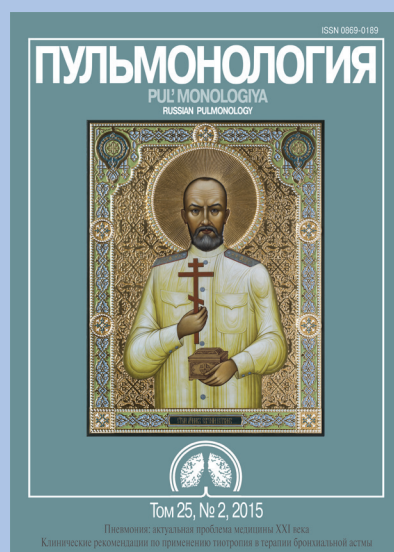
В статье *Н.М.Бурдули и А.А.Габуевой* "Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных внебольничной пневмонией с помощью низкоинтенсивного лазерного облучения крови" изложены результаты исследования влияния внутреннего лазерного облучения крови (ВЛОК) на уровень метаболитов оксида азота в сыворотке крови у больных пневмонией. Уровень оксида азота является маркером эндотелиальной дисфункции. В группе больных, получавших дополнительно к стандартной терапии 7-дневный курс ВЛОК, через 14 дней после лечения отмечено достоверное улучшение показателей уровня оксида азота: повышение при исходно сниженном и снижение — при исходно повышенном уровнях.

В статье *М.Л.Каракиной и соавт.* "Анализ генеалогических данных у взрослых с первичными иммунодефицитами" приводятся результаты сравнения генеалогических данных у родственников пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) и без таковых. Сравнение генеалогических данных проводилось в 4 поколениях. По результатам исследования обнаружено, что в родословной 75 % пациентов с ПИД наблюдались аутоиммунные заболевания и почти во всех случаях — аллергические заболевания; у ≈ 70 % отмечены случаи смерти в детстве от инфекций или онкологических заболеваний. Проиллюстрирована важность сбора генеалогического анамнеза в дифференциальной диагностике ПИД.

В лекции *А.М.Убайдуллаева* "Вопросы респираторной патологии в трудах Абу Али Ибн Сино" представлены взгляды восточного ученого-энциклопедиста на причины, диагностику и лечение болезней органов дыхания, изложенные им в фундаментальной работе "Канон врачебной науки". Особое внимание в этом труде уделяется проблемам воспаления и отека легких, нагноительных заболеваний легких, бронхиальной астмы, плеврита, а также туберкулеза легких. Его гениальные рассуждения о факторах развития инфекционных болезней и бронхиальной астмы и методы их лечения имели важное значение для последующего развития медицины, представляя немалый интерес и для современного врача.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Святой мученик Евгений (Боткин),
творческий союз «Палех», 2014 г.
Описание иконы см. на 3-й стороне обложки

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.,
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

Чучалин А.Г.
Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века133

Клинические рекомендации

Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С.,
Ненашева Н.М. от лица Российского респираторного общества
Согласованные рекомендации по применению антихолинэргического
препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы . .143

Оригинальные исследования

Чухловин А.Б., Кузубова Н.А., Елишин Н.Д., Титова О.Н.
Экспрессия генов ADRB2 и CHRM3 в лейкоцитах крови у больных
с обострением хронической обструктивной болезни легких151

Двораковская И.В., Золотницкая В.П., Нутфуллина Г.М., Лебедева Е.С.,
Кузубова Н.А.
Влияние ангиопротекторов на морфологические изменения в легких
на модели хронической обструктивной болезни легких157

Костинов М.П., Жестков А.В., Протасов А.Д., Костинова Т.А., Пахомов Д.В.,
Чебыкина А.В., Магаршак О.О.
Сравнительный анализ динамики показателей качества жизни у больных
хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против
пневмококковой инфекции с использованием 13-валентной
конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцин163

Стручков П.В., Борисова О.Е., Иванушкина А.В., Цека О.С., Потемкин А.В.,
Цека Е.О., Маничев И.А., Щербицкий В.Г.
О значении капнометрического исследования при обследовании
курящих лиц и больных с начальными проявлениями хронической
обструктивной болезни легких167

Никитин В.А., Карпущина О.В., Васильева Л.В.
Антиоксидантный эффект амброксола при обострении хронической
обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением175

Штабницкий В.А., Чучалин А.Г.
Ингаляционный оксид азота: возможности улучшения оксигенации
при остром респираторном дистресс-синдроме180

Иванов В.В., Харитонов М.А., Пугачев М.И., Данцев В.В., Гришаев С.Л.
Лечебные эффекты вибрационно-компрессионного воздействия
на грудную клетку при внебольничной пневмонии187

Бурдули Н.М., Габеева А.А.
Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных внебольничной
пневмонией с помощью низкоинтенсивного лазерного облучения крови . . .196

Криштафович А.А., Ариэль Б.М.
Рентгенофункциональная характеристика мукоцилиарного клиренса
в дыхательных путях199

Каракина М.Л., Шеринев В.Н., Тузанкина И.А.
Анализ генеалогических данных у взрослых с первичными
иммунодефицитами205

Хубутин М.Ш., Шабанов А.К., Черненькая Т.В., Тарабрин Е.А., Кузовлев А.Н.
Раннее назначение ингаляционная тобрамицина пострадавшим
с тяжелой сочетанной травмой211

Обзоры

Яковлев В.Н., Хайрутдинов Е.Р., Араблинский А.В., Алексеев В.Г.
Современные возможности эндovasкулярных методов в диагностике
и лечении легочных кровотечений217

Чикина С.Ю.
Синдром кашлевой гиперчувствительности224

Лекции

Убайдуллаев А.М.
Вопросы респираторной патологии в трудах Абу Али Ибн Сино229

Заметки из практики

Визель И.Ю.
Случай хронически текущего саркоидоза: вопросы терапии232

Конгресс

Шаймуратов Р.И.
Обзор тезисов по теме "Пневмония", опубликованных в сборниках
трудов XXIV Конгресса Российского респираторного общества
и XXIV Конгресса Европейского респираторного общества239

Contents

Editorial

- Chuchalin A.G.**
Pneumonia as an actual medical problem of the XXI century133

Clinical guidelines

- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskii A.S., Nenasheva N.M. on behalf of Russian Respiratory Society**
Consensus report: indications for use of long-acting antimuscarinic tiotropium in the treatment of bronchial asthma143

Original studies

- Chukhlovin A.B., Kuzubova N.A., Elshin N.D., Titova O.N.**
ADRB2 and CHRM3 gene expression in blood leukocytes of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease151
- Dvorakovskaya I.V., Zolotnitskaya V.P., Nutfullina G.M., Lebedeva E.S., Kuzubova N.A.**
Effect of angioprotectors on morphological changes in the lungs in COPD model157
- Kostinov M.P., Zhestkov A.V., Protasov A.D., Kostinova T.A., Pakhomov D.V., Chebykina A.V., Magarshak O.O.**
Comparison of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease vaccinated with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine or 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine163
- Struchkov P.V., Borisova O.E., Ivanushkina A.V., Tseka O.S., Potemkin A.V., Tseka E.O., Manichev I.A., Shcherbitsky V.G.**
An importance of capnography in smokers and in patients with early stage chronic obstructive pulmonary disease167
- Nikitin V.A., Karpukhina O.V., Vasil'eva L.V.**
Antioxidant effect of ambroxol in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in obese patients175
- Shtabnitskiy V.A., Chuchalin A.G.**
Inhaled nitric oxide: way to improve oxygenation in acute respiratory distress syndrome180
- Ivanov V.V., Kharitonov M.A., Pugachev M.I., Dantsev V.V., Grishaev S.L.**
Chest vibration-compression therapeutic effect in community-acquired pneumonia187
- Burduli N.M., Gabueva A.A.**
Correction of endothelial dysfunction in patients with community-acquired pneumonia using low-level laser blood irradiation196
- Krishtafovich A.A., Ariel' B.M.**
Radiological and functional characteristics of mucociliary clearance of the airway199
- Karakina M.L., Shershnev V.N., Tuzankina I.A.**
Genealogy data analysis in adults with primary immunodeficiency205
- Khubutiya M.Sh., Shabanov A.K., Chernen'kaya T.V., Tarabrin E.A., Kuzovlev A.N.**
Early administration of inhaled tobramycin in patients with severe multiple trauma211

Reviews

- Yakovlev V.N., Khayrutdinov E.R., Arablinskiy A.V., Alekseev V.G.**
Current opportunities of endovascular diagnosis and treatment of pulmonary hemorrhage217
- Chikina S.Yu.**
Chronic cough hypersensitivity syndrome224

Lectures

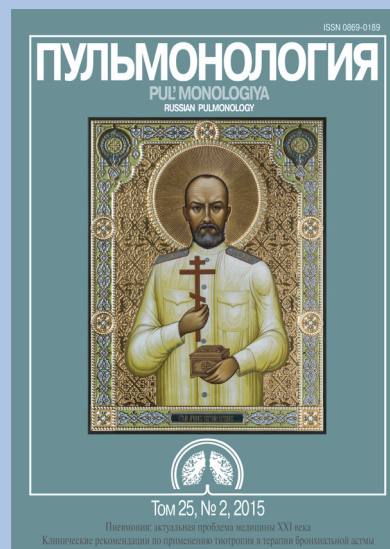
- Ubaydullaev A.M.**
Issues of respiratory pathology in the writings of Abu Ali Ibn Sino229

Practical notes

- Vizel I.Yu.**
A case of chronic sarcoidosis: current issues of therapy232

Congress

- Shaymuratov R.I.**
A review of abstracts on pneumonia published at abstract books of the XXIV Russian Congress on Respiratory Diseases and the XXIV Annual Congress of the European Respiratory Society239



Holy martyr Evgeniy (Botkin),
the Palekh creative union, 2014

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,
N.A.Geppe, I.S.Gushchin, L.I.Dvoretzkiy,
O.V.Zaytseva, M.M.II'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.Abrosimov (Ryazan')
A.A.Vizel' (Kazan')
M.M.Kirillov (Saratov)
I.V.Leshchenko (Ekaterinburg)
M.T.Lutsenko (Blagoveshchensk)
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

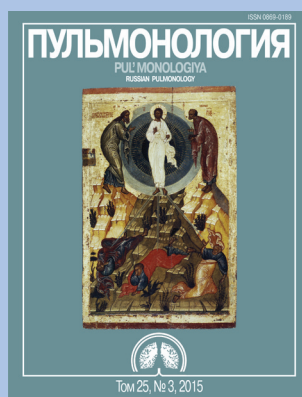
tel. / fax: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

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

Certificate N75, 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

Заболеваемость и смертность трудоспособного населения России
по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг.

Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г.

Первичный спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной
ткани: клинико-морфологические параллели

Вершинина М.В., Гринберг Л.М., Нечаева Г.И. и др.



Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века

А.Г. Чучалин

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

Резюме

Обсуждаются систематические обзоры и метаанализы последних лет, посвященные пневмонии. Заболеваемость пневмонией в Европе и Северной Америке составляет 5–10 случаев на 1 тыс. населения. Смертность от тяжелой пневмонии достигает 10 % и продолжает расти. Лидирующим возбудителем пневмонии остается *Streptococcus pneumoniae*, особенно при тяжелых формах заболевания. В последние годы активно внедряются высокоспецифичные методы экспресс-диагностики пневмококковой инфекции — Binax и уринарный тест на антиген *S. pneumoniae*. В популяциях вакцинированных 13-валентной конъюгированной противопневмококковой вакциной распространенность

пневмококковой пневмонии гораздо ниже. Особое внимание отводится пневмониям, связанным с оказанием медицинской помощи (*healthcare-associated pneumonia*), которые по структуре и свойствам возбудителей (преобладание грамотрицательной флоры и метициллин-резистентных штаммов стафилококка, высокая антибактериальная резистентность) могут быть отнесены к нозокомиальным пневмониям. Среди факторов риска тяжелого течения пневмоний обсуждаются роль ожирения и гипотрофии, генетической предрасположенности к инфекционным заболеваниям, в частности полиморфизма гена фактора некроза опухоли- α , сопутствующих заболеваний, в первую очередь — хронической обструктивной болезни легких. В мировой литературе ведется дискуссия о продолжительности и оптимальных схемах антибактериальной и неантибактериальной терапии.

Ключевые слова: пневмония, *Streptococcus pneumoniae*, 13-валентная конъюгированная противопневмококковая вакцина; пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи; факторы риска, антибактериальная терапия, неантибактериальная терапия.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142

Pneumonia as an actual medical problem of the XXI century

A.G. Chuchalin

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

Summary

Recent systematic reviews and meta-analysis on pneumonia have been discussed in the article. Morbidity of pneumonia is 5 to 10 per 1 000 of population in Europe and Northern America. Mortality of pneumonia is as high as 10 % and continues to grow. The leading pathogen is *Streptococcus pneumoniae*, particularly in severe disease. Last years, highly specific rapid diagnosis tools for identifying *Streptococcus pneumoniae* infection have been developed such as Binax and urine antigen test. Prevalence of pneumonia caused by *Streptococcus* is significantly lower in patients vaccinated with 13-valent conjugate vaccine against this pathogen. Particular attention is paid to healthcare-associated pneumonia which is close to nosocomial pneumonia in term of spectrum and properties of causing pathogens (gram-negative flora, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, high antibacterial resistance). Obesity, hypotrophy, gene-related susceptibility to infectious disease, in particular, TNF- α gene polymorphism, co-morbidity, mainly COPD, are discussed as risk factors for severe pneumonia. Duration and optimal combinations of antimicrobials are still under debate.

Key words: pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*, 13-valent conjugate vaccine, healthcare-associated pneumonia, risk factors, antibacterial treatment, non-antibacterial treatment.

Представлена квинтэссенция публикаций > 25 системных обзоров и метаанализов, проведенных в последние 3 года по проблеме пневмонии, в которых подчеркивается актуальность данной темы в современной клинической практике.

Данные по эпидемиологии пневмонии в Европе и Северной Америке приведены М.Н. Rozenbaum et al. (2013) [1]. Показано, что пневмония встречается у 5–10 человек на 1 тыс. взрослого населения. Если эти данные экстраполировать на Россию с населением $\approx$ 140 млн человек, то можно утверждать, что пневмонию ежегодно переносят > 1,5 млн человек взрослого населения страны. В лечебные стационары страны поступают $\approx$ 400 тыс. человек в год; летальность от пневмонии составила $\approx$ 40 тыс. случаев (2014). Острота проблемы в здравоохранении России

подчеркивается и данными медицинской статистики: при суммировании и сопоставлении показателей и результатов международных эпидемиологических исследований установлено, что диагноз пневмония своевременно не был установлен у $\approx$ 1 млн человек, а смертность от тяжелых форм пневмонии достигла 10 %. В последние 2 года уровень смертности от пневмонии неуклонно повышается. В цитируемом системном обзоре рассматривается роль *Streptococcus pneumoniae* как этиологического фактора пневмонии по данным стран Западной Европы. Картина неоднозначна: так, при анализе > 3 тыс. статей показано, что распространенность пневмококковой пневмонии составляет 5–60 %. Отмечено, что такая высокая вариабельность этиологии пневмококковой пневмонии связана в основном с методологией постановки

диагноза, а также с учетом применения 13-валентной конъюгированной антипневмококковой вакцины. В метаанализ были включены только те работы, в которых в диагностических целях применялись микробиологические и серологические методы исследования мокроты и крови, включая исследование содержания в моче пневмококкового антигена, а также полимеразная цепная реакция. При данном подходе в метаанализ были включены только 73 публикации (88 % из 3 738 статей исключено). *S. pneumoniae* как этиологический фактор пневмонии был установлен в 6,5 % случаев. Подчеркивается, что частота пневмококковой пневмонии возрастает у пациентов с тяжелыми формами заболевания. Определенную роль играет вакцинация антипневмококковыми вакцинами; особая роль отводится 13-валентной конъюгированной антипневмококковой вакцине, с которой связано не только формирование специфического антипневмококкового иммунитета, но и ее активное влияние на формирование неспецифического иммунитета. Отмечено, что распространенность пневмококковой пневмонии гораздо ниже в популяциях, где она была применена, чем среди непривитых.

Критерием качества оказания помощи пациентам с пневмонией является начало стартовой терапии антибактериальными препаратами (АБП). Антибактериальная терапия (АБТ) должна быть назначена в течение ближайших 4 ч после установления диагноза. Стартовая терапия всегда носит эмпирический характер; повышение ее эффективности связано с ранней диагностикой этиологического фактора пневмонии. Общепринятыми методами этиологической расшифровки пневмонии является микробиологическое исследование мокроты (чувствительность метода не превышает 50 %), а также исследование крови на предмет бактериемии (чувствительность — 30 %). Промежуточное место занимает метод бактериоскопии; окраска мокроты по Граму позволяет врачу ориентироваться в выборе эмпирической АБТ. Необходимо отметить, что в России внедрение метода бактериоскопии связано с именем *С.П. Боткина*. В последние годы активно внедряется метод полимеразной цепной реакции и исследование пневмококкового антигена в моче; иммунохроматографически определяется полисахарид С пневмококка. Время, затраченное на выполнение теста *Binaх*, не превышает 15 мин, что сопоставимо с бактериоскопией, т. е. его можно рассматривать в качестве экспресс-метода.

В системном обзоре *A.Sinclair et al.* (2013) [2] приводится метаанализ 27 публикаций, в которых устанавливалась чувствительность и специфичность теста с определением пневмококкового антигена в моче. Специфичность теста составила 94,2 %, чувствительность — > 72 %. *Binaх* как диагностический тест коррелирует с микробиологическими данными. Исходя из этих данных, в перспективе ожидается повышение эффективности стартовой эмпирической терапии у пациентов с пневмококковой пневмонией. В российских центрах накоплен положительный

опыт по применению теста *Binaх* в этиологической расшифровке пневмонии, вызванной пневмококком (*А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др.*).

В метаанализе *N.Horita et al.* [3] рассмотрены вопросы специфичности и чувствительности уринарного теста на антиген *S. pneumoniae*. Проработано 195 публикаций, из которых только 10 соответствовали критериям включения. По результатам метаанализа отмечается высокая специфичность и относительно низкая чувствительность данного диагностического метода с использованием теста на антиген пневмококка в моче.

В этиологии пневмонии 2-м по частоте встречаемости возбудителем является *Mycoplasma pneumoniae*; особенно часто данный возбудитель встречается у детей, подростков и молодых людей. Следует подчеркнуть, что роль *M. pneumoniae* во взрослой популяции остается малоизученной. В литературе дискутируется вопрос о роли антипневмококковых вакцин в увеличении заболеваемости микоплазменной пневмонией.

В системном обзоре *E.Biondi et al.* [4] приводятся результаты метаанализа случаев микоплазменной пневмонии и оценка эффективности АБТ. Указывается на распространенность пневмонии, возбудителем которой явилась *M. pneumoniae* (10–40 %). В США с диагнозом пневмония госпитализируются > 150 тыс. детей в год, у каждого 2–3-го из них выявляется микоплазменная пневмония. Системный обзор построен на анализе > 4 000 публикаций, из которых только 16 отвечали критериям проведения метаанализа. Эффективность проводимой терапии оценивалась по таким параметрам, как продолжительность фебрильного периода, кашля, обструктивных нарушений вентиляционной функции легких, продукции мокроты, данных имидж- и лабораторной диагностики. Основной задачей данного метаанализа явилось установление эффективности применения макролидов при терапии микоплазменной пневмонии. Макролиды нового поколения достаточно широко применяются в лечении как инфекционных заболеваний верхнего отдела дыхательных путей, так и при пневмониях (нижний отдел дыхательных путей). В качестве препарата сравнения использовались β -лактамы АБП. По результатам метаанализа показано, что при монотерапии макролидами в более короткие сроки снижается температурная реакция, однако остаются относительно слабые доказательства ее эффективности в случае полного выздоровления от пневмонии. Лучшие результаты были достигнуты при комбинированной терапии макролидами и β -лактамами.

У лиц, находящихся на лечении в социальных учреждениях или в домашних условиях, посещающих центры по гемодиализу, чаще отмечается *healthcare-associated pneumonia* (НАР). У них проводятся длительная терапия кислородом, неинвазивная вентиляция легких и т. п. По структуре возбудителей и патобиологическим характеристикам НАР может быть отнесена к разновидности нозокомиальной пневмонии. Выделение НАР в самостоятельную

группу диктуется некоторыми особенностями возбудителей данной пневмонии, а также клинической картины и методов профилактики и лечения.

В структуре возбудителей НАР доминирует грам-отрицательная флора; установлен высокий уровень резистентности к АБТ; наиболее частыми возбудителями являются метициллин-резистентные штаммы стафилококка (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* и т. п.

Большинство исследований, посвященных НАР, подвергаются критическому анализу, основанному на отсутствии четких определений этой разновидности пневмонии и установлении факта резистентности возбудителей НАР к АБТ. В метаанализе *J.D.Chalmers et al.* [5] обобщено 16 520 публикаций, из которых только 24 соответствовали критериям включения. Наиболее частыми возбудителями явились MRSA, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*; *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, характерные для приобретенной пневмонии, у пациентов с НАР ($n = 22\,456$) встречались значительно реже. В анализируемых исследованиях резистентность к АБТ различалась. Резистентность к MRSA регистрировалась в 30 % (0,7–30,0 %), *P. aeruginosa* — в 23 % случаев.

Во всех работах отмечена тяжесть течения НАР и высокая летальность по сравнению с приобретенной пневмонией. Факторы, влияющие на столь тяжелое течение НАР, в настоящее время широко обсуждаются, при этом основная роль отводится возбудителям пневмонии, их резистентности к проводимой АБТ, а также дисрегуляции иммунитета.

В метаанализе *A.S.Troolino et al.* [6] использовались материалы 1 896 публикаций; критериям включения отвечали только 344. Исследование проводилось у пациентов с НАР ($n = 15\,850$). Сделан вывод о необходимости налаживания процесса валидации НАР. Серьезной проблемой остается оценка эффективности проводимой терапии и ее влияния на исход НАР. Это положение важно, т. к. во многих публикациях затрагивается вопрос о резистентности микроорганизмов к проводимой АБТ. Другой актуальной темой при трактовке НАР является этиологическая расшифровка и изменения со стороны иммунного статуса больного пневмонией; недостаточно изучены механизмы множественной лекарственной устойчивости. Необходимо провести эпидемиологическое исследование по НАР, которое позволило бы понять не только распространенность того или иного возбудителя пневмонии, но и определить стратегию профилактики НАР.

Большое внимание уделяется тяжести пневмонии. Осложнения пневмонии и смертельные исходы чаще встречаются при тяжелом течении заболевания. В литературе, посвященной исследованию факторов риска тяжелого течения пневмонии, особое внимание уделяется, с одной стороны, роли ожирения, с другой — гипотрофии. Избыточная масса тела как фактор риска пневмонии привлек к себе внимание в период пандемии "свиного" гриппа (2009): наиболее высокая смертность отмечалась у лиц избыточной массой тела, перенесших грипп.

В метаанализе *D.T.Phung et al.* [7] использован материал, опубликованный в 1 531 статье, однако критериям включения соответствовали только 163. Обсуждались и анализировались данные о влиянии фактора массы тела на течение пневмонии на основе показателей индекса массы тела (ИМТ) согласно классификации Всемирной организации здравоохранения: 18,5–24,9 кг / м² — физиологическая норма; 25,0–29,9 кг / м² — избыточная масса тела; > 30 кг / м² — ожирение; < 18 кг / м² — гипотрофия.

Ожирение как фактор риска тяжелого течения пневмонии связано с иммуносупрессией Т- и В-лимфоцитов, поэтому и предполагается повышенная восприимчивость пациентов к вирусным респираторным заболеваниям; у этой категории пациентов чаще применяется искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Установлено, что при низких показателях ИМТ пациенты более восприимчивы к туберкулезу и другим респираторным инфекционным заболеваниям. Однако если при низких показателях ИМТ на 1-е место выходят механизмы плохого питания, то при ожирении ведущий патогенетический механизм связан с нарушенным гомеостазом иммунной системы.

В метаанализе *Wei Nie et al.* [8] также оценивалось влияние ожирения на частоту возникновения, тяжесть течения и уровень смертности от пневмонии. Подчеркнута противоречивость данных литературы по влиянию избыточной массы тела на исход пневмонии. Проанализировано 1 034 публикации, из которых только 22 исследования соответствовали критериям включения. Основным вывод, сделанный в данном метаанализе, состоит в том, что люди с избыточной массой тела предрасположены к развитию пневмонии. Однако подчеркивается, что избыточная масса тела не является причиной летальных исходов при пневмонии.

В метаанализе *G.S.Mannu* [9] рассматривается роль мультилобарной пневмонии в течении приобретенной пневмонии. Проанализировано 67 тыс. научных статей, опубликованных в 2002–2012 гг., однако только 22 публикации соответствовали критериям включения. Показано, что мужчины чаще, чем женщины переносили множественную лобарную пневмонию (50–70 %). Подчеркивается значительное увеличение числа смертельных исходов среди лиц, переносивших мультилобарную пневмонию. Основным возбудителем был *S. pneumoniae*. Во всех проанализированных работах подчеркивается длительность этапа выздоровления.

В научной литературе обсуждается генетическая предрасположенность к развитию и исходов инфекционных заболеваний у человека: сепсис, пневмония, менингит и т. п. Большинство исследований было сосредоточено на роли фактора некроза опухоли- α (TNF- α), который относится к числу провоспалительных цитокинов и играет ключевую роль в формировании воспалительного процесса. В метаанализе *L.Li et al.* [10] приводятся данные о диагностическом значении TNF- α , концентрация которого в сыворотке крови повышалась в зависимости от

тяжести воспалительного процесса, поэтому и рассматривается как биологический маркер пневмонического процесса. Ген TNF- α локализован на хромосоме 6. Описано значительное количество полиморфизмов данного гена. Эти полиморфизмы могут влиять на экспрессию цитокина. При проведении метаанализа обработано > 308 публикаций, из которых только 13 отвечали критериям исследования роли полиморфизма гена TNF- α . Полиморфизм TNF- α -308A/G ассоциирован с риском развития тяжелой формы пневмонии. Эта закономерность особенно четко прослеживалась у азиатской популяции пациентов с пневмонией и ее исходом. TNF- α как противовоспалительный цитокин играет важную роль в патофизиологии воспалительного процесса, развивающегося при пневмонии; оказывает влияние на рост как внутриклеточных, так и внеклеточных микроорганизмов. В конечном счете TNF- α играет патогенетическую роль в формировании дисфункции дыхательной системы человека. Следует подчеркнуть сложность патофизиологического пневмонического процесса, в котором помимо TNF- α участвуют другие биологически активные субстанции.

Сопутствующие заболевания являются одним из факторов, утяжеляющих течение пневмонии. Необходимо подчеркнуть, что каждое из фоновых заболеваний оказывает свое специфическое влияние на течение и исход пневмонии. В клинической практике хорошо известно влияние хронических заболеваний почек, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, онкологических заболеваний или пневмонии у пациентов после трансплантаций органов и тканей. Особое место занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Пневмония и ХОБЛ наиболее часто встречаются в клинической практике. Актуальным вопросом остается их взаимосвязь: является ли пневмония причиной обострения ХОБЛ или же обострение ХОБЛ приводит к развитию пневмонии? В этой связи также возникает вопрос о роли ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) как фактора, провоцирующего развитие пневмонии.

В системном обзоре [11] установлено, что при обострении ХОБЛ без признаков пневмонии прогноз лучше, чем в случае обострения ХОБЛ на фоне пневмонии.

Данные о роли иГКС в прогнозе течения пневмонии при ХОБЛ противоречивы. Необходимо выделить 2 аспекта данной проблемы: увеличение частоты пневмоний при приеме иГКС и влияние терапии иГКС на течение пневмонии и исход обострения ХОБЛ. В метаанализе приводятся данные о том, что ГКС не оказывают влияния на смертность пациентов с ХОБЛ, обострение которой протекает на фоне пневмонии. Однако число пациентов, переносящих пневмонию при ХОБЛ, выше, чем это можно наблюдать при отсутствии терапии ГКС. Подчеркивается гетерогенность опубликованных данных о роли ХОБЛ в развитии пневмонии.

Привлекают к себе внимание исследования по критериям тяжести течения пневмонии. В современ-

ных клинических рекомендациях врачам советуют пользоваться т. н. британским правилом: при определении тяжести течения пневмонии учитываются возраст, сфера сознания, гипосистолия, тахипноэ, а также уровень мочевины в крови. В другом измерительном инструменте для определения степени тяжести пневмонии используются данные фона сопутствующих заболеваний, показатели электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия; при суммировании этих показателей выводится индекс тяжести заболевания. Однако следует подчеркнуть, что постоянно ведутся исследования по совершенствованию показателей, с которыми можно было связать степень тяжести пневмонии.

Целью метаанализа *W.Salih et al.* [12] была разработка новых, упрощенных рекомендаций по определению степени тяжести пневмонии. В данной работе введено понятие малых и больших признаков, которые рассматриваются как критерии тяжести течения пневмонии. К малым критериям были отнесены гипогликемия (< 4 ммоль / л), гипергликемия (> 14 ммоль / л), pH < 7,35, а также гипонатриемия (< 130 ммоль / л). В некоторых исследованиях учитывается уровень лактата как показателя анаэробного метаболизма. К значимым критериям тяжести течения пневмонии следует отнести мультилобарный характер воспалительного процесса, необходимость назначения вазопрессоров, а также лейкопении, тромбоцитопении, нарушения сферы сознания, повышение уровня мочевины до 20 мг / дл, гипотермия, соотношение показателей парциального давления кислорода в артериальной крови и фракционного содержания кислорода во вдыхаемом воздухе < 250.

В данном метаанализе продемонстрировано, что повышение одного из малых признаков тяжести течения пневмонии ассоциируется с увеличением уровня смертности от этого заболевания. Смертность при тяжелых формах пневмонии превышает 15 %, в отдельных исследованиях этот показатель еще выше, что лишний раз подчеркивает исключительную актуальность пневмонии в настоящее время.

Наиболее тяжелое течение наблюдается при вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) — разновидности госпитальной пневмонии, при которой отмечается наиболее высокий процент смертельных исходов. ВАП — достаточно гетерогенная группа пневмоний; ее течение и исход определяется многими факторами, в частности основным заболеванием, течение которого осложняется дыхательной недостаточностью и необходимостью проведения ИВЛ по жизненным показателям. В метаанализе *M.S.Fitch et al.* [13] рассматривается проблема ВАП у лиц, подвергавшихся кардиохирургическим операциям. В послеоперационном периоде ВАП встречалась более чем у 3 % пациентов. Подчеркивается, что не все случаи ВАП регистрировались в историях болезни. В метаанализе 10 исследований, в которых частота встречаемости пневмонии колебалась от 3 до 21,6 %, показано, что смертность превысила 37,2 %. Одним

из факторов риска является продолжительность ИВЛ. Показано, что длительность ИВЛ > 24 ч ассоциируется с высоким уровнем смертности в случае кардиохирургических и торакальных операций; длительное положение пациента на спине также относится к числу факторов риска развития ВАП. Реинтубация также является фактором риска ВАП. В метаанализе рассматриваются также профилактические мероприятия, направленные на редукцию числа больных, у которых в послеоперационном периоде развилась ВАП. К таким методам относится аспирация субглоточного содержимого. Значение придается также гигиене полости рта, которую рекомендуется обрабатывать хлоргексидином. Большая роль в профилактике ВАП отводится тренировке дыхательной мускулатуры в предоперационный период. Рекомендуется применять интубационные трубки из полиуретана.

В блоках интенсивной терапии ИВЛ проводится более чем у 22 % всех поступивших, что предопределяет актуальность ВАП. Основными возбудителями ВАП являются микроорганизмы грамотрицательной природы. Наиболее часто высеваются *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, для которых характерна множественная лекарственная устойчивость. Определенные надежды связаны с модификацией полимиксина Е (колистин).

Wan-Jie Gu et al. [14] проведен метаанализ, целью которого явилась оценка эффективности применения колистина у пациентов с ВАП, вызванной грамотрицательными возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью. Колистин назначается в виде аэрозоля или внутривенно. В метаанализе также произведена оценка эффективности этих способов доставки АБП. Анализу была подвергнута 571 публикация, однако критериям включения соответствовали только 14. Наибольший эффект был достигнут при комбинированной терапии колистина внутривенно и β -лактамов АБП. Подчеркивается, что при комбинированной АБТ нефротоксичность действия АБП не нарастает.

В литературе продолжается дискуссия по вопросу продолжительности АБТ. Предполагается, что при коротких курсах АБТ множественная лекарственная устойчивость развивается в меньшем числе случаев. Необходимо подчеркнуть эпидемиологические данные по ВАП, которые приведены в метаанализе *G. Dimopolous et al.* [15] Указано, что АБП назначаются в > 50 % случаев при проведении ИВЛ; в > 25 % случаев развивается инфекционное заболевание нижнего отдела дыхательных путей. В данном метаанализе подтверждается гипотеза об эффективности коротких курсов АБТ (5–7 дней): при этом режиме у меньшего числа пациентов развивается множественная лекарственная устойчивость. Продолжительность курса АБТ превышала 10–14 дней. Обсуждается также вопрос о частоте обострений пневмонии при коротких курсах АБТ. Показано, что при обоих режимах АБТ показатели смертности были схожими. Частота обострений ВАП при обоих режимах назначения требует дальнейшего изучения.

В исследовании *A.E. Miller et al.* [16] дана оценка эффективности применения у пациентов с колонизацией грамотрицательной флоры ($n = 781$) цефтазидима — цефалоспорины III поколения. Особое внимание было уделено эрадикации *P. aeruginosa*. Сравнивались 2 режима АБТ: линезолид (600 мг каждые 12 ч в течение 1 ч) или цефтобипрол (500 мг каждые 8 ч в течение 2 ч) и цефтазидим (2 г каждые 8 ч в течение 2 ч). Сделан вывод, что микробиологическая эрадикация и клиническое выздоровление наступали при назначении цефтазидима.

В системном обзоре и метаанализе *A.C. Kalil et al.* [17] обработана информация по госпитальной пневмонии, вызванной грамположительной флорой. В обзоре подчеркнуты проблемы актуальности нозокомиальных пневмоний в современной клинической практике и выбора оптимальных схем АБТ. Анализу были подвергнуты схемы лечения линезолидом и ванкомицином. Проанализированы 102 публикации, из которых критериям включения соответствовали только 9. Нежелательные и побочные реакции оценивались отдельно. В случаях терапии ванкомицином рассматривались его нефротоксические и тромботические эффекты, в то время как при терапии линезолидом внимание было сосредоточено на гематологических эффектах (цитопения). Сделан вывод о сопоставимости эффективности линезолида и ванкомицина, включая случаи, когда пневмония была вызвана колонизацией MRSA.

В метаанализе *H. Jiang et al.* [18] исследовалась эффективность терапии линезолидом при сопоставлении с ванкомицином и теикопланином. В ранодоминированном контролируемом исследовании принимали участие пациенты с пневмонией, возбудителем которой были MRSA. Подчеркивается, что данный возбудитель является наиболее частой причиной нозокомиальной пневмонии. MRSA в клинической практике стал встречаться значительно чаще, чем это было 20 лет назад. Так, с США этот штамм стафилококка встречается у 17 % пациентов с нозокомиальной пневмонией, в китайских госпиталях он встречается в 60 % случаев; смертность превышает 50 %. Длительное время гликопептидные АБП ванкомицин и теикопланин входили в стандартные схемы лечения инфекционных заболеваний, вызванных MRSA, однако их широкое применение сдерживалось такими нежелательными эффектами, как нефротоксичность. Определенные надежды связаны с введением в широкую клиническую практику препарата линезолид (оксазолидинон), обладающего ингибирующими свойствами синтеза протеина стенки бактерии, и тем самым препятствующего образованию комплекса 70S. Линезолид хорошо концентрируется в жидкости, прилежащей к реснитчатому эпителию; здесь его концентрация в несколько раз выше, чем в сыворотке крови. Из 274 публикаций на эту тему критериям включения соответствовали только 12. В данном метаанализе продемонстрировано, что линезолид более эффективен при эрадикации MRSA, чем группа гликопептидов. Микробиологическая и клиническая картины при

лечении линезолидом были сопоставимы. Нежелательные эффекты в виде нарастающей дисфункции почек и сыпи на кожных покровах наблюдались при назначении ванкомицина; в случаях терапии линезолидом были отмечены симптомы кишечной энтеропатии.

В метаанализе *W.G. Melsen et al.* (2007) [19] рассматриваются факторы риска развития ВАП в качестве причины смертельных исходов. Из когорты больных ($n = 13\,976$), находившихся в 1 265 блоках интенсивной терапии 75 стран, 51 % пришелся на пациентов с инфекционными заболеваниями дыхательных путей, преимущественно ВАП. В работе приводится анализ разных оценочных шкал тяжести состояния: АРАСНЕ, индекс тяжести течения пневмонии и некоторые другие. Продemonстрирован высокий риск развития ВАП у пациентов хирургического профиля, которая более чем в 13 % случаев является причиной смертельного исхода. Показано также, что в группе пациентов с травмой смертность сводилась к нулю. Ставится вопрос о развитии более эффективных профилактических программ для предотвращения ВАП.

Эффективность орального приема хлоргексидина при нозокомиальной пневмонии была представлена в системном обзоре и метаанализе *L. Silvestri et al.* [20]. Приводятся эпидемиологические данные по распространенности среди пациентов, находящихся в блоках интенсивной терапии, нозокомиальной пневмонии: > 25 %, ВАП – 9–27 %. Рассматриваются превентивные программы нозокомиальных пневмоний. Колонизация бактериальной флорой нижнего отдела дыхательных путей происходит при помощи флоры орофарингеальной локализации. В обычном состоянии эта область дыхательных путей содержит такие возбудители, как *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. В случаях развития нозокомиальной пневмонии к этой флоре присоединяются грамотрицательные возбудители. В последнее время внимание сконцентрировано на изменение микробиоты верхнего отдела дыхательных путей. Следует подчеркнуть, что существует корреляция между микроорганизмами, населяющими верхний отдел дыхательных путей, и колонизацией флоры их нижнего отдела.

Хлоргексидин относится к классу антисептиков, активных как при грамположительной, так и при грамотрицательной флоре. В данном системном обзоре и метаанализе приводится оценка применения хлоргексидина как с позиций эрадикации патогенов нозокомиальной пневмонии, так и оценки клинического течения инфекции дыхательных путей.

Отобраны 60 клинических исследований, из которых только 22 рандомизированных клинических исследования ($n = 4\,277$) соответствовали критериям включения. По результатам метаанализа установлено, что при назначении хлоргексидина существенно снижается число нозокомиальных пневмоний и ВАП; эффект достигается при колонизации как грамположительными, так и грамотрицательными микроорганизмами; отсутствует влияние на смертельные исходы.

Особенно высокая эффективность применения хлоргексидина отмечена у пациентов кардиохирургического профиля. Антисептический препарат оказался также эффективен при пероральном его использовании: концентрируясь в слюне, он оказывает влияние на орофарингеальную флору. В метаанализе обсуждается тема отсутствия влияния хлоргексидина на показатель смертности, что связано с колебанием его исходно низкого уровня (в пределах 2 %). Деконтаминация орофарингеальной области достигала 29 %. При проведении метаанализа указывается на объективные трудности, что связано с разными режимами назначения антисептического препарата, разными критериями, на которые ориентируются клиницисты при постановке диагноза нозокомиальной пневмонии, а также с назначением АБП с профилактической целью.

Традиционно в планируемых и выполненных исследованиях большое внимание уделяется оценке эффективности и безопасности АБТ. Системный обзор и метаанализ, составленный *Wei Nie* [21], посвящен сравнительной оценке 2 режимов АБТ: β -лактамы АБП в качестве монотерапии в сопоставлении с двойной терапией макролидами и β -лактамами АБП. В базе данных находится 2 946 публикаций на эту тему, однако критериям включения в системный обзор соответствовало только 16 статей. При метаанализе установлено, что двойная АБТ более эффективна и при ее назначении реже наблюдались смертельные исходы по причине переносимой приобретенной пневмонии. Однако следует также обратить внимание на объективные трудности в проводимом исследовании, что в первую очередь связано с неоднородностью клинических форм пневмонии и расшифровки этиологических факторов, приведших к развитию пневмонии.

В исследовании *K. Skalsky et al.* [22] составлен системный обзор и проведен метаанализ по оценке эффективности макролидов и хинолонов в группе пациентов с приобретенной пневмонией. В существующих клинических рекомендациях АБП 1-й линии считаются макролиды; в Великобритании предпочтение отдается АБП пенициллинового ряда и макролидам. Однако если пневмония протекает на фоне сопутствующих заболеваний, то возможно назначение фторхинолонов. Данный обзор и метаанализ посвящен сопоставлению эффективности АБП этих групп. При тяжелых формах пневмонии смертность при назначении макролидов составляет ≥ 25 %. Таким образом, актуальность темы очевидна. Необходим поиск доказательств по сравнительной эффективности фторхинолонов и макролидов у лиц, переносящих приобретенную пневмонию. Анализу было подвергнуто 83 публикации. Показано, что по эффективности результаты лечения макролидами и фторхинолонами сопоставимы, однако обращает на себя внимание, что при терапии фторхинолонами быстрее наступает клинический эффект и излечение от пневмонии. В последние годы при терапии АБП большое внимание уделяется экологическим проблемам. Так, по сообщениям из многих стран показа-

но возрастание процента резистентных штаммов микроорганизмов к макролидам, однако подчеркивается более широкий антибактериальный спектр действия фторхинолонов по сравнению с макролидами. Фторхинолоны успешно применяются против таких возбудителей, как энтерококки, стафилококки, синегнойная палочка и т. п.: в этом значительное преимущество данной группы АБП перед макролидами. Лимитирующими факторами при составлении метаанализа явилась неоднородность групп пациентов, которым назначались различные макролиды и фторхинолоны.

Особое внимание уделяется исследованию резистентных штаммов возбудителей к АБТ. В системном обзоре и метаанализе *A.S.Ginsburg et al.* [23] обсуждается роль резистентных штаммов *S. pneumoniae*, *H. influenzae* при развитии пневмонии у взрослых и детей в африканской популяции. Доля смертельных исходов при тяжелых формах пневмонии составляет $\approx 30\%$. Какой вклад вносят резистентные штаммы возбудителей? Анализ было подвергнуто 1 425 научных публикаций, 100 из них соответствовали критериям включения. В системном обзоре приводится предельно низкая эффективность тетрациклина, а также комбинации триметропин / сульфаметоксазол. Особо подчеркивается сохранение высокой эффективности применения цефалоспоринов III поколения. Резистентность пневмококка и гемофильной палочки β -типа к АБП пенициллинового ряда и макролидам превышает 11 %. Лимитирующими факторами данного системного обзора явилась клиническая гетерогенность пациентов с пневмонией, а также низкий уровень микробиологического исследования. Данные клинического течения пневмонии и исходов заболевания порой не совпадают с данными микробиологического исследования по установлению факта его резистентности к проводимой АБТ. В литературе широко обсуждается тема резистентности патогенов к АБТ. В этом плане можно сослаться на исследования по резистентности микобактерий к туберкулостатическим антибактериальным средствам или же резистентность возбудителей при муковисцидозе и некоторые другие проблемы современной клинической практики.

Применению ГКС в терапии приобретенной пневмонии посвящено 3 системных обзора и метаанализа. Подобное внимание к месту терапии ГКС обусловлено предельно низкой доказательной базой в оценке их эффективности. В литературе высказывается 2 противоположных мнения:

- стероиды положительно влияют на течение пневмонии;
- являясь причиной гнойно-септических осложнений, терапия стероидными гормонами оказывает предельно негативное влияние на исход пневмонии.

В системном обзоре и метаанализе *Ming Cheng et al.* [24] рассмотрена эффективность ГКС при тяжелых формах приобретенной пневмонии, исходя из предпосылки, что тяжелая пневмония, которая является причиной острого повреждения легочной

ткани, часто осложняется развитием респираторного дистресс-синдрома, а также сепсиса. Системная воспалительная реакция при пневмонии сопровождается повышением активности провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (IL)-6, -8, -10, $-\beta$, TNF- α , а также интерферона- γ , экспрессия которых коррелирует со степенью тяжести течения пневмонии. ГКС обладают противовоспалительным эффектом, обусловленным снижением экспрессии воспалительных цитокинов. Теоретическое обоснование применения ГКС лежит в их воздействии на воспалительный каскад, что позволяет контролировать системную воспалительную реакцию при тяжелом течении пневмонии. Проанализировано 6 172 научных публикаций, 14 из которых отвечали критериям включения. В результате метаанализа подтверждена эффективность терапии ГКС в дополнение к АБП, а также ее существенное влияние на снижение уровня летальности среди переносящих тяжелую приобретенную пневмонию. Однако в метаанализе подчеркивается факт, лимитирующий доказательную базу, а также необходимость проведения более строгого клинического исследования по установлению дозы и продолжительности терапии ГКС при тяжелой пневмонии.

В системном обзоре и метаанализе *M.Shafiq et al.* [25] обобщен опыт 8 рандомизированных клинических исследований случаев пневмонии ($n = 1\,119$). Сделан вывод о том, что ГКС оказывают влияние на клиническое течение пневмонии: пневмонический инфильтрат разрешается в более ранние сроки, быстрее наступает выздоровление, снижается показатель койко-дней. Однако доказательства снижения уровня смертности от пневмонии при терапии ГКС отсутствуют. Подчеркивается, что число случаев септического шока было существенно ниже у получавших терапию ГКС. Показатели продолжительности ИВЛ в группах получавших и не получавших терапию ГКС не изменялись.

В системном обзоре и метаанализе *N.Confalonieri et al.* [26] рассмотрены пролонгированные схемы терапии ГКС при осложненных формах течения пневмонии, исходя из концепции роли патогена и системной воспалительной реакции, возникающей при пневмонии. Такие осложнения, как системная воспалительная реакция, респираторный дистресс-синдром, сепсис возникают вследствие дисрегуляции воспалительного процесса в организме. С теоретических позиций в лечебную программу пациентов с тяжелой пневмонией оправдано включение ГКС. В любом случае терапия стероидными гормональными препаратами может рассматриваться только с позиции добавочной терапии. В данном метаанализе приводятся доказательства позитивного влияния пролонгированной гормональной терапии на исход течения пневмонии. Патогенетически подтверждено более быстрое снижение в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IL-6, -8, -10, TNF; в отсутствие терапии ГКС их повышенная концентрация сохраняется > 3 нед. Таким образом, терапия ГКС рассматривается как патогенетическая

терапия, регулирующая воспалительную реакцию. Клинически это проявляется в редукции системной воспалительной реакции: повышение температуры тела, тахипноэ, тахикардия.

В рутинной клинической практике врачи часто прибегают к назначению пробиотиков, хотя доказательная база об их достаточной эффективности отсутствует. Эти рекомендации больше основаны на теоретических предпосылках роли микробиоты желудочно-кишечного тракта в формировании иммунитета человека. В системном обзоре и метаанализе *Lulong Bo et al.* [27] приводятся данные по эффективности применения *Lactobacillus casei rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum* + *Lactobacillus bulgaricus* + *S. thermophiles* у пациентов ($n = 1\,083$), наблюдавшихся в блоках интенсивной терапии. Препаратом сравнения явилось комбинированное лекарственное средство с включением глютамина, ферментных волокон и пептида. Из 362 проанализированных публикаций критериям включения соответствовали 8. Результатами метаанализа явились положительные данные о влиянии терапии пробиотиками на течение и исход течения ВАП. Так, приводятся данные по снижению смертности от данной формы пневмонии, а также числа дней ИВЛ. В дискуссии обсуждается вопрос о роли микробиоты в регуляции воспалительной реакции человека при пневмониях.

В последние годы пульмонологами обсуждается вопрос о месте статинов с учетом их противовоспалительных свойств. В системном обзоре и метаанализе *H.-H. Cheng et al.* [28] рассматривается вопрос об эффективности статинов при терапии пневмонии. Проанализировано 14 исследований, в которые были включены пациенты ($n = 269\,739$) с тяжелыми формами пневмонии, которым проводилась добавочная терапия статинами. Основным выводом данного метаанализа является доказательная база данных об эффективности статинов при терапии пневмонии. Так, при назначении статинов отмечены лучшие результаты излечения от пневмонии. Важно, что в группе получавших статины была зарегистрирована более низкая смертность по сравнению с не принимавшими таковых. Основным аргументом в пользу назначения статинов пациентам с пневмонией является их иммуномодулирующий эффект на врожденный и приобретенный иммунитет. Лимитирующие данные по оценке эффективности статинов в лечении пневмонии является отсутствие строгих исследований по данному вопросу, что и побудило сделать эти предложения.

В литературе последних лет активно обсуждается вопрос о риске развития пневмонии у получающих препараты из группы ингибиторов протонной помпы. Системный обзор и метаанализ *K.B. Filion et al.* [29] посвящен роли супрессоров желудочной секреции в развитии пневмонии. В противоположность существующим рекомендациям в данном обзоре не подтвердилась гипотеза о факторе риска возникновения пневмонии при назначении ингибиторов протонной помпы.

В системном обзоре и метаанализе *Wei Nie et al.* [30] рассмотрен вопрос о роли ингибитора ангиотензин-превращающего энзима в развитии пневмонии. Анализу подвергнуто 12 публикаций. Фермент играет ключевую роль в ренин-ангиотензиновой системе и гомеостазе человека, что связано с регуляцией артериального давления и обмена электролитов. Ген, регулирующий экспрессию энзима, находится в положении 17q23. Высказано предположение, что полиморфизм этого гена может оказывать влияние на развитие пневмонии. Основным выводом метаанализа является предрасположенность человека к развитию пневмонии, однако полиморфизм гена не оказывает влияния на исходы пневмонии.

В метаанализе *A.K. Gross et al.* [31] анализируется роль клопидогрела в развитии пневмонии. Предпосылкой к этому анализу явилась патогенетическая роль тромбоцитов в гомеостазе человека, в частности в развитии пневмонии. В работу были включены обсервационные исследования и проведен метаанализ. Сделан вывод о том, что клопидогрел может оказывать влияние на тяжесть течения пневмонии, однако необходимо провести более строгие клинические исследования и разработать его дизайн, т. к. базисная терапия при пневмонии включает в первую очередь АБП.

Физиотерапия грудной клетки при пневмонии является методом, который достаточно широко применяется на всех этапах развития и разрешения пневмонического инфильтрата. Впервые за всю историю респираторной медицины был проведен и опубликован метаанализ *Ming Yang et al.* [32]. Проанализированы 6 рандомизированных клинических исследований ($n = 434$). Физиотерапевтические методы были следующие: обычная физиотерапия; остеопатия, включая параспинальную ингибицию, движение ребер, упражнения на миофибриллы; активная техника респираторного цикла (полнота вдоха, сопротивление во время выдоха). Сделан вывод, что ни один из методов физиотерапии не влияет на сроки выздоровления, лихорадочный период, разрешения инфильтрата. Однако следует подчеркнуть, что только техника остеопатии и упражнений, направленных на сопротивление дыхательных путей во время выдоха, влияют на процесс выздоровления в случае пневмонии.

В системном обзоре и метаанализе *H. Hemila et al.* [33] рассмотрен вопрос об эффективности терапии витамином С. Анализу подвергались работы, в которых витамин С применялся с профилактической целью и как средство в период разгара заболевания и назначения АБТ. Обнаружено 3 исследования, одно из них было выполнено в СССР *Н.И. Мочалкиным и соавт.* Продemonстрирована эффективность назначения витамина С как профилактического средства, так и добавочной терапии лечения больных пневмонией в период ее разгара. Оценочными критериями эффективности явилась профилактика новых случаев пневмонии в осенне-зимний период. Особенно наглядно это просматривается в группе т. н. часто болеющих респираторными простудными

заболеваниями как в детской, так и во взрослой популяциях. Основная концепция, на которой построено применение витамина С, исходит из его влияния на иммунную систему человеческого организма, поэтому его назначают как с профилактической, так и лечебной целью.

В 2 системных обзорах и 1 метаанализе *M.A.Chavez et al.* [34] и *Qian-Jing Hu et al.* [35] рассматривается вопрос о месте ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике пневмонии с точки зрения "золотого стандарта" — компьютерной томографии органов грудной клетки. Однако в современной клинической практике методы УЗИ органов дыхания стали применяться все чаще. Основным выводом данных метаанализов является высокая специфичность УЗИ легочной ткани и пневмонического инфильтрата. Подчеркивается широкое практическое применение нового поколения ультразвуковых систем в пульмонологии при пневмоническом инфильтрате, диагностическая эффективность которых при депонировании жидкости в плевральной полости была показана ранее.

Литература / References

1. Rozenbaum M.H., Pechlivanoglou P., van der Werf T.S. et al. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.* 2013; 32: 305–316.
2. Sinclair A., Xie X., Teltscher M., Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of urine pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51 (7): 2303–2310.
3. Horita N., Miyazawa N., Kojima R. et al. Sensitivity and specificity of the *S. pneumoniae* urinary antigen test for unconcentrated urine from adult patients with pneumonia: a meta-analysis. *Respirology*. 2013; 18: 1177–1183.
4. Biondi E., McCulloh R., Alverson B. et al. Treatment of *Mycoplasma pneumoniae*: a systematic review. *Pediatrics*. 2014; 133 (6): 1081–1090.
5. Chalmers J.D., Rother C., Salih W., Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogen: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58: 330–339.
6. Trottino A.S., Porhomayon J., El-Solh A.A. Guideline-concordant antimicrobial therapy for healthcare-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Lung*. 2013; 191: 229–237.
7. Phung D.T., Wang Z., Rutherford S. et al. Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review meta-analysis. *Obesity Rev.* 2013; 14: 839–857.
8. Nie W., Zhang Y., Jee S.H. et al. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis. *BCM Med.* 2014; 12: 61.
9. Mannu G.S., Loke Y.K., Curtain J.P. et al. Prognosis of multi-lobar pneumonia in community-acquired pneumoniae: a meta-analysis. *Eur. J. Inter. Med.* 2013; 24 (8): 857–863.
10. Li L., Nie W., Li W. et al. Associations between TNF- α polymorphisms and pneumonia: a meta-analysis. *PloS One*. 2013; 8 (4): e61039.
11. Loke Y.K., Kwok C.S., Wong J.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality from pneumonia: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2013; 67 (5): 477–487.
12. Salih W., Schembri S., Chalmers J.D. Simplification of the IDSA / ATS criteria for severe CAP using meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (3): 842–851.
13. Zachary W., Fitch M.S., Glenn J.R. Whitman: Incidence, risk, prevention ventilator-associated pneumonia in adult cardiac surgical patients: a systematic review. *J. Card. Surg.* 2014; 29 (2): 196–203.
14. Gu W.-J., Wang F., Tang L. et al. Colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a meta-analysis. *Inter. J. Antimicrob. Agents*. 2014; 44: 477–485.
15. Dimopolous G., Poulakou G., Pneumatikos I.A. et al. Short vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Chest*. 2013; 144 (6): 1759–1767.
16. Miller A.E., Punt N., Mouton J.W. Optimal exposures of ceftazidime predict the probability of microbiological and clinical outcome in the treatment of nosocomial pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68 (4): 900–906.
17. Kalil A.C., Klompas M., Haynatzki G., Rupp M.E. Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2013; 3: e003912.
18. Jiang H., Tang R.-N., Wang J. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis.* 2013; 32: 1121–1128.
19. Melsen W.G., Rovers M.M., Groenwold R.H. et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet. Infect. Dis.* 2013; 13: 665–671.
20. Silvestri L., Weir I., Gregori D. et al. Effectiveness of oral chlorhexidine on nosocomial pneumonia, causative microorganisms and mortality in critically ill patients: a meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2014; 80 (7): 805–820.
21. Nie W., Lit B., Xio Q. β -Lactam / macrolid dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69: 1441–1446.
22. Skalsky K., Yahav D., Lador A. et al. Macrolides vs quinolones for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Clin. Microb. Infect.* 2013; 19: 370–378.
23. Ginsburg A.S., Tinkham L., Riley K. et al. Antibiotic non-susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolates identified in African cohorts: a meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2013; 42 (6): 482–491.
24. Cheng M., Pan Z.-Y., Yang J., Gao Y.-D. Corticosteroid therapy for severe community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Respir. Care*. 2014; 59 (4): 557–563.
25. Shafiq M., Mansoor M.S., Khan A.A. et al. Adjuvant steroid therapy in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J. Hosp. Med.* 2013; 8 (2): 68–75.
26. Confalonieri N., Annane D., Antonaglia C. et al. Is prolonged low-dose glucocorticoid treatment beneficial in community-acquired pneumonia? *Curr. Infect. Dis. Repir.* 2013; 15: 158–166.
27. Bo L., Li J., Tao T. et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 10: CD009066.
28. Cheng H.-H., Tang T.-T., He Q. et al. Beneficial effects of statins on outcomes in pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (16): 2294–2305.
29. Filion K.B., Chateau D., Targownik L.E. et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-

- acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*. 2014, 63: 552–558.
30. Nie W., Zang Y., Chen J. et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with pneumonia risk: a meta-analysis. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2014 (Feb. 4).
31. Gross A.K., Dunn S.P., Feola D.J. et al. Clopidogrel treatment on the incidence and severity of community acquired pneumonia in a cohort study and meta-analysis of antiplatelet therapy in pneumonia and critical illness. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2013; 35 (2): 147–154.
32. Yang M., Yan Y., Yin X. et al. Chest physiotherapy for pneumonia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 2: CD006338.
33. Hemila H., Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 8: CD005532.
34. Chavez M.A., Shams N., Ellington L.E. et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2014, 15: 50.
35. Hu Q.J., Shen Y.C., Jia L.Q. et al. Diagnostic performance of lung ultrasound in the diagnosis of pneumonia a bivariate meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014; 7 (1): 115–121.

Поступила 28.04.15

УДК 616.24-002

Received April 28, 2015

UDC 616.24-002

Информация об авторе

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

Author information

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of the Russian Science Academy, Director of Federal 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

Согласованные рекомендации по применению антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы

А.Г.Чучалин, С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов, В.В.Архипов, А.С.Белевский, Н.М.Ненашева
от лица Российского респираторного общества

Резюме

В Согласованных рекомендациях рассматриваются клиническая значимость и доказательная база тиотропия применительно к каждому из показаний для назначения тиотропия Респимат при бронхиальной астме (БА). Экспертный совет был сформирован из специалистов — пульмонологов и аллергологов в соответствии с их научным авторитетом в данной области. Доказательная база и проект Рекомендаций были подготовлены инициативной группой. Каждый пункт заключения обсуждался на Экспертном совете и принимался большинством голосов при открытом голосовании. После проведения Экспертного совета инициативной группой проведено редактирование проекта заключения в соответствии с полученными замечаниями и предложениями. Окончательный проект заключения был согласован со всеми членами Экспертного совета. Добавление к терапии тиотропия Респимат рекомендуется в следующих случаях: 1) при тяжелой и среднетяжелой БА, если не достигается полный контроль над заболеванием при терапии ступеней 3–5 (согласно *Global Initiative for Asthma* — GINA) (ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) + β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА), в т. ч. в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами, или монотерапия иГКС в высоких дозах); 2) при сочетании БА и ХОБЛ; 3) в качестве альтернативы ДДБА, когда имеются противопоказания к назначению, нежелательные эффекты или индивидуальная непереносимость ДДБА; 4) в качестве дополнительных показаний к назначению тиотропия Респимат пациентам с БА можно рассматривать: курение, положительный бронходилатационный тест с β_2 -агонистом короткого действия, преобладание ночных симптомов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, обострения, фенотипы, антихолинергические препараты длительного действия, тиотропий, ингаляционные глюкокортикостероиды, уровни доказательности, Согласованные рекомендации.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-143-150

Consensus report: indications for use of long-acting antimuscarinic tiotropium in the treatment of bronchial asthma

A.G.Chuchalin, S.N.Avdeev, Z.R.Aisanov, V.V.Arkipov, A.S.Belevskii, N.M.Nenasheva
on behalf of Russian Respiratory Society

Summary

Relevant indications for tiotropium Respimat in adult patients with bronchial asthma (BA) were reviewed. This consensus represents a collaborative effort of members of the Executive Group of Russian Respiratory Society. The Group consisted of clinicians, pharmacologists and researchers with recognized expertise in therapeutic field. The draft of the recommendations was prepared by initiative group. Each point of the recommendation was discussed during Executive group meeting and was accepted by vote of majority members. Final version of the consensus statement was approved by each member of Executive group. As concluded, tiotropium Respimat could be recommended for adult patients with bronchial asthma as: 1) add-on therapy in patients with severe and moderate severe non-controlled BA on GINA step 3–5 (ICS and LABA, including oral steroids or other controllers, or high doses ICS monotherapy); 2) add-on therapy in patients with asthma-COPD overlap syndrome (ACOS); 3) add-on therapy to ICS in case of side effects, contraindications for use or individual intolerance of LABA; 4) additional indications to consider use of tiotropium Respimat may include: smoking, positive SABA reversibility test, predominant nocturnal asthma symptoms.

Key words: bronchial asthma, treatment, exacerbations, phenotypes, long-acting anticholinergic, tiotropium, inhaled corticosteroids, levels of evidence, consensus report.

Процесс формирования Согласованных рекомендаций

Экспертный совет* был сформирован из специалистов — пульмонологов и аллергологов в соответствии с их научным авторитетом в данной области. Доказательная база и проект Рекомендаций были подготовлены инициативной группой в составе: С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов, В.В.Архипов, А.С.Белевский, Н.М.Ненашева. Каждый пункт заключения обсуждался на Экспертном совете и принимался простым большинством голосов при открытом голосовании. Затем в соответствии с полученными замечаниями и предложениями инициативной группой был отре-

дактирован проект заключения, окончательный вариант которого был согласован со всеми членами Экспертного совета.

Оценка значимости различных показаний для назначения тиотропия Респимат

При оценке значимости различных показаний для назначения тиотропия Респимат в случае бронхиальной астмы (БА) рассматривались клиническая значимость и доказательная база использования

* Состав Экспертного совета: С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов, В.В.Архипов, А.С.Белевский, А.В.Емельянов, К.А.Зыков, Н.П.Княжеская, Н.Г.Колосова, О.М.Курбачева, И.В.Лещенко, Н.М.Ненашева, С.И.Овчаренко, А.И.Синопальников, О.Н.Титова, Б.А.Черняк, А.Г.Чучалин.

Таблица 1
Уровни доказательности рекомендаций
Table 1

Description of levels of evidence used in this statement

Уровень доказательности	Источник данных	Описание
A	РКИ и метаанализы. Большой объем данных	Доказательства основаны на конечных точках качественных РКИ или метаанализов, в которых продемонстрированы устойчивые результаты в целевой популяции (к которой относится рекомендация). Достаточное число исследований с участием большого числа пациентов
B	РКИ. Ограниченный объем данных	Доказательства основаны на конечных точках РКИ. Небольшое число исследований с участием ограниченного числа пациентов или результаты не вполне устойчивы
C	РКИ, данные субанализа или экстраполяции. Нерандомизированные или наблюдательные исследования	Доказательства основаны на результатах РКИ (анализ в подгруппах, ретроспективный (post hoc) анализ или экстраполяция результатов на целевую популяцию) или на результатах нерандомизированных или наблюдательных исследований
D	Согласованное мнение экспертов	Основано на клинических данных, не удовлетворяющих критериям других категорий

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

тиотропия применительно к каждому из показаний (факторов). Для оценки силы рекомендаций использовались уровни доказательности (табл. 1).

Все рекомендации относятся к пациентам, у которых сохраняются симптомы БА, несмотря на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) – показание к назначению тиотропия Респимат при БА согласно утвержденной в Российской Федерации инструкции по медицинскому применению (тиотропий Респимат показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с БА с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема по крайней мере иГКС; для уменьшения симптомов БА, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений).

Тяжесть БА (ступень терапии)

Клиническое значение фактора. ИГКС и комбинации иГКС с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) являются основными препаратами длительной контролирующей терапии БА. У большей части пациентов с персистирующими симптомами контроль над

БА может быть достигнут при приеме средних доз иГКС или иГКС / ДДБА при условии хорошей приверженности лечению и правильной техники ингаляции, однако даже в условиях РКИ у существенной части больных при применении традиционной фармакотерапии (иГКС, ДДБА, антилейкотриеновые препараты в различных сочетаниях) оптимальный уровень контроля не достигается.

Пациенты с тяжелой БА, хотя и составляют $\approx 20\%$ числа всех больных БА, обращающихся к врачам в РФ [1], являются наиболее трудными для терапии. Эти пациенты, как правило, рефрактерны к традиционной терапии, у них отмечается высокая частота обострений, незапланированных визитов к врачу, обращений за неотложной медицинской помощью и госпитализаций. Именно тяжелая БА поглощает $\approx 50\%$ всех экономических затрат, обусловленных заболеванием в целом [2].

Доказательная база тиотропия. В исследовательскую программу применения тиотропия Респимат включены пациенты разного возраста (в т. ч. дети и подростки) и различных степеней тяжести БА. В настоящее время в России тиотропий зарегистрирован

Таблица 2
Основные исследования по применению тиотропия Респимат у пациентов с БА
Table 2

Main clinical trials on tiotropium Respimat in bronchial asthma

Исследование	Число пациентов, n	Возрастная группа	Длительность наблюдения, нед.	Степень тяжести БА
Fardon T., 2007 [4]	25	Взрослые	4	Тяжелая
Peters S.P., 2010 (TALC) [5]	210	Взрослые	14	Средняя
Bateman E.D., 2011 [6]	388	Взрослые	16	Средняя
Kerstjens H.A., 2011 [7]	104	Взрослые	8	Тяжелая
Kerstjens H.A., 2012 [8] (PrimoTinA; 2 исследования)	912	Взрослые	48	Тяжелая
BI 205.464 (CadenTinA) [9]	171	Взрослые	52	Средняя
BI 205.420 [9]	94	Взрослые	4	Средняя
Vogelberg C., 2014 [10]	105	Подростки	4	Средняя
Beeh K.-M., 2014 [11]	149	Взрослые	4	Средняя
BI 205.442 (GraziaTinA) [9]	465	Взрослые	12	Легкая персистирующая
BI 205.418, BI 205.419 (MezzoTinA; 2 исследования) [9]	2 100	Взрослые	24	Средняя
205.444 (RuboTinA) [9]	398	Подростки	48	Средняя

для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и БА старше 18 лет.

В систематическом обзоре и метаанализе [3] было идентифицировано 13 РКИ по применению тиотропия у больных БА ($n > 5\ 100$) взрослых и подростков (табл. 2).

Эффективность добавления к терапии тиотропия Респимат у взрослых при отсутствии контроля над БА, несмотря на лечение, включающее иГКС / ДДБА, изучалась в 3 РКИ [7, 8, 12], в т. ч. в 2 "зеркальных" в составе многоцентрового международного исследования *PrimoTina* [8], в которое были включены пациенты с неконтролируемой БА на фоне терапии иГКС (доза, эквивалентная ≥ 800 мкг в сутки будесонида) и ДДБА. Помимо обязательной терапии высокими дозами иГКС с ДДБА, 16,7 % больных дополнительно получали теofilлин, 22,3 % — антилейкотриеновые препараты, 3,9 % — омализумаб, 5 % — пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе ≤ 5 мг в сутки. Таким образом, у пациентов исходно проводилось лечение, соответствующее ступеням 4 или 5 по *Global Initiative for Asthma* (GINA) [13]. Пр продемонстрирован достоверный положительный эффект тиотропия в отношении всех первичных конечных точек исследования: прирост через 24 нед. терапии объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁); пикового ОФВ₁ (постбронходилатационный показатель, максимальный за 3 ч измерений после ингаляции исследуемых препаратов) и минимального ОФВ₁ (предбронходилатационный, измеренный в интервале между 23 ч 15 мин и 23 ч 45 мин после предыдущего приема исследуемых препаратов), а также времени до 1-го тяжелого обострения БА (снижение риска на 21 %; $p = 0,03$). Кроме этого, при добавлении тиотропия к терапии отмечено достоверное снижение риска ухудшения БА (на 31 %; $p = 0,0001$).

Эффективность добавления тиотропия Респимат к терапии иГКС у пациентов с отсутствием контроля над БА (взрослые и подростки старше 12 лет) изучалась в 10 РКИ, в которые были включены больные БА средней тяжести, получавшие средние (7 РКИ) или средние / высокие дозы иГКС (2 РКИ), и легкой БА при терапии низкими дозами иГКС (1 РКИ) [3]. При добавлении к иГКС тиотропия Респимат увеличилась пиковая скорость выдоха (ПСВ) утром и вечером (в среднем на 22 и 24 л / мин по сравнению с исходным значением соответственно; $p < 0,00001$), пиковый и минимальный ОФВ₁ (в среднем — на 150 и 140 мл соответственно; $p < 0,00001$), улучшились качество жизни (по опроснику *Asthma Quality of Life Questionnaire* — AQLQ) и контроль над БА (по опроснику *Asthma Control Questionnaire* — ACQ-7) по сравнению с монотерапией иГКС [2]. Уменьшилась также доля больных, перенесших обострение БА (10,5 %) по сравнению с монотерапией иГКС (13,3 %) [3].

В метаанализе 13 РКИ ($n = 5\ 121$) продемонстрирован высокий профиль безопасности применения тиотропия у взрослых и подростков с БА [3]. Частота и спектр нежелательных явлений не отличались

в группе больных, получавших тиотропий, по сравнению с плацебо.

Заключение экспертов. Эффективность и безопасность добавления тиотропия Респимат к терапии БА на ступенях 3–5 (GINA) доказана в нескольких РКИ у большой выборки больных. Отсутствие достижения контроля над БА при проведении рекомендуемой терапии ступеней 3–5 (иГКС + ДДБА, в т. ч. в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами или монотерапия иГКС в высоких дозах) служит показанием к назначению тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации — А; результаты РКИ и метаанализа).

Фенотипы БА

Клиническое значение фактора. БА — гетерогенное заболевание с точки зрения фенотипов и эндотипов заболевания. Атопическая, неатопическая, аспириновая БА, сочетание БА + ХОБЛ, БА с поздним дебютом и БА у больных с ожирением и другие ее фенотипы могут быть идентифицированы в обычной клинической практике согласно GINA (2014) [13].

Доказательная база тиотропия. Клинические исследования эффективности тиотропия у пациентов с определенными фенотипами БА не проводились, однако при дополнительном анализе результатов исследований TALC [5] и *PrimoTina* [8] показано, что такие факторы, как пол и возраст пациента, наличие или отсутствие атопии, уровень иммуноглобулина (Ig) Е в плазме, содержание эозинофилов в индуцированной мокроте, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, длительность БА и индекс массы тела не влияли на эффективность терапии тиотропием: тиотропий был одинаково эффективен как при высоком, так и при низком уровнях IgЕ в плазме, а также при наличии или отсутствии других признаков атопии. При незозинофильной БА проявляется не меньшая, а, возможно, даже большая эффективность тиотропия, что было показано в небольшом пилотном исследовании [14]. Фенотип сочетания БА и ХОБЛ подробно рассмотрен ниже. В исследование *PrimoTina* [8] были включены больные в возрасте 18–75 лет (средний возраст — 53,0 года). При анализе в подгруппах положительный эффект тиотропия в отношении пикового ОФВ₁ не зависел от возраста.

Заключение экспертов. Установлено, что фенотипические характеристики (пол, индекс массы тела, наличие или отсутствие атопии, непереносимость ацетилсалициловой кислоты, возраст дебюта БА), а также возраст пациента существенно не влияют на назначение тиотропия пациентам с БА, т. к. показана одинаковая эффективность тиотропия у лиц с перечисленными фенотипами БА (уровень доказательности рекомендации — D; мнение экспертов).

Сочетание БА и ХОБЛ

Клиническое значение фактора. Стратегии лечения БА и ХОБЛ существенно различаются. В современных рекомендациях подтверждается необходимость

постановки точного диагноза с назначением соответствующего лечения [13, 15]. Несмотря на различия этиологии, патофизиологии и клинической картины БА и ХОБЛ, согласно разным оценкам, у 15–20 % больных устанавливаются оба диагноза [16, 17]. Согласно совместным рекомендациям экспертов GINA и GOLD, сочетание БА и ХОБЛ диагностируется у больных с фиксированной бронхиальной обструкцией (ФБО) при одновременном наличии нескольких признаков, характерных для БА, и нескольких — для ХОБЛ [17].

Доказательная база тиотропия. Тиотропий обладает большой доказательной базой в отношении эффективности и безопасности терапии ХОБЛ, поэтому может быть препаратом выбора в качестве дополнения к иГКС или иГКС / ДДБА у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ [18]. В международном многоцентровом плацебо-контролируемом РКИ ($n = 472$) оценивались эффективность и безопасность добавления тиотропия (порошковый ингалятор, 18 мкг в сутки) к исходной терапии у больных с сочетанием БА и ХОБЛ [19]. Исходная терапия иГКС проводилась у 100 % больных, ДДБА — у 72 %, теофиллин — у 18 %. При терапии тиотропием в течение 12 нед. значительно улучшились функциональные показатели (ОФВ₁, ПСВ, форсированная жизненная емкость легких — ФЖЕЛ), снизилась потребность в приеме сальбутамола, а также уменьшилась частота обострений ХОБЛ.

При последующем дополнительном анализе данных исследования показано, что у больных с сочетанием БА и ХОБЛ ответ на терапию тиотропием не зависит от возраста (моложе или старше 60 лет), суточной вариабельности ПСВ (± 10 %) или результатов бронходилатационного теста (БДТ) (прирост ОФВ₁ ± 12 %) [20].

По данным РКИ [21], при терапии тиотропием у лиц с сочетанием тяжелой БА и эмфиземы легких намного улучшались функциональные показатели (ОФВ₁, ФЖЕЛ, емкость вдоха и ПСВ), снижалась потребность в короткодействующих бронхолитических препаратах и увеличивалось число бессимптомных дней по сравнению с больными БА без эмфиземы.

Заключение экспертов. У пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ при терапии тиотропием уменьшаются клинические проявления и частота обострений, а также улучшаются функциональные показатели. Сочетание БА и ХОБЛ служит показанием к назначению тиотропия Респимат у пациентов, получающих, по крайней мере, иГКС (уровень доказательности рекомендации — В; результаты РКИ).

Ночные симптомы

Клиническое значение фактора. Ночная БА — показание для назначения антихолинергических препаратов, т. к. во время сна происходит повышение тонуса парасимпатической нервной системы, медиатором которой является ацетилхолин [22].

Доказательная база тиотропия. В случае назначения перед сном антихолинергических препаратов корот-

кого действия (ипратропия и окситропия) значительно улучшается функция дыхания в течение ночи, что препятствует утреннему снижению функциональных показателей [22–24]. Как и ипратропий, тиотропий может оказаться эффективным у пациентов с ночной БА. По данным РКИ, у пациентов с ХОБЛ при терапии тиотропием независимо от времени назначения (утром или вечером) повышается насыщение крови кислородом в ночное время на 2,5–3,1 %, но качество сна при этом не изменяется [25].

Заключение экспертов. У пациентов с ночной БА при терапии тиотропием улучшаются функциональные показатели и параметры газообмена в ночное время. Преобладание ночных симптомов может служить дополнительным показанием к назначению тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации — D; мнение экспертов).

Обострения

Клиническое значение фактора. БА — заболевание, характеризующееся вариабельным течением и риском обострений. После купирования обострения в каждом случае требуются пересмотр базисной противовоспалительной терапии и анализ причин обострения. Предотвращение обострений БА наряду с предотвращением формирования ФБО и развития нежелательных эффектов лекарств (GINA, 2014) является необходимым компонентом общего контроля над БА [13].

Доказательная база тиотропия. В метаанализе [3] были проанализированы результаты 10 РКИ, в которые были включены подростки и взрослые с персистирующей среднетяжелой и легкой БА, где изучалась эффективность добавления тиотропия к иГКС. Было показано значительное снижение числа обострений среди больных, получавших иГКС и тиотропий, по сравнению с монотерапией иГКС (10,5 % vs 13,3 %). Еще более значимое влияние на частоту обострений было выявлено в 3 РКИ, в которых изучалась эффективность добавления тиотропия к иГКС и ДДБА у больных тяжелой неконтролируемой БА. При тройной терапии (тиотропий + иГКС + ДДБА) показано существенное уменьшение доли больных минимум с 1 обострением, при котором потребовалось применение системных ГКС, и снижение общей частоты обострений на 30 % по сравнению с комбинацией иГКС + ДДБА (18,2 % vs 24,0 %) [3].

Заключение экспертов. Наличие частых (≥ 2 в год) и / или тяжелых обострений БА (минимум 1 обострение в течение 1 года, потребовавшее назначения системных ГКС или госпитализации) служит показанием для назначения тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации — А; результаты РКИ и метаанализа).

Фиксированная бронхиальная обструкция

Клиническое значение фактора. Изолированное снижение ОФВ₁ (< 80 %_{долж.}) может отмечаться не только при обструктивной патологии, но и при рестриктивных заболеваниях легких. Поэтому снижение

постбронходилатационного ОФВ₁ еще не говорит о ФБО. В связи с этим в качестве критерия ФБО обычно используется постбронходилатационное отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 % [26]. Физиологический смысл этого критерия заключается в регистрации неспособности бронходилататора повысить бронхиальную проводимость, что в большей степени отражается на ОФВ₁, чем на изменении ФЖЕЛ. Именно поэтому данный критерий ФБО используется в качестве диагностического при любой степени тяжести ХОБЛ.

ФБО может встречаться не только при ХОБЛ, но и при БА. ФБО, являясь одним из критериев недостаточного контроля над БА, может приводить к гиперинфляции легких.

Доказательная база тиотропия. В исследование *PrimoTina* [8] были включены пациенты с ФБО (ОФВ₁ ≤ 80 %_{долж.} после бронходилатации; ФЖЕЛ ≤ 70 %_{долж.}; постбронходилатационное отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ — в среднем 66,7 %). В результате добавления тиотропия к исходной терапии у этих пациентов был достигнут достоверный прирост пикового (постбронходилатационного) ОФВ₁ и минимального (предбронходилатационного) ОФВ₁ по сравнению с группой получавших плацебо в дополнение к исходной терапии.

Заключение экспертов. При использовании тиотропия Респимат улучшается бронхиальная проводимость у пациентов с ФБО. Наличие у пациента с БА признаков ФБО (ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 %) служит показанием к назначению тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации — В; результаты РКИ).

Обратимость обструкции

Клиническое значение фактора. БДТ используется для документирования степени обратимости обструкции дыхательных путей. Общепринятым критерием обратимости является прирост ОФВ₁ на ≥ 12 % и 200 мл от исходного через 10–30 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола. Достижение положительного бронходилатационного ответа более вероятно при БА, однако во многих крупных РКИ показано, что положительный БДТ может наблюдаться и у больных ХОБЛ. Обратимость обструкции может проявляться или исчезать при повторном проведении БДТ у одних и тех же больных. Несмотря на это, принято считать, что положительный БДТ означает большую вовлеченность в формирование бронхиальной обструкции тех механизмов, которые поддаются воздействию бронходилататоров.

Доказательная база тиотропия. В исследовании TALC [5] одним из критериев включения являлась обратимость обструкции. Исходно средние показатели обратимости обструкции после ингаляции 400 мкг сальбутамола и 80 мкг ипратропия были примерно одинаковы (14,9 ± 9,8 % и 12,4 ± 9,5 %). В этом РКИ было продемонстрировано, что добавление к иГКС тиотропия обладает достоверным преимуществом перед добавлением к иГКС салметерола

или удвоением дозы иГКС по влиянию на минимальный (предбронходилатационный) ОФВ₁, а также перед удвоением дозы иГКС по влиянию на утреннюю и вечернюю ПСВ. При ретроспективном анализе данных исследования TALC оказалось, что положительный БДТ с β₂-агонистом короткого действия (КДБА) служит предиктором ответа на терапию тиотропием (но не позволяет прогнозировать ответ на добавление к терапии ДДБА) [27].

Заключение экспертов. Положительный БДТ с КДБА у пациентов с неконтролируемой БА следует рассматривать как дополнительный аргумент в пользу назначения тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации — С; результаты РКИ).

Легочная гиперинфляция

Клиническое значение фактора. У ряда больных БА при бронхиальной обструкции развиваются воздушные ловушки (неполное опорожнение альвеол во время выдоха) и легочная гиперинфляция (увеличение легочных объемов — например, остаточного объема — ООЛ и функциональной остаточной емкости — ФОЕ) [28]. Развитие воздушных ловушек у пациентов с БА является предиктором тяжести БА и частоты развития обострений, в т. ч. тяжелых, когда требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии и проведения респираторной поддержки [29].

Доказательная база тиотропия. По данным многочисленных исследований, у пациентов с ХОБЛ при использовании тиотропия значительно уменьшается легочная гиперинфляция [30, 31]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что при использовании тиотропия уменьшается выраженность легочной гиперинфляции и у больных БА. В нескольких исследованиях на фоне терапии тиотропием при БА показан значительный прирост ФЖЕЛ (что косвенно отражает уменьшение ООЛ) [4, 8, 11]. Продemonстрировано, что при терапии тиотропием у больных тяжелой БА с ФБО (ОФВ₁ < 50 %_{долж.}) и легочной гиперинфляцией достоверно снижаются ООЛ и внутригрудной объем [32].

Заключение экспертов. Наличие признаков легочной гиперинфляции (увеличение ООЛ или ФОЕ) служит показанием к назначению тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации — В; результаты РКИ).

Курение

Клиническое значение фактора. Распространенность курения среди пациентов с БА не отличается от популяции в целом. В России курят ≈ 35 % больных БА. Курение является главным фактором риска ХОБЛ. У курящих отягощается течение БА, затрудняется достижение контроля над заболеванием; отмечается ускоренное формирование ФБО, снижается ответ на терапию иГКС вследствие изменения характера воспаления в сторону преобладания нейтрофилов, блокады деацетилазы гистонов-2 и повреждения малых дыхательных путей.

Доказательная база тиотропия. Тиотропий обладает обширной доказательной базой в лечении больных ХОБЛ. Тиотропий оказывает количественно большее влияние на показатели спирометрии у курящих больных ХОБЛ, чем у бывших курильщиков [33]. В случае БА ипратропий также оказался более эффективным именно у курящих пациентов [34].

Чтобы исключить наличие ХОБЛ, в исследование *PrimoTina* [8] были включены только некурящие пациенты с БА (в т. ч. бывшие курильщики со стажем курения ≤ 10 пачко-лет, не курящие на протяжении последнего года). При анализе в подгруппах положительный эффект тиотропия в отношении пикового ОФВ₁ был несколько выше у бывших курильщиков (в 1-м исследовании недостоверно; *p* = 0,14; во 2-м – достоверно; *p* = 0,047).

Исследование применения тиотропия у курящих больных БА не проводилось, однако, учитывая эффективность тиотропия у курильщиков с ХОБЛ и с сочетанием БА и ХОБЛ (в исследование [19] включались только курильщики; стаж курения – 34 пачко-года), есть основания прогнозировать положительный эффект препарата и у курящих пациентов с БА.

Заключение экспертов. Курение у пациента с БА (в т. ч. в анамнезе) является предиктором лучшего ответа на терапию тиотропием и может служить дополнительным показанием для назначения тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации – С; результаты РКИ).

Ограничения по применению ДДБА

Клиническое значение фактора. Все иГКС обладают дозозависимым эффектом, однако с повышением доз увеличивается и частота нежелательных эффектов, как локальных, так и системных, поэтому стратегия присоединения к иГКС препаратов другого

класса является предпочтительной по сравнению с применением высоких доз иГКС. В настоящее время чаще всего к иГКС добавляют ДДБА. ДДБА являются высокоселективными препаратами, и их активность в основном связана со стимуляцией β₂-рецепторов бронхов. Однако высокие дозы и полиморфизм β₂-рецепторов, встречающийся у 18 % больных БА [35], могут вызвать нежелательные эффекты со стороны других органов и систем (тахикардия, аритмия, тремор, головная боль, гипокалиемия, гипергликемия), особенно у больных с рядом сопутствующих заболеваний. Существуют относительные противопоказания к применению ДДБА: нарушения сердечного ритма и проводимости, тяжелые формы ИБС и сердечной недостаточности, гипертрофическая кардиомиопатия, декомпенсированный сахарный диабет, тиреотоксикоз. У некоторых больных БА может отмечаться индивидуальная непереносимость ДДБА.

Доказательная база тиотропия. В исследовании TALC [5] показано, что тиотропий при добавлении к иГКС у больных БА не уступает по своей эффективности салметеролу, и более эффективен, чем удвоение дозы иГКС.

В 2 РКИ изучалась эффективность тиотропия у пациентов с полиморфизмом гена β₂-адренорецептора (ADRB2). Показано, что ответ на тиотропий ассоциирован с наличием Arg16Gly-полиморфизма гена β₂-адренорецептора и наличие этого полиморфизма может быть предиктором ответа на тиотропий [36]. В РКИ [6] была проверена гипотеза, что тиотропий может быть альтернативой ДДБА у больных с не контролируемой иГКС персистирующей БА, имеющих гомозиготный генотип Arg16Arg. Промонстрировано, что при воздействии тиотропия по сравнению с плацебо существенно улучшалась функция легких, при этом эффективность и безопасность салметерола и тиотропия были равнозначны.

Таблица 3
Значимость факторов для назначения тиотропия Респимат при БА
Table 3
Evidence of different indications for tiotropium Respi^{mat} in adult patients with bronchial asthma

Фактор	Рекомендации экспертов	Уровень доказательности
Отсутствие контроля над БА при терапии ступени 3–5 (GINA)	Недостигнутый контроль над БА у пациента, получающего терапию ступеней 3–5 (иГКС + ДДБА, в т. ч. в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами, или монотерапия иГКС в высоких дозах), служит показанием к назначению тиотропия Респимат	А, результаты РКИ и метаанализа
Обострения БА	Наличие частых (≥ 2 в год) и / или тяжелых обострений БА (минимум 1 обострение в течение 1 года, при котором потребовались назначение системных ГКС или госпитализация) служит показанием к назначению тиотропия Респимат	А, результаты РКИ и метаанализа
Сочетание БА и ХОБЛ	Служит показанием к назначению тиотропия Респимат	В, результаты РКИ
ФБО и легочная гиперинфляция	Наличие у пациента с БА признаков ФБО (ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 70 %) и / или легочной гиперинфляции (увеличение ООЛ или функциональной ОЕЛ) служит показанием к назначению тиотропия Респимат	В, результаты РКИ
Ограничения по применению ДДБА	Наличие у пациента с БА, получающего терапию иГКС, ограничений по применению ДДБА (нежелательных эффектов, противопоказаний или индивидуальной непереносимости β ₂ -агонистов), служит показанием к назначению тиотропия Респимат в качестве альтернативы ДДБА	В, результаты РКИ
Курение	Курение у пациента с БА (в т. ч. в анамнезе) является предиктором лучшего ответа на терапию тиотропием и может служить дополнительным показанием к назначению тиотропия Респимат	С, результаты РКИ
Обратимость обструкции	Положительный БДТ с КДБА у пациентов с неконтролируемой БА, получающих высокие дозы иГКС, рассматривается как дополнительный аргумент в пользу назначения тиотропия Респимат	С, результаты РКИ
Ночные симптомы	Преобладание ночных симптомов у пациента с БА может служить дополнительным показанием к назначению тиотропия Респимат	Д, мнение экспертов

Заключение экспертов. Добавление тиотропия к иГКС не уступает по эффективности и безопасности комбинации иГКС с ДДБА. Наличие у больного БА, получающего терапию иГКС, ограничений по применению ДДБА (нежелательных эффектов, противопоказаний или индивидуальной непереносимости β_2 -агонистов) служит показанием для назначения тиотропия Респимат (уровень доказательности рекомендации — В; результаты РКИ).

Рекомендации экспертов относительно назначения тиотропия Респимат при БА и соответствующие им уровни доказательности суммированы в табл. 3.

Заключение Экспертного совета

1. Добавление тиотропия Респимат к терапии рекомендуется пациентам с тяжелой и среднетяжелой БА, у которых не достигается полный контроль над заболеванием при терапии ступеней 3–5 (GINA) (иГКС + ДДБА, в т. ч. в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами, или монотерапия иГКС в высоких дозах). О недостаточном контроле свидетельствует наличие минимум 1 признака:

- сохраняющиеся симптомы**;
- частые (≥ 2 в год) и / или тяжелые обострения БА (минимум 1 обострение в течение 1 года, при котором потребовалось назначение системных ГКС или госпитализация);
- фиксированная бронхиальная обструкция (ОФВ₁ / ФЖЕЛ $< 70\%$) и / или признаки гиперинфляции легких — увеличение ООЛ или ФОЕ.

2. Добавление тиотропия Респимат к терапии рекомендуется пациентам с сочетанием БА и ХОБЛ.

3. Добавление тиотропия Респимат к терапии БА, включающей иГКС, рекомендуется в качестве альтернативы ДДБА, когда имеются противопоказания к назначению, нежелательные эффекты или индивидуальная непереносимость ДДБА.

4. В качестве дополнительных показаний к назначению тиотропия Респимат пациентам с БА рассматриваются:

- курение (в т. ч. в анамнезе);
- положительный бронходилатационный тест с КДБА;
- преобладание ночных симптомов.

Области дальнейших исследований

Для дальнейших исследований экспертами рекомендуются следующие области применения тиотропия Респимат у больных БА:

- при различных субтипах, фенотипах и эндотипах БА;
- при коморбидной патологии;
- в детском, подростковом и пожилом возрасте;
- при хронических вирусных инфекциях (ВИЧ, хронические гепатиты и т. п.).

Также рекомендуется изучение влияния тиотропия на:

- толерантность к физической нагрузке;
- поражение малых дыхательных путей;
- гиперпродукцию мокроты;
- бронхиальную гиперреактивность на фоне базисной терапии.

Литература / References

1. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011; 6: 87–93. / Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Asthma control in Russia: results of the multicenter observational study NIKA. *Pul'monologiya*. 2011; 6: 87–93 (in Russian).
2. Braman S.S. The global burden of asthma. *Chest*. 2006; 130 (Suppl. 1): 4–12.
3. Rodrigo G.J., Castro-Rodríguez J.A. What is the role of tiotropium in asthma? A systematic review with meta-analysis. *Chest*. 2015; 147 (2): 388–396. DOI: 10.1378/chest.14-1698.
4. Fardon T., Haggart K., Lee D.K., Lipworth B.J. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir. Med.* 2007; 101: 1218–1228.
5. Peters S.P., Kunselman S.J., Icitovic N. et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (18): 1715–1726.
6. Bateman E.D., Kornmann O., Schmidt P. et al. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (2): 315–322.
7. Kerstjens H.A., Disse B., Schröder-Babo W. et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (2): 308–314.
8. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (13): 1198–1207.
9. http://trials.boehringer-ingenelheim.com/trial_results/clinical_trials_overview/clinical_trial_result.c=i.i=6.html
10. Vogelberg C., Engel M., Moroni-Zentgraf P. et al. Tiotropium in asthmatic adolescents symptomatic despite inhaled corticosteroids: a randomised dose-ranging study. *Respir. Med.* 2014; 108 (9): 1268–1276.
11. Beeh K.-M., Moroni-Zentgraf P., Ablinger O. et al. Tiotropium Rеспимат in asthma: a double-blind, randomised, dose-ranging study in adult patients with moderate asthma. *Respir. Res.* 2014; 15: 61.
12. Kerstjens H.A., Disse B., Schröder-Babo W. et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (2): 308–314.
13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2014. www.ginasthma.com
14. Iwamoto H., Yokoyama A., Shiota N. et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1379–1382.

** Недостаточный контроль симптомов — наличие за последние 4 нед. минимум одного из признаков: дневные симптомы чаще 2 раз в неделю, использование бронхолитических препаратов по потребности чаще 2 раз в неделю, минимум 1 пробуждение ночью из-за БА, любые ограничения активности из-за БА (GINA, 2014).

15. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2014. www.goldcopd.com
16. de Marco R., Pesce G., Marcon A. et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS ONE*. 2013; 8 (5): e62985. DOI:10.1371/journal.pone.0062985.
17. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). <http://www.ginasthma.org>
18. Soler-Cataluña J.J., Cosío B., Izquierdo J.L. Consensus document on the overlap phenotype COPD – asthma in COPD. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (9): 331–337.
19. Magnussen H., Bugnas B., van Noord J. et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir. Med.* 2008; 102: 50–56.
20. Magnussen H., Bugnas B., van Noord J. et al. COPD and concomitant asthma: Efficacy of tiotropium in different age, PEFR variability and bronchodilator responsiveness groupings. ATS International Conference; 2008: Abs. 649.
21. Yoshida M., Nakano T., Fukuyama S. et al. Effects of tiotropium on lung function in severe asthmatics with or without emphysematous changes. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26: 159–166.
22. Catterall J.R., Rhind G.B., Whyte K.F. et al. Is nocturnal asthma caused by changes in airway cholinergic activity? *Thorax*. 1988; 43: 720–724.
23. Coe C.I., Barnes P.J. Reduction of nocturnal asthma by an inhaled anticholinergic drug. *Chest*. 1986; 90: 485–488.
24. Cox I.D., Hughes D.T., McDonnell K.A. Ipratropium bromide in patients with nocturnal asthma. *Postgrad Med. J.* 1984; 60: 526–528.
25. McNicholas W.T., Calverley P.M.A., Lee A. et al. Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 825–831.
26. Di Lorenzo G., Mansueto P., Ditta V. et al. Similarity and differences in elderly patients with fixed airflow obstruction by asthma and by chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2008; 102 (2): 232–238.
27. Peters S.P., Bleecker E.R., Kunselman S.J. et al. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (5): 1068–1074.
28. ten Brinke A., Zwinderman A.H., Sterk P.J. et al. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 744–748.
29. Busacker A., Newell J.D. Jr., Keefe T. et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest*. 2009; 135: 48–56.
30. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–840.
31. Bedard M.E., Brouillard C., Pepin V. et al. Tiotropium improves walking endurance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 265–271.
32. Feschenko Y., Yashyna L., Gorovenko N. et al. Influence of combined antiasthmatic basic therapy on hyperinflation in patients with severe bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (Suppl.): 553–554.
33. Miota J., Barbara C., Cardoso J. et al. Tiotropium improves FEV₁ in patients with COPD irrespective of smoking status. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (1): 146–151.
34. Ahmad Z., Singh S.K. Relative and additional bronchodilator response of salbutamol and ipratropium in smoker and nonsmoker asthmatics. *J. Asthma*. 2010; 47 (3): 340–343.
35. Rebordosa C., Kogevinas M., Guerra S. et al. ADRB2 Gly16Arg polymorphism, asthma control and lung function decline. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (5): 1029–1035.
36. Park H.W., Yang M.S., Park C.S. et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy*. 2009; 64: 778–783.

Поступила 27.05.15

УДК 616.248-085.234(072)

Received May 27, 2015

UDC 616.248-085.234(072)

Информация об авторах

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

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

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор, зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Архипов Владимир Владимирович – д. м. н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М.Сеченова"; тел.: (985) 190-17-00; e-mail: 1901700@gmail.com

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

Ненасьева Наталья Михайловна – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России; тел.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Author information

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of the Russian Science Academy, Director of Federal 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

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

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

Arkhipov Vladimir Vladimirovich, MD, Professor, State Institution "I.M.Sechenov First Moscow State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (985) 190-17-00; e-mail: 1901700@gmail.com

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

Nenasheva Natal'ya Mikhaylovna, MD, Professor of Chair of Clinical Allergology, State Budget Educational Institution of Additional Education "Russian Medical Postgraduate Academy", Healthcare Ministry of Russia, tel.: (499) 196-17-86; e-mail: 1444031@gmail.com

Экспрессия генов ADRB2 и CHRM3 в лейкоцитах крови у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких

А.Б. Чухловин, Н.А. Кузубова, Н.Д. Елшин, О.Н. Титова

ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России: 197089, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8

Резюме

Целью пилотного исследования явилась оценка уровней активности генов ADRB2 и CHRM3 в лейкоцитах крови у пациентов ($n = 29$) с обострениями хронической обструктивной болезни легких (II–III стадия, группа D по GOLD) на фоне 2-недельного комплексного лечения с применением антибактериальной терапии, тиотропия бромидом, формотерола и ингаляций глюкокортикостероидов (ГКС). До и после лечения определялось содержание мРНК генов адreno- и холинорецепторов (ADRB2 и CHRM3) в лейкоцитах крови больных. Средние значения экспрессии изученных генов достоверно не различались до и после лечения. Выявлены достоверные корреляции между изменениями экспрессии генов ADRB2 и CHRM3, динамикой объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и уровнями С-реактивного белка в крови после купирования обострения. По результатам работы подтверждена возможность модуляции адренорецепторов под влиянием β -агонистов и ингаляций ГКС, а также ингибирования экспрессии М-холинорецепторов при сочетанном применении ГКС и М-холинолитиков.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, комплексная терапия, лейкоциты, CHRM3, ADRB2, экспрессия генов.
DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-151-156

ADRB2 and CHRM3 gene expression in blood leukocytes of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

A.B. Chukhlovin, N.A. Kuzubova, N.D. Elshin, O.N. Titova

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

This pilot study was aimed at evaluation of ADRB2 and CHRM3 gene expression in COPD. *Methods.* We evaluated ADRB2 and CHRM3 gene expression in blood leukocytes from 29 patients with acute exacerbation of COPD (GOLD stage II to III, Group D) before and after 2-week combined therapy including antimicrobials, tiotropium bromide, formoterol and an inhaled steroid. ADRB2- and CHRM3-specific mRNA content was determined in leukocytes using real-time PCR. *Results.* Mean gene expression levels did not differ before and after treatment. However, we found a significant correlation between changes in ADRB2 and CHRM3 gene expression, change in FEV₁ and post-treatment C-reactive protein level. *Conclusion.* The results confirm a possibility to affect adrenoceptors using beta agonists and inhaled steroids and to inhibit M-cholinoreceptor expression with M3-cholinolytics and inhaled steroids.

Key words: chronic obstructive lung disease, combined therapy, leukocytes, CHRM3, ADRB2, gene expression.

В современные протоколы лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) включена комплексная курсовая терапия бронхолитическими препаратами, основанная на сочетании адrenomergических и антихолинemргических эффектов [1]. Клиническая эффективность данных препаратов при ХОБЛ сопоставима, однако β_2 -агонисты являются более быстродействующими, тогда как антихолинemргические средства характеризуются лучшей переносимостью и меньшим риском побочных эффектов. Такая комбинированная терапия связана с их взаимодополняющим лечебным действием [2]. Мускариновые рецепторы и β -адренорецепторы являются физиологическими антагонистами в регуляции тонуса гладких мышц дыхательных путей [3]. В то же время при использовании одного из этих препаратов в качестве базисной терапии изменяется не только экспрессия целевого рецептора, но и рецептора противоположной направленности.

Основные фармакологические эффекты β -адренергических препаратов связаны с их влиянием на β_2 -адренорецепторы, которые локализуются в мембранах клеток дыхательных путей. Высокое содержание рецепторов ADRB2 отмечается в гладкомышечных структурах воздухоносных путей (30–40 000 на 1 клетку), а также в клетках легочного эпителия, эндотелия и альвеолоцитов 2-го типа. Кроме того, они обнаруживаются во многих других клетках и тканях, в т. ч. в лейкоцитах (Т- и В-лимфоцитах, тучных клетках и т. п.), эндотелии и юкстагломерулярных клетках почек [4, 5]. Показано, что в популяциях лимфоцитов человека обнаруживаются адренорецепторы всех 3 основных классов (ADRB1, ADRB2 и ADRB3), причем их связывающая активность и уровни экспрессии существенно различаются в зависимости от состояния макроорганизма [5].

Холинemргические мускариновые рецепторы в легких человека выявляются в основном в гладкомы-

шечных клетках, эпителии и фибробластах легких. Кроме того, существуют многочисленные данные о наличии N- и М-холинорецепторов в Т- и В-лимфоцитах [6], т. к. выработка ацетилхолина значительно возрастает под влиянием неспецифических и специфических митогенных факторов лимфоцитов. Таким образом, холинергическая система лимфоцитов может быть важным звеном "иммунного синапса" в организме человека.

Поскольку лечебные эффекты адрено- и холинергических соединений могут быть связаны с активацией / репрессией генов ADRB2 и CHRM3, которые являются молекулярными мишенями этих препаратов, целью данной работы явилась оценка уровней активности генов ADRB2 и CHRM3 в лейкоцитах крови у пациентов с обострением ХОБЛ и выявление возможных связей с клинико-функциональными и лабораторными параметрами пациентов до и после завершения курса терапии обострения заболевания с использованием бронхолитических препаратов.

Материалы и методы

В ходе предварительных экспериментов были обследованы больные ХОБЛ (n = 29: 80 % – мужчины; возраст – 59–85 лет; медиана (Me) – 66,5 года), поступившие в Городской пульмонологический центр (СПб ГУЗ "Введенская городская клиническая больница") для лечения по поводу обострения заболевания. На момент исследования больные относились к группе D по классификации GOLD (2014).

В базовую терапию были включены тиотропия бромид (Спирива) 18 мкг 1 раз в сутки, а также Формотерол + Будесонид (Форадил Комби) 400 мкг / 12 мг 2 раза в сутки. В период обострения заболевания проводилась комбинированная терапия глюкокортикостероидами (ГКС), адрено- и холинергическими препаратами по следующей схеме: Беродуал (через небулайзер) – 1 мл 2 раза в сутки; тиотропия бромид (Спирива) – 18 мкг 1 раз в сутки; Формотерол + Будесонид (Форадил Комби) –

400 мкг / 12 мг 2 раза в сутки, а также парентеральная терапия антибактериальными препаратами. При поступлении и по завершении лечения проводилось спирометрическое обследование на аппарате "Мастер-Скрин" (E.Jaeger, Германия). Отклонение спирометрических параметров оценивалось по градации [7].

Содержание лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов, а также сывороточные маркеры системного воспаления (С-реактивный белок – СРБ и т. п.) определялись по стандартным методикам в лаборатории СПб ГУЗ "Введенская городская клиническая больница".

Проводилась количественная оценка экспрессии генов ADRB2 и CHRM3 в лейкоцитах крови; мРНК выделялись из периферической крови методом селективной сорбции с помощью набора GeneJET RNA Purification Kit (Thermo Scientific, США), затем путем обратной транскрипции получали суммарные кДНК. Для синтеза кДНК использовался набор RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, США). Ген-специфическая амплификация этих мРНК осуществлялась в количественном варианте (полимеразная цепная реакция – ПЦР в реальном времени) при помощи прибора ICycler IQ5 (Bio-Rad, США) с применением флуоресцентных Taqman-зондов (см. таблицу). Для выполнения ПЦР использовалась ПЦР-смесь со стандартным набором реагентов "ПЦР-комплект" фирмы "Синтол" (Россия), в которую добавлялись указанные праймеры и флуоресцентные зонды. ПЦР проводилась по стандартной программе с 2-шаговым циклом (40 повторов), с денатурацией при 95° в течение 15 с, отжигом праймеров и элонгацией при 60° в течение 40 с.

Уровни экспрессии генов оценивались как соотношение значений порогового цикла (Ct) для целевых генов (ADRB2 и CHRM) и референс-гена GAPDH. Основным показателем при оценке результатов исследования было соотношение активности целевых генов (Ag) для ADRB2 и CHRM, определяемое по формуле:

Ag = 1 / Ct целевого гена / Ct референс-гена.

Таблица
Олигонуклеотиды, использованные в данном исследовании (условия ПЦР указаны в тексте)
Table
Oligonucleotides used in this study (PCR technique is described in the text)

Название генов	Последовательность олигонуклеотидов	Источник
ADRB2		S.Moniotte, 2001 [8]
Смысловой	5'-CCGAAAGTTCCTGACGTCA-3'	
Антисмысловой	5'-CAGCCCGTGCTCTGAAGAA-3'	
Taqman-зонд	5'-FAM-TGCACATAACGGGCAGAACGCACT-BHQ1-3'	
CHRM3		Оригинал GenBank: X15266.1
Смысловой	5'-TCTACTCCATCGTGCTCAA-3'	
Антисмысловой	5'-TCTCCAAGTCCACCATCC-3'	
Taqman-зонд	5'-FAM-CGGGTACAGCACCATCCTCAACT-BHQ1-3'	
GAPDH		N.Patel, 2013 [9]
Смысловой	5'-AACCTGCCAAGTATGATGACATC-3'	
Антисмысловой	5'-GTAGCCCGAGGATGCCCTTGA-3'	
Taqman-зонд	5'-FAM-CTCCGACGCCTGCTTACCACCTTCT-BHQ1-3'	

Этот показатель использовался для реальной оценки повышения или понижения уровней специфического гена в индивидуальных образцах мРНК из лейкоцитов крови. Полученные ряды экспериментальных значений обрабатывались с применением корреляционного анализа (критерий Спирмена) и параметрической статистики (критерий Стьюдента) с помощью пакета программ *Statistica 6.0*.

Результаты и обсуждение

Средние значения экспрессионной активности целевых генов не различались достоверно в периоде до и после проведения бронхолитической терапии. Показатель ($M \pm m$) для ADRB2 составил $0,77 \pm 0,02$ и $0,78 \pm 0,03$; $0,77 \pm 0,02$ и $0,79 \pm 0,03$ – для CHRM3.

При сопоставлении результатов оценки количественной ПЦР исследованных генов обращает на себя внимание высокодостоверная корреляция между уровнями экспрессии изученных генов, в особенности между активностью генов ADRB2 и CHRM3 ($n = 52$; $r = 0,901$; $p < 10^{-20}$). Это свидетельствует об однонаправленной регуляции активности этих генов в лейкоцитах больных ХОБЛ. Аналогичная корреляция ($r = 0,89$; $p = 10^{-10}$) показана для соотношений до / после курса терапии обострения ХОБЛ.

Проводился корреляционный анализ полученных результатов в связи с клиническими и лабораторными показателями при значительной вариабельности индивидуальных результатов оценки генной активности. Так, при сопоставлении клинических и лабораторных параметров обнаружены взаимосвязи между уровнями экспрессии ADRB2 и изменениями содержания СРБ в сыворотке крови (рис. 1).

По предварительным результатам указывается на зависимость между понижением уровней экспрессии гена М-холинорецептора (CHRM3) и увеличе-

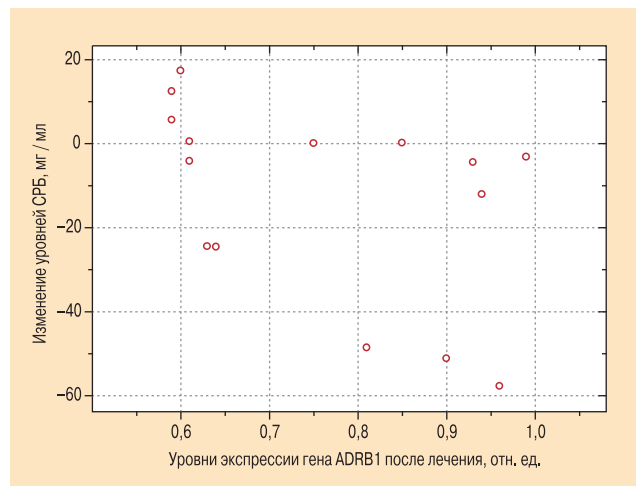


Рис. 1. Зависимость между изменениями уровней СРБ и величинами экспрессии мРНК ADRB2 после курса комплексной терапии адreno- и холинергическими препаратами ($n = 16$; $r = -0,63$; $p = 0,006$ по критерию Спирмена)

Figure 1. Relations between changes in the C-reactive protein level and mRNA ADRB2 expression after treatment with adrenergic and cholinergic medications ($n = 16$; $r = -0.63$; $p = 0.006$ according to Spearman's test)

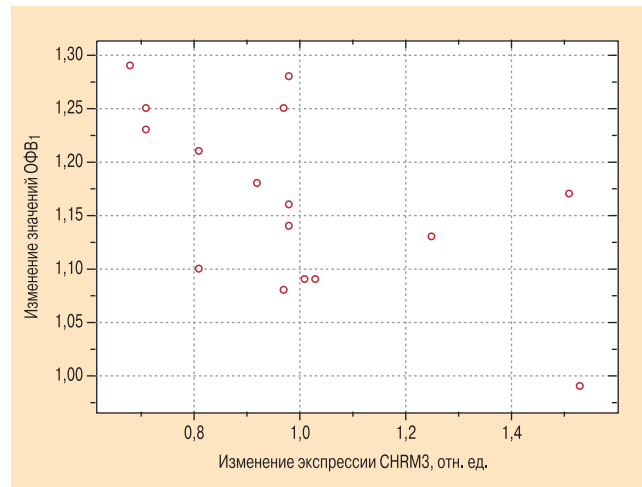


Рис. 2. Зависимость между изменениями уровней ОФВ₁ и величинами экспрессии мРНК CHRM3 после курса комплексной терапии адreno- и холинергическими препаратами ($n = 16$; $r = -0,662$; $p = 0,003$ по критерию Спирмена)

Figure 2. Relations between changes in FEV₁ and mRNA CHRM3 expression after treatment with adrenergic and cholinergic medications ($n = 16$; $r = -0.662$; $p = 0.003$ according to Spearman's test)

нием концентраций СРБ в процессе терапии обострения ХОБЛ ($n = 16$; $r = -0,60$; $p = 0,006$ по критерию Спирмена).

При сравнении данных до и после лечения показана высокодостоверная статистическая связь между увеличением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и снижением экспрессии мРНК-холинорецептора в лейкоцитах крови после купирования обострения ХОБЛ (рис. 2). Аналогичная обратная корреляция обнаружена между изменением экспрессии гена β -адренорецептора ADRB2 и повышением значений ОФВ₁ после проведенного лечения при обострении ХОБЛ ($n = 16$; $r = -0,633$; $p = 0,004$). Таким образом, адекватный клинико-функциональный эффект препаратов сопровождается снижением экспрессии обоих изученных фармакогенов.

Об этом же свидетельствует и прямая корреляция между повышенной экспрессией ADRB2 в лейкоцитах и более высокими значениями клинического индекса MRC после завершения терапии, т. е. недостаточный клинический ответ сочетается с усилением экспрессии гена адренорецептора ($n = 20$; $r = 0,477$; $p = 0,017$).

Полученные данные свидетельствуют о координированном ответе ADRB2 и CHRM3 у пациентов с ХОБЛ на фоне медикаментозной терапии; еще раз подтверждается и преимущество комбинированной бронхолитической терапии, способствующей улучшению клинико-функциональных показателей, уменьшению маркеров системного воспаления (СРБ и т. п.), коррелирующих со снижением экспрессии этих генов в лейкоцитах.

Известно, что ингаляционная терапия β_2 -агонистами адренорецепторов и М-холинорецепторными препаратами сопровождается существенными внелегочными эффектами на сердечно-сосудистую систему и клетки циркулирующей крови [10, 11],

что может повлиять на уровень экспрессии адрено- и холинорецепторов в периферических лейкоцитах.

Важным результатом исследования является оптимизация методик оценки экспрессии генов ADRB2 и CHRM3 для мРНК, выделенных из лейкоцитов периферической крови. Уровни экспрессии мРНК для 2 указанных генов не коррелировали с содержанием основных лейкоцитарных популяций в периферической крови пациентов, поэтому при стандартизации уровней экспрессии целевых генов по уровням мРНК референс-гена (GAPDH) нормализовались ее индивидуальные значения.

Средние уровни мРНК ADRB2 и CHRM3 не различались в периоде до и после проведения комбинированной терапии адрено- и холинолитическими препаратами с добавлением антибактериальной терапии, что может свидетельствовать об активности целевых фармакогенов у больных ХОБЛ не только в период обострения, но и на этапе стабильного течения заболевания, также требующего проведения бронхолитической терапии.

Важная функция препаратов-агонистов адренорецепторов связана с их противовоспалительным действием, которое реализуется через ингибирование экспрессии адренорецепторов на иммунных клетках-нейтрофилах, эозинофилах и лимфоцитах [12]. При длительном применении адренергических препаратов может снизиться число адренорецепторов [13].

Показана корреляция между повышенной экспрессией мРНК гена ADRB2 и снижением содержания СРБ после терапии, что соответствует противовоспалительному эффекту от проведенного лечения. Обратные взаимосвязи обнаружены между экспрессией гена CHRM3 в лейкоцитах и уровнями СРБ. Существенное влияние на рецепторы лейкоцитов оказывают также ГКС, применяемые в данном лечебном протоколе. Как известно, при ингаляциях комбинированных бронхолитических препаратов значительная часть ГКС попадает в кровоток, оказывая таким образом системные эффекты на лейкоциты [14, 15].

В ряде исследований показано, что при длительном применении ГКС повышается экспрессия β_2 -адренорецепторов путем усиления транскрипции гена ADRB2. При этом сенсibiliзируются β -рецепторы дыхательных путей, что поддерживает бронходилатационный эффект β -агонистов длительного действия [16]. Под влиянием ГКС снижается уровень β -аррестина-2 (фактор, инактивирующий β_2 -адренорецепторы), что приводит к более выраженной и длительной релаксации гладкомышечных клеток дыхательных путей [17]. Таким образом, при совместном применении бронхолитических препаратов обоих классов на фоне ингаляционной терапии взаимно усиливается двойной терапевтический эффект (как противовоспалительный, так и бронходилатационный), что соответствует современным представлениям об эффективности сочетанного применения бронхолитических препаратов у больных ХОБЛ.

Что касается локальной экспрессии генов М-холинорецепторов, то в работе [18] показано, что

в слизистой оболочке бронхов у больных ХОБЛ экспрессия мРНК CHRM3 была существенно ниже у лиц с ХОБЛ по сравнению с пациентами с бронхиальной астмой, а экспрессия генов М3-холинорецепторов была значительно выше у больных ХОБЛ с гиперреактивностью бронхов, чем в остальных случаях ХОБЛ. Вероятно, у пациентов с обратимой обструкцией имеется более высокий уровень экспрессии генов М3-холинорецепторов, что подтверждается в современных работах на тему необходимости применения холинолитических препаратов у больных с определенными фенотипами бронхиальной астмы [19]. При снижении уровней мРНК CHRM3 в лейкоцитах крови после комбинированной терапии отражается специфический бронходилатационный эффект препарата, о чем свидетельствует увеличение показателей ОФВ₁ при снижении экспрессии CHRM3 под влиянием холинолитических препаратов. Это согласуется с представлениями о механизме действия ипратропия или тиотропия бромида — блокадой М-холинорецепторов и связанными с этим лечебными эффектами (расширение бронхов и снижение секреции слизи) ввиду редукции холинергического тонуса. Антимускариновые препараты оказались эффективными в лечении бронхообструктивных заболеваний. В случае назначения как ингаляционных ГКС, так и β -агонистов усиливается аддитивный эффект, проявляющийся в подавлении экспрессии М-холинорецепторов в дыхательных путях [20]. Следовательно, препараты в данном сочетании имеют одонаправленный механизм действия, оптимизируя функции холинорецепторов, что способствует достижению более выраженного клинического эффекта у больных с бронхиальной обструкцией, в т. ч. ХОБЛ.

Заключение

Таким образом, индивидуальные уровни экспрессии в лейкоцитах периферической крови генов холино- и адренорецепторов, актуальных для ответа на бронхолитическую терапию при лечении обострений ХОБЛ, связаны с изменениями клинико-функциональных показателей ОФВ₁, степени одышки и биомаркеров воспаления (СРБ), отражающих тяжесть обострения патологического процесса, а также эффективность его лечения.

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на выявление механизмов регуляции и активации фармакогенов при комбинированной терапии с применением ингаляционных ГКС и оценка клинико-прогностической ценности анализа экспрессии данных генов при ХОБЛ.

Литература

1. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М.: Российское респираторное общество; 2013.
2. Dale Ph.R., Cernecka H., Schmidt M. et al. The pharmacological rationale for combining muscarinic receptor

- antagonists and β -adrenoceptor agonists in the treatment of airway and bladder disease. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2014; 16: 31–42.
3. 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.
 4. Kin N.W., Sanders V.M. It takes nerve to tell T and B cells what to do. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79 (6): 1093–1104.
 5. Yu X.Y., Lin S.G., Wang X.M. et al. Evidence for coexistence of three β -adrenoceptor subtypes in human peripheral lymphocytes. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 81 (5): 654–658.
 6. Fujii T., Takada-Takatori Y., Kawashima K. Basic and clinical aspects of non-neuronal acetylcholine: expression of an independent, non-neuronal cholinergic system in lymphocytes and its clinical significance in immunotherapy. *J. Pharmacol. Sci.* 2008; 106 (2): 186–192.
 7. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Тер-Погосян П.А. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. Л.; 1986.
 8. Moniotte S., Vaerman J.L., Kockx M.M. et al. Real-time RT-PCR for the detection of beta-adrenoceptor messenger RNAs in small human endomyocardial biopsies. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001; 33 (12): 2121–2133.
 9. Patel N., Itakura T., Gonzalez J.M. Jr et al. GPR158, an orphan member of G protein-coupled receptor family C: glucocorticoid-stimulated expression and novel nuclear role. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e57843. DOI: 10.1371/journal.pone.0057843.
 10. Braden G.L., Germain M.J., Mulhern J.G. et al. Hemodynamic, cardiac, and electrolyte effects of low-dose aerosolized terbutaline sulfate in asthmatic patients. *Chest*. 1998; 114 (2): 380–387.
 11. Bjermer L., Bengtsson Th., Jorup C. et al. Local and systemic effects of inhaled AZD9164 compared with tiotropium in patients with COPD. *Respir. Med.* 2013; 107 (1): 84–90.
 12. Theron A.J., Steel H.C., Tintinger G.R. et al. Can the anti-inflammatory activities of β_2 -agonists be harnessed in the clinical setting? *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 1387–1398.
 13. Black J.L., Oliver B.G.G., Roth M. Molecular mechanisms of combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists. *Chest*. 2009; 136 (4): 1095–1100.
 14. Dalby Ch., Polanowski T., Larsson Th. et al. The bioavailability and airway clearance of the steroid component of budesonide / formoterol and salmeterol / fluticasone after inhaled administration in patients with COPD and healthy subjects: a randomized controlled trial. *Respir. Res.* 2009; 10: 104. DOI: 10.1186/1465-9921-10-104.
 15. Rüdiger J.J., Gencay M., Yang J.Q. et al. Fast beneficial systemic anti-inflammatory effects of inhaled budesonide and formoterol on circulating lymphocytes in asthma. *Respirology*. 2013; 18 (5): 840–847.
 16. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (1): 182–191.
 17. Oakley R.H., Cidowski J.A. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (5): 1033–1044.
 18. Selivanova P.A., Kulikov E.S., Kozina O.V. et al. Differential expression of the β_2 -adrenoreceptor and M3-cholinergic receptor genes in bronchial mucosa of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (1): 39–43.
 19. Kerstjens H.A.M., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (13): 1198–1207.
 20. Gosens R., Zaagsma J., Meurs H. et al. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir. Res.* 2006; 7: 73.

Поступила 05.02.15

УДК 616.24-036.12-07:616.155.392-092

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2013 (in Russian).
2. Dale Ph.R., Cernecka H., Schmidt M. et al. The pharmacological rationale for combining muscarinic receptor antagonists and β -adrenoceptor agonists in the treatment of airway and bladder disease. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2014; 16: 31–42.
3. Ogorodova L.M., Chernyak B.A., Kozina O.V. et al. Molecular aspects of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; 1: 5–11 (in Russian).
4. Kin N.W., Sanders V.M. It takes nerve to tell T and B cells what to do. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79 (6): 1093–1104.
5. Yu X.Y., Lin S.G., Wang X.M. et al. Evidence for coexistence of three β -adrenoceptor subtypes in human peripheral lymphocytes. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 81 (5): 654–658.
6. Fujii T., Takada-Takatori Y., Kawashima K. Basic and clinical aspects of non-neuronal acetylcholine: expression of an independent, non-neuronal cholinergic system in lymphocytes and its clinical significance in immunotherapy. *J. Pharmacol. Sci.* 2008; 106 (2): 186–192.
7. Klement R.F., Lavrushin A.A., Ter-Pogossyan P.A. User guide on formulas and tables of reference values for general spirometric parameters. Leningrad; 1986 (in Russian).
8. Moniotte S., Vaerman J.L., Kockx M.M. et al. Real-time RT-PCR for the detection of beta-adrenoceptor messenger RNAs in small human endomyocardial biopsies. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001; 33 (12): 2121–2133.
9. Patel N., Itakura T., Gonzalez J.M. Jr et al. GPR158, an orphan member of G protein-coupled receptor family C: glucocorticoid-stimulated expression and novel nuclear role. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e57843. DOI: 10.1371/journal.pone.0057843.
10. Braden G.L., Germain M.J., Mulhern J.G. et al. Hemodynamic, cardiac, and electrolyte effects of low-dose aerosolized terbutaline sulfate in asthmatic patients. *Chest*. 1998; 114 (2): 380–387.
11. Bjermer L., Bengtsson Th., Jorup C. et al. Local and systemic effects of inhaled AZD9164 compared with tiotropium in patients with COPD. *Respir. Med.* 2013; 107 (1): 84–90.
12. Theron A.J., Steel H.C., Tintinger G.R. et al. Can the anti-inflammatory activities of β_2 -agonists be harnessed in the clinical setting? *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 1387–1398.
13. Black J.L., Oliver B.G.G., Roth M. Molecular mechanisms of combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists. *Chest*. 2009; 136 (4): 1095–1100.
14. Dalby Ch., Polanowski T., Larsson Th. et al. The bioavailability and airway clearance of the steroid component of

- budesonide / formoterol and salmeterol / fluticasone after inhaled administration in patients with COPD and healthy subjects: a randomized controlled trial. *Respir. Res.* 2009; 10: 104. DOI: 10.1186/1465-9921-10-104.
15. Rüdiger J.J., Gencay M., Yang J.Q. et al. Fast beneficial systemic anti-inflammatory effects of inhaled budesonide and formoterol on circulating lymphocytes in asthma. *Respirology*. 2013; 18 (5): 840–847.
 16. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (1): 182–191.
 17. Oakley R.H., Cidlowski J.A. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (5): 1033–1044.
 18. Selivanova P.A., Kulikov E.S., Kozina O.V. et al. Differential expression of the β_2 -adrenoreceptor and M3-cholinoreceptor genes in bronchial mucosa of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (1): 39–43.
 19. Kerstjens H.A.M., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (13): 1198–1207.
 20. Gosens R., Zaagsma J., Meurs H. et al. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir. Res.* 2006; 7: 73.

Received Februar 05, 2015

UDC 616.24-036.12-07:616.155.392-092

Информация об авторах

Чухловин Алексей Борисович – д. м. н., профессор, зам. директора НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (812) 233-48-51; e-mail: alexei.chukh@mail.ru

Кузубова Наталья Анатольевна – д. м. н., зам. директора НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru

Елшин Никита Дмитриевич – аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел. / факс: (812) 233-97-26; e-mail: nikita.yolshin@gmail.com

Титова Ольга Николаевна – д. м. н., директор НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (812) 499-68-40; e-mail: pulmorg@mail.ru

Author information

Chukhlovin Aleksey Borisovich, MD, Professor, Deputy Director, R.M.Gorbacheva Scientific and Research Institute of Pediatric Oncology, Haematology and Transplantology, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 233-48-51; e-mail: alexei.chukh@mail.ru

Kuzubova Natal'ya Anatol'evna, MD, Professor, Deputy Director, Scientific and Research Pulmonology Institute, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru

Elshin Nikita Dmitrievich, PhD student, Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (812) 233-97-26; e-mail: nikita.yolshin@gmail.com

Titova Ol'ga Nikolaevna, MD, Director, Scientific and Research Pulmonology Institute, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 499-68-40; e-mail: pulmorg@mail.ru

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

И.В.Двораковская, В.П.Золотницкая, Г.М.Нутфуллина, Е.С.Лебедева, Н.А.Кузубова

ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России: 197089, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8

Резюме

Целью работы явилось выявление особенностей морфологической перестройки бронхов и легочных артерий (ЛА) в процессе формирования модели хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и под влиянием препаратов с ангиопротективными свойствами. Модель ХОБЛ воспроизводилась у крыс путем прерывистых ингаляций диоксида азота на протяжении 60 дней. Начиная с 30-го дня, применялись препараты с ангиопротективными свойствами — розувастатин (1-я группа) и сулодексид (2-я группа). Выполнено гистологическое исследование с применением морфометрических методов. В процессе формирования модели ХОБЛ увеличивалась толщина сосудистой стенки за счет площади интимы и меди и без изменения просвета сосуда. Показатель интима—медиа возрастал, что характерно для атеросклеротических изменений в сосудистой стенке. После применения сулодексида и розувастатина диаметр и просвет ЛА уменьшались без изменения толщины стенки, отношение интима—медиа приближалось к нормальным величинам. Основой для прогрессирования вентиляционных нарушений при ХОБЛ является ремоделирование бронхолегочной ткани: склерозирование мышечной оболочки бронхов и панацинарная эмфизема. Эффект розувастатина состоял в улучшении легочного кровообращения, уменьшении инфильтрации стенок крупных бронхов лимфоцитами и толщины межальвеолярных перегородок. Положительный эффект сулодексида на состояние стенки ЛА можно связать с наличием в его составе высокоподвижной фракции гепарина, обуславливающей улучшение функционального состояния эндотелиоцитов. Установлено, что при использовании средств, обладающих антитромботическим и ангиопротективным действием, замедляется прогрессирование ХОБЛ и развитие тяжелых осложнений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, диоксид азота, модель, морфология, бронхи, легочные артерии, ангиопротекторы.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-157-162

Effect of angioprotectors on morphological changes in the lungs in COPD model

I.V.Dvorakovskaya, V.P.Zolotnitskaya, G.M.Nutfullina, E.S.Lebedeva, N.A.Kuzubova

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

The aim of this study was to investigate morphological changes in the bronchi and the pulmonary arteries in the natural course of COPD and under treatment with angioprotective agents. *Methods.* COPD was modelled in rats by intermittent nitrogen dioxide inhalations for 60 days. Agents with angioprotective activity, such as rosuvastatin or sulodexide, were administered after the 30th day of the exposure. Histological examination included morphometry. *Results.* The vascular wall thickness due to the media and the intima area enlargement was seen during COPD development without change in the vessel lumen. The intima / media index also increased that is a typical sign of atherosclerotic lesion of the vascular wall. Pulmonary arteries diameter and the lumen size reduced under the treatment with sulodexide and rosuvastatin without any change in the vascular wall thickness but the intima / media index approached to the normal value. *Conclusion.* Ventilatory disorder progression in COPD is thought to be due to bronchial wall and lung remodeling such as sclerosis of the bronchial smooth muscle layer and occurrence of panacinar emphysema. Rosuvastatin improved pulmonary circulation and reduced lymphocytic infiltration of the large bronchi wall and the interalveolar septae. Positive effect of sulodexide on the pulmonary artery wall could be related to the presence of highly active heparin fraction in the drug structure that can improve the endothelial cell function. Agents with antithrombotic and angioprotective activity could slow COPD progression and of severe complication development.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, nitrogen dioxide, model, morphology, bronchi, pulmonary arteries, angioprotectors.

Хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) страдают 4–6 % мужчин и 1–3 % женщин старше 40 лет [1, 2]. В основе формирования ХОБЛ лежит патологический воспалительный ответ легких на действие вдыхаемых агрессивных газов и частиц, в частности табачного дыма и антропогенных оксидантных поллютантов [1, 2]. Патологический процесс захватывает не только бронхиальную и респираторную зоны легких, но и сосудистую систему

малого круга кровообращения. Перерастяжение легких ведет к компрессии легочных сосудов, происходит ремоделирование сосудистого русла (пролиферация гладкомышечных клеток, фиброэластоз интимы, гипертрофия меди) [3–6]. При формировании эмфиземы возникает деструкция паренхимы легких, сокращается площадь капиллярного русла, развивается артериальная гипоксемия, что приводит к развитию легочного сердца, декомпенсация

которого является одной из причин инвалидизации и смерти больных [6–8]. Одним из перспективных направлений терапии ХОБЛ может быть воздействие на изменения сосудов, играющее важную роль в патогенезе этого заболевания. Изучается возможность применения фармакологических средств, обладающих антитромботическим и ангиопротективным действием, а также препаратов, влияющих на морфологическое и функциональное состояние сосудистой стенки [9–11].

Целью работы явилось выявление особенностей морфологической перестройки легочных структур, происходящей в процессе формирования модели ХОБЛ и под влиянием ангиопротективных препаратов.

Материалы и методы

Объектом исследования служили самцы крыс линии Вистар массой 150–180 г. Исследование проводилось в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 23.08.10 № 708н "Правила лабораторной практики". Картина формирования ХОБЛ (от острой реакции на повреждение до хронического процесса) воспроизводилась с помощью ингаляционного воздействия диоксида азота (NO_2 , 30–40 мг / м³) [12]. Ингаляции проводились в прерывистом режиме (3 экспозиции в день по 30 мин с 30-минутным интервалом между ними) на протяжении 60 дней. После 30 дней воздействия NO_2 животные ($n = 30$) были разделены случайным образом на 3 группы по 10 особей в каждой. Ежедневно в течение последующих 30 дней (до проведения ингаляционных затравок NO_2) животные 1-й группы получали препарат розувастатин (крестор, "АстраЗенека", Великобритания) в виде взвеси через пищеводный зонд; 2-й – внутримышечные инъекции сулодексида (*Alfa Wassermann*, Италия). Дозы препаратов рассчитывались из суточной дозы для человека с учетом межвидового пересчета. Крысы 3-й группы (контроль) лечения не получали. Интактную группу составили 7 крыс. Эвтаназию осуществляли методом ингаляции диоксида углерода.

Легкие расправлялись введением через трахею 10% раствора нейтрального формалина. После стандартной обработки образцы заливались в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилином / эозином и по Ван-Гизону. Препараты оценивались по стандартным гистологическим критериям с подробным описанием стенки бронхов, альвеол и сосудов. Затем гистологические срезы фотографировались с помощью компьютерного микроскопа *Nikon eclipse 50i* и цифровой фотокамеры *ProgRes CF (jenoptik)*.

Морфометрический анализ осуществлялся с помощью аппаратно-программного комплекса Видео-Тест-Морфология 5.2. Для анализа с каждого препарата, окрашенного гематоксилином / эозином, путем последовательного сканирования фотографировались сосуды средних и мелких ветвей легочной артерии (ЛА) при 1200-кратном увеличении (объектив 40, увеличение микроскопа и камеры). На поперечных срезах сосудов с помощью метода ручных измерений измерялись наружный и внутренний диаметры, толщина стенки, интимы и меди ЛА (мкм). В каждом препарате оценивались ≥ 5 сосудов (по 10 измерений исследуемых показателей). В *Microsoft Excel* формировались электронные таблицы данных по каждому препарату и каждому сосуду. Рассчитывались площади просвета сосуда, интимы и меди артерий, их доли в общей площади сосуда, а также индекс интима–медиа, который считается ключевым показателем развития атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов.

Статистическая обработка выполнялась в программе *SPSS 15.0 for Windows*. Сравнение результатов исследуемых групп проводилось методом Краскела–Уоллиса, а сравнение 2 зависимых групп – с помощью непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

Бронхи интактных животных были выстланы многослойным цилиндрическим эпителием, мышечная оболочка прослеживалась во всех бронхах крупного и среднего калибра. Средняя толщина мышечного

Таблица
Результаты морфометрического исследования мелких ЛА крыс по группам
Table
Results of morphometric measurement of small pulmonary arteries in different groups of the rats

Показатель ЛА	Интактные животные	ХОБЛ	ХОБЛ + сулодексид	ХОБЛ + розувастатин (крестор)
Диаметр сосуда, мкм	53,9 ± 1,8	66,8 ± 1,7*	32,9 ± 2,7*, **	38,8 ± 2,3*, **
Диаметр просвета сосуда, мкм	40,7 ± 2,1	39,0 ± 3,4	22,3 ± 3,1*, **	25,4 ± 2,7*, **
Толщина стенки, мкм	6,4 ± 1,4**	13,7 ± 1,3*	6,8 ± 1,1**	5,8 ± 1,5**
Площадь меди, мкм ²	1469,1 ± 24,4**	2193,8 ± 58,1*	1322,4 ± 53,5**	1558,8 ± 49,8**
Площадь интимы, мкм ²	339,3 ± 9,5**	487,1 ± 23,6*	256,8 ± 26,6**	285,8 ± 17,3**
Площадь стенки, мкм ²	2108,1 ± 36,4**	2803,9 ± 34,4*	2128,8 ± 29,7**	2259,0 ± 32,9**
Интима–медиа	0,24 ± 0,07**	0,38 ± 0,06*	0,29 ± 0,04**	0,26 ± 0,06**
Доля просвета	0,76 ± 0,03**	0,57 ± 0,03*	0,67 ± 0,04**	0,66 ± 0,03**
Доля интимы	0,16 ± 0,04**	0,22 ± 0,05*	0,19 ± 0,03*	0,18 ± 0,03**
Доля меди	0,69 ± 0,03	0,78 ± 0,05*	0,62 ± 0,07**	0,69 ± 0,04**

Примечание: * – различие с группой интактных животных достоверно, $p < 0,05$; ** – различие с группой ХОБЛ достоверно, $p < 0,05$.

Notes: * – $p < 0.05$ for comparison with intact animals group; ** – $p < 0.05$ for comparison with COPD group.

слоя — $12,7 \pm 0,7$ мкм. В стенке бронхов среднего и мелкого калибра прослеживалось четкое строение всех слоев, бронхи выстланы однослойным цилиндрическим эпителием без признаков повреждения. Процент площади клеточного инфильтрата составлял $12,83 \pm 0,15$ %. Альвеолы были приблизительно одинакового размера, с тонкими стенками, четким рисунком сосудистого русла и альвеолоцитами. Межальвеолярные перегородки тонкие, средняя толщина — $4,98 \pm 0,18$ мкм. Средняя площадь просвета альвеол — $416,2 \pm 47,0$ мкм². Рядом с крупными бронхами располагались артерии с расширенным просветом, утолщенной стенкой ($16,0 \pm 0,9$ мкм) и большим количеством эластических элементов в составе всех оболочек. Артерии среднего и мелкого калибра располагались свободно в ткани легкого, в сосудистой стенке определялись все слои. Морфометрические параметры ЛА представлены в таблице.

Легкие крыс контрольной группы (модель ХОБЛ) отличались выраженными изменениями стенки бронха. При морфологическом анализе отмечались проявления хронического воспаления. Встречались участки сочетания атрофии и плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия (рис. 1), бронхиальные железы с дистрофическими и атрофическими изменениями эпителия. Строма слизистой оболочки бронха — с неравномерным склерозом, в отдельных случаях — с диффузной (различной степени выраженности) инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами, гиперплазией лимфоидных образований. Средний процент клеточной инфильтрации вокруг крупных бронхов составил $33,16 \pm 0,78$ %, что в 2,6 раза больше, чем у интактных животных ($p < 0,0001$). Мышечная оболочка прослеживалась не на всем протяжении стенки бронхов, была различной толщины, местами с выраженным склерозом. Мышечные элементы были разобщены рыхлой соединительной тканью, богатой капиллярами и клеточным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов. Толщина мышечной оболочки в среднем равнялась $14,0 \pm 0,4$ мкм, т. е. несколько больше, чем у интактных животных.

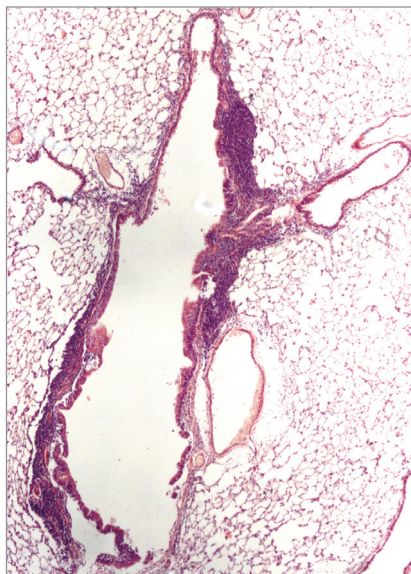


Рис. 1. Хронический бронхит: лимфоцитарная инфильтрация стенки; $\times 110$
Figure 1. Chronic bronchitis: lymphocytic infiltration of bronchial wall; $\times 110$

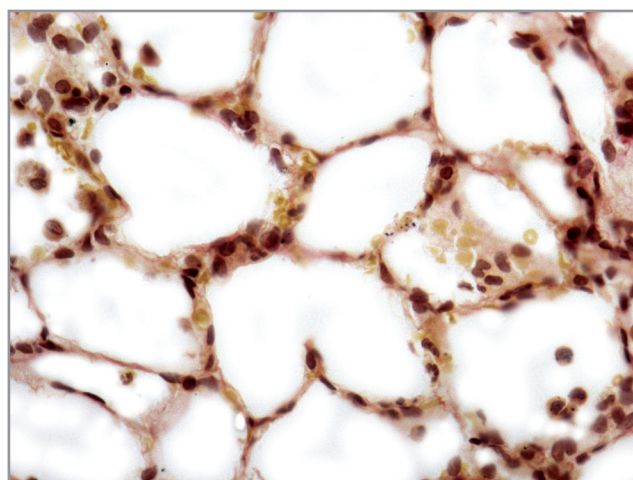


Рис. 2. Очаговое утолщение межальвеолярных перегородок за счет инфильтрации лимфоцитами; $\times 110$
Figure 2. Local thickness of interalveolar septae due to lymphocytic infiltration; $\times 110$

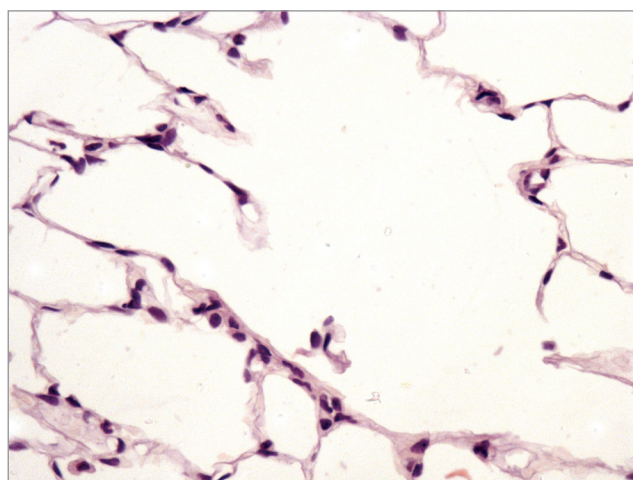


Рис. 3. Расширение альвеолярного хода и "обмеление" альвеол как признаки эмфиземы легких; $\times 110$
Figure 3. Dilated alveolar ductus and alveoli as emphysema signs; $\times 110$

Следовательно, в результате длительного воздействия пневмотоксиканта диоксида азота в мышечной оболочке бронхов последовательно возникали инфильтрация лимфоцитами и гипертрофия, а в дальнейшем — склероз и атрофия мышц. В мелких бронхах наблюдались умеренный склероз стенки и тенденция к атрофии мышечной пластинки, местами с инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами; мелкие бронхи — с дилатацией и / или сужением просвета, атрофией эпителия; респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы — с очагами расширения.

Межальвеолярные перегородки перибронхиальных и прикорневых зон легочной паренхимы были неравномерно утолщены, с клеточной инфильтрацией (преимущественно лимфоцитами и макрофагами) и склерозом (рис. 2). В субплевральных отделах отмечались участки панацинарной и иррегулярной эмфиземы, истончение межальвеолярных перегородок, уменьшение числа функционирующих капилляров, в просвете некоторых альвеол единичные макрофаги (рис. 3). Межальвеолярные перегородки были тоньше ($4,53 \pm 0,08$ мкм), чем у интактных животных ($p = 0,01$).

Просветы крупных и мелких ЛА были расширены, с неравномерным кровенаполнением, в стенке мелких сосудов и периваскулярно смешанная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами с небольшим числом нейтрофилов. Толщина стенок крупных артерий была меньше, чем в интактной группе ($10,8 \pm 0,5$ мкм; $p < 0,0001$). В мелких и крупных сосудах отмечались умеренно выраженные дисциркуляторные нарушения кровообращения, перикалибровка сосудов, в отдельных участках — редукция капиллярного русла в межальвеолярных перегородках (рис. 4). Все морфометрические показатели мелких ЛА были достоверно больше, чем у интактных животных (см. таблицу).

В группе животных, получавших крестор, крупные бронхи были расширены, складчатость местами сглажена. Эпителий бронхов — цилиндрический, местами уплощенный, имелись участки интраэпителиальной неоплазии низкой степени. В строме слизистой оболочки определялась выраженная диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, гиперплазия лимфоидных фолликулов. Выявлялось минимальное число бронхиальных желез с дистрофическими изменениями эпителия. Площадь инфильтрации составила 20 %, что меньше, чем в контроле, но больше, чем в интактной группе. Мышечная оболочка стенки бронхов утолщена, с участками межмышечного склероза и умеренно выраженной инфильтрацией лимфоцитами (рис. 5). Толщина мышечной оболочки не отличалась от таковой в интактной группе ($11,2 \pm 0,3$ мкм), но была меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). Бронхи среднего калибра — с умеренно выраженной складчатостью, выстланы высоким цилиндрическим эпителием. Определялись участки уплощения эпителия, с дистрофическими изменениями и интраэпителиальной неоплазией низкой степени. В мышечной пластинке нормальной толщины выявлялись межмышечный склероз и диффузная инфильтрация лимфоцитами. Стенки мелких бронхов — нормального строения, без признаков воспаления. Альвеолы — с расширенным просветом,

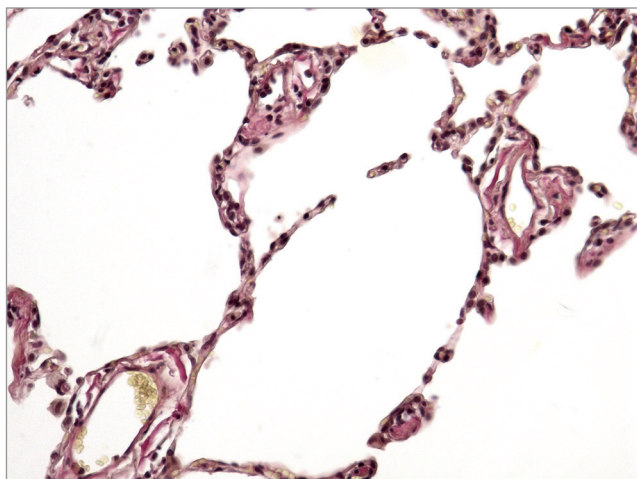


Рис. 4. Расширение мелких ветвей ЛА, небольшая перикапиллярная лимфоцитарная инфильтрация; $\times 110$
Figure 4. Small pulmonary arteries dilation and mild precapillar lymphocytic infiltration; $\times 110$

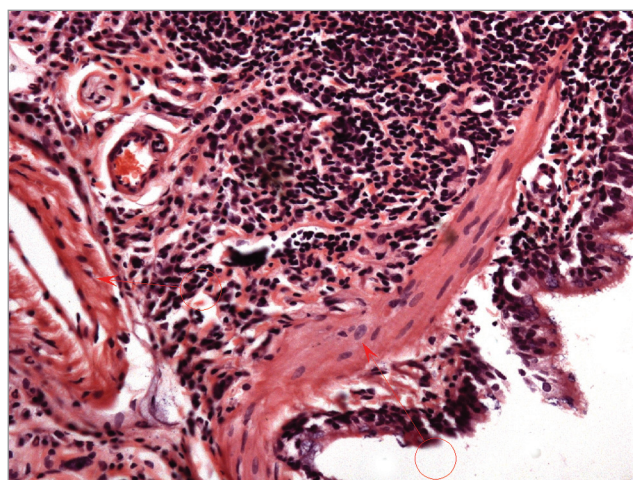


Рис. 5. Утолщение мышечной оболочки стенки бронха, гипертрофия миоцитов (стрелка), лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки и слизистой оболочки; $\times 110$
Figure 5. Muscle layer thickness of the bronchial wall, myocyte hypertrophy (arrow), lymphocytic infiltration of the lamina propria of the mucous membrane; $\times 110$.

имелись участки панацинарной эмфиземы, истончение межальвеолярных перегородок, уменьшенное число функционирующих капилляров, в просвете некоторых альвеол мелкие скопления макрофагов. В отдельных зонах легких определялись утолщение и полнокровие межальвеолярных перегородок. Средняя толщина межальвеолярных перегородок — $4,39 \pm 0,78$ мкм.

Крупные ЛА были расширены и частично заполнены кровью. Стенка этих сосудов была тоньше, чем у контрольных и интактных крыс ($9,14 \pm 0,19$ мкм; $p < 0,001$). Возможно, уменьшение толщины стенки крупных ЛА обусловлено паретическим их расширением под воздействием препарата крестор. Артерии среднего и мелкого калибра — без видимых изменений, признаков воспаления в стенке и окружающих тканях, просвет преимущественно свободный. Все морфометрические показатели мелких ЛА крыс, получавших препарат крестор, были меньше соответствующих показателей в группе нелеченных крыс, и большинство практически не отличалось от интактной группы (см. таблицу).

В группе животных, получавших сулодексид, складчатость слизистой оболочки стенки бронхов частично сохранялась, определялись участки уплощения эпителия. Вокруг крупных бронхов выявлялась диффузная и очаговая инфильтрация (преимущественно лимфоцитами). Процент площади инфильтрации вокруг бронхов составил $28,9 \pm 0,3$ % (больше, чем у интактных и получавших крестор крыс, но несколько меньше, чем в контрольной группе). Однако факт выраженной перибронхиальной инфильтрации однозначно нельзя расценивать как реакцию на повреждение. В сочетании с рядом других изменений в легких это можно связать с положительной реакцией иммунной системы на лечение животных сулодексидом.

Толщина мышечной оболочки стенки бронхов, где отсутствовала инфильтрация лимфоцитами, равнялась $13,4 \pm 0,9$ мкм и не отличалась от показателей

интактной и контрольной групп. Минимальные склеротические изменения мышечной оболочки и слабая инфильтрация лимфоцитами в сочетании с гипертрофией мышц может свидетельствовать о выраженных компенсаторных процессах, развивающихся на фоне применения сулодексида. Средние и мелкие бронхи имели нормальное строение и были выстланы высоким цилиндрическим эпителием. Выявлялись участки панацинарной эмфиземы, межальвеолярные перегородки были несколько истончены: средняя толщина — $3,39 \pm 0,14$ мкм.

Крупные ЛА были расширены и частично заполнены кровью, толщина стенки этих сосудов в среднем — $7,89 \pm 0,26$ мкм, что значительно меньше, чем в контроле ($p < 0,0001$), в интактной группе ($p < 0,0001$) и у крыс, получавших розувастатин ($p < 0,001$). Просвет средних и мелких артерий преимущественно свободный, признаков воспаления в сосудистой стенке и окружающих тканях не определялось. Морфометрические показатели мелких ЛА крыс, получавших сулодексид, были меньше таковых в группе контрольных животных, и большая часть практически не отличалась от интактной группы (см. таблицу).

Таким образом, по результатам морфометрического исследования мелких ЛА показано, что в процессе формирования под воздействием пневмотоксиканта диоксида азота модели ХОБЛ существенно увеличивалась толщина сосудистой стенки за счет увеличения площади интимы и меди, при этом диаметр просвета сосуда не изменялся. Показатель интима—медиа возрастал, что характерно для атеросклеротических изменений в сосудистой стенке. Терапевтическое воздействие в виде применения сулодексида и розувастатина (крестор) сопровождалось уменьшением диаметра и просвета сосуда без изменения толщины сосудистой стенки, значения площади интимы и меди лишь незначительно отличались от интактной группы, отношение интима—медиа приближалось к нормальным величинам. Можно предположить, что в процессе формирования ХОБЛ при недостатке выработки эндотелием релаксирующих факторов основными стимулами, ответственными за возникающие морфологические перестройки легочных структур, являются альвеолярная гипоксия, хроническое воспаление и объемная перегрузка сосудистого русла легких — факторы, повреждающие сосудистый эндотелий, что, в свою очередь, стимулирует гипертрофию мышечной оболочки ЛА.

Заключение

При оценке морфологических изменений, происходящих в легочной ткани в процессе формирования модели ХОБЛ под влиянием длительного воздействия диоксида азота, сделаны следующие выводы:

- Патологический процесс возникает одновременно и развивается параллельно во всех легочных структурах;
- При развитии хронического воспалительного процесса основу для прогрессирования вентиля-

ционных нарушений составляют перибронхиальная инфильтрация и склероз, склерозирование мышечной оболочки стенок бронхов, панацинарная эмфизема, что может быть расценено как ремоделирование бронхолегочной ткани;

- Применение розувастатина (крестор) способствует улучшению кровообращения в крупных сосудах легких, снижению степени инфильтрации стенок крупных бронхов лимфоцитами и уменьшению толщины межальвеолярных перегородок;
- Использование сулодексида сопровождается выраженной иммунной реакцией и гипертрофией мышечной оболочки стенки бронхов, что способствует улучшению вентиляционной функции легких. Положительный эффект сулодексида на состояние стенки ЛА может быть связан с наличием в его составе высокоподвижной фракции гепарина, обуславливающей улучшение функционального состояния эндотелиоцитов. Можно полагать, что при использовании медикаментозных средств, обладающих антитромботическим и ангиопротективным действием, замедляется прогрессирование ХОБЛ и развитие тяжелых осложнений.

Литература

1. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: *Атмосфера*; 2011.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update 2014). www.goldcopd.com
3. Быканова А.В. Морфофункциональная характеристика легочных и бронхиальных артерий при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, идиопатическом фиброзирующем альвеолите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
4. Неклюдова Г.В., Черняев А.Л., Черняк А.В. и др. Морфофункциональные изменения сосудов системы легочной артерии при вторичной легочной гипертензии, обусловленной хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2006; 4: 21–25.
5. Anderson C.K., Mori M., Bjermer L. et al. Alterations in lung cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (3): 206–217.
6. Orr R., Smith L.J., Cuttica M.J. Pulmonary hypertension in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012; 18 (2): 138–143.
7. Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Черняев А.Л. и др. Легочная гипертензия при ХОБЛ: состояние сосудов системы легочной артерии. *Респираторная медицина*. 2007; 1: 37–40.
8. Stone A.C., Machan J.T., Mazer J. et al. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2011; 189 (3): 207–212.
9. Задонченко В.С., Шахрай Н.Б., Шехян Г.Г. и др. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина. *Русский медицинский журнал*. 2011; 19 (12): 772–778.
10. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., Meuwese M.C. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular

- permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010; 53 (12): 2646–2655.
11. Janda S., Park K., Fitz G.J.M. Statins in COPD. *Chest*. 2009; 136 (3): 734–743.
 12. Лебедева Е.С., Кузубова Н.А., Данилов Л.Н. и др. Воспроизведение в эксперименте хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 152 (11): 596–600.
- Поступила 27.02.15**
УДК 616.24-036.12-085.22-07:616.24-091

References

1. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease. Moscow: *Atmosfera*; 2011 (in Russian).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update 2014). www.goldcopd.com
3. Bykanova A.V. Morphological and functional characteristics of pulmonary arteries and bronchial arteries in bronchial asthma: Diss. Moscow; 2007 (in Russian).
4. Neklyudova G.V., Chernyaev A.L., Chernyak A.B. et al. Morphological and functional changes in pulmonary arteries in patients with chronic obstructive pulmonary diseases and pulmonary hypertension. *Pul'monologiya*. 2006; 4: 21–25 (in Russian).
5. Anderson C.K., Mori M., Bjermer L. et al. Alterations in lung cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 181 (3): 206–217.
6. Orr R., Smith L.J., Cuttica M.J. Pulmonary hypertension in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2012; 18 (2): 138–143.
7. Neklyudova G.V., Naumenko Zh.K., Chernyaev A.L. et al. Pulmonary hypertension in COPD: changes in pulmonary arteries. *Respiratornaya meditsina*. 2007; 1: 37–40 (in Russian).
8. Stone A.C., Machan J.T., Mazer J. et al. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2011; 189 (3): 207–212.
9. Zadionchenko V.S., Shakhrya N.B., Shekhyan G.G. et al. Pharmacological and clinical properties of rosuvastatin. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 19 (12): 772–778 (in Russian).

10. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., Meuwese M.C. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010; 53 (12): 2646–2655.
11. Janda S., Park K., Fitz G.J.M. Statins in COPD. *Chest*. 2009; 136 (3): 734–743.
12. Lebedeva E.S., Kuzubova N.A., Danilov L.N. et al. Experimental model of chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2011; 152 (11): 596–600 (in Russian).

Received, February 27, 2015

UDC 616.24-036.12-085.22-07:616.24-091

Информация об авторах

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

Золотницкая Валентина Петровна – к. б. н., старший научный сотрудник НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (812) 346-25-54; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Нутфуллина Гельфия Махмутовна – к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (812) 499-70-43; e-mail: nutfullina54@mail.ru

Лебедева Елена Сергеевна – к. б. н., зав. лабораторией НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (812) 499-68-20; e-mail: osmelena@mail.ru

Кузубова Наталья Анатольевна – д. м. н., зам. директора НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru

Author information

Dvorakovskaya Ivetta Vladislavovna, MD, Chief Scientist, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 791-99-78; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru

Zolotnitskaya Valentina Petrovna, PhD in Biology, Senior Researcher, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 346-25-54; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Nutfullina Gel'fiya Makhmutovna, PhD, Associate Professor at the Department of Pathology, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 499-70-43; e-mail: nutfullina54@mail.ru

Lebedeva Elena Sergeevna, PhD in Biology, Head of Laboratory, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 499-68-20; e-mail: osmelena@mail.ru

Kuzubova Natal'ya Anatol'evna, MD, Professor, Deputy Director, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru

Сравнительный анализ динамики показателей качества жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием 13-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцин

М.П.Костин¹, А.В.Жестков², А.Д.Протасов², Т.А.Костина¹, Д.В.Пахомов¹, А.В.Чебыкина³,
О.О.Магаршак¹

1 – ФГБУ "Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова" РАН: 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5А;

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

3 – Кировское областное ГБУЗ "Кировская городская больница № 9": 610027, Киров, ул. Дерендяева, 97

Резюме

Приводятся сравнительные данные динамики показателей качества жизни (КЖ) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции с использованием 13-валентной конъюгированной вакцины "Превенар-13" (ПКВ-13) или 23-валентной полисахаридной вакцины "Пневмо-23" (ППВ-23). *Цель:* сравнительная оценка влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на показатели КЖ у пациентов с ХОБЛ за 12 мес. при использовании ПКВ-13 и ППВ-23. *Материалы и методы.* В исследовании приняли участие больные ХОБЛ ($n = 58$). Пациенты, соответствующие критериям включения / исключения, в амбулаторных условиях получили внутримышечно в левое плечо 1 дозу вакцины ПКВ-13 (1-я группа; $n = 33$) либо ППВ-23 (2-я группа; $n = 25$). Оценивалась динамика КЖ вакцинированных с использованием COPD Assessment Test (CAT) за 1 год до вакцинации и в течение 1 года после. *Результаты.* При вакцинации пациентов с ХОБЛ ПКВ-13 отмечено снижение показателей CAT на 10,3 балла; в группе ППВ-23 данный показатель снизился на 8,8 балла ($p < 0,05$). *Заключение.* Вакцинация больных ХОБЛ против пневмококковой инфекции с использованием ПКВ-13 или ППВ-23 способствует достоверному улучшению показателей КЖ. При наличии выбора введения ПКВ-13 или ППВ-23 у пациентов с ХОБЛ следует отдавать предпочтение в пользу конъюгированного вакцинного препарата. Требуется дополнительные исследования микробиологического, иммунологического и других эффектов при использовании ПКВ-13 и ППВ-23 у пациентов с ХОБЛ, а не только влияние на показатели КЖ.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, вакцинация, хроническая обструктивная болезнь легких, Пневмо-23, Превенар-13, CAT, качество жизни.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-163-166

Comparison of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease vaccinated with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine or 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine

М.П.Костин¹, А.В.Жестков², А.Д.Протасов², Т.А.Костина¹, Д.В.Пахомов¹, А.В.Чебыкина³, О.О.Магаршак¹

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

2 – State Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russia;

3 – Kirov Regional State Healthcare Institution "Kirov city hospital N9": 97, Derendyaeva str., Kirov, 610027, Russia

Summary

The aim of this study was to evaluate an impact of 13-valent conjugate pneumococcal vaccine (PCV-13) and 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV-23) on quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Methods.* We estimated quality of life from baseline to 12 months after the vaccination using the COPD Assessment Test (CAT). *Results.* The study involved 58 patients with COPD vaccinated with PCV-13 ($n = 33$) or PPV-23 ($n = 25$). The CAT score reduced by 10.3 in patients vaccinated with PCV-13 and by 8.8 in patients vaccinated with PPV-23 ($p < 0.05$). *Conclusion.* Vaccination of COPD patients with PCV-13 or PPV-23 could significantly improve quality of life. The conjugate vaccine PCV-13 is more preferable. Further studies of microbiological, immunological and other effects of PCV-13 and PPV-23 in COPD patients are needed.

Key words: pneumococcal infection, vaccination, chronic obstructive pulmonary disease, PCV-13, PPV-23, CAT-test, quality of life.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения, в частности пульмонологии. Это связано с высокой распространенностью данного заболевания в мире (≈ 64 млн больных), растущей смертностью (по прогнозам, в течение ближайших 10 лет общая смертность, обусловленная

ХОБЛ, увеличится более чем на 30 %) и социально-экономическими затратами [1].

Основными возбудителями инфекционного обострения ХОБЛ являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [2, 3], в связи с чем необходимость вакцинации пациентов с ХОБЛ против пневмококковой инфекции не вызывает сомнений.

Для профилактики пневмококковой инфекции у взрослых в Российской Федерации зарегистрированы 2 вакцинных препарата: 13-валентная конъюгированная вакцина "Превенар-13" (ПКВ-13) и 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина "Пневмо-23" (ППВ-23).

В клинической медицине существует необходимость разработки и внедрения конъюгированных вакцин против различных инфекций. Однако по опыту показано, что только полисахаридных вакцинных препаратов недостаточно. Принципиальным отличием ПКВ-13 от ППВ-23 является ее конъюгированный характер.

При помощи технологии конъюгирования полисахарида с дифтерийным белком CRM197 обеспечивается принципиально иной механизм действия вакцины. Механизм действия ППВ-23 направлен на активацию В-лимфоцитов с последующим образованием плазматических клеток и синтезом специфических антител. При вакцинации полисахаридными вакцинами, которые являются Т-независимыми антигенами, отсутствует образование клеток памяти, поэтому при повторном введении вакцины отсутствует и должный бустерный эффект.

При конъюгации полисахарида с белком антиген из Т-независимого преобразуется в Т-зависимый, стимулируя ответ Т-хелперов и обеспечивая формирование клеток памяти и иммунологическую реакцию на бустерное введение, что было показано у здоровых добровольцев, но не у пациентов с хронической бронхолегочной патологией [4].

ППВ-23 ("Санофи Пастер", Франция) состоит из очищенных капсулярных полисахаридных антигенов пневмококков 23 серотипов. В каждой дозе содержится по 25 мкг полисахаридного антигена *S. pneumoniae* каждого из 23 серотипов (1–5, 6В, 7F, 8, 9V, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F), консервант – фенол (до 1,25 мг), изотонический буферный раствор (до 0,5 мл).

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

Одним из основных показателей эффективности работы системы здравоохранения является качество жизни (КЖ) пациента [5]. КЖ, связанное со здоровьем, рассматривается как один из важнейших показателей эффективности лечения ХОБЛ, т. к. оно коррелирует со снижением легочной функции и затратами на медицинскую помощь. При частых инфекционных обострениях заболевание прогрессирует, соответственно снижается и КЖ.

В предыдущих исследованиях продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость ПКВ-13 у пациентов с ХОБЛ [6]. Однако сравнительная оценка влияния вакцинации на показатели КЖ у больных ХОБЛ при использовании ПКВ-13 и ППВ-23 не проводилась.

Целью исследования явилась сравнительная оценка влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на показатели КЖ у пациентов с ХОБЛ при использовании ПКВ-13 и ППВ-23 (за 12 мес.).

Материалы и методы

В открытом одноцентровом проспективном исследовании приняли участие пациенты ($n = 58$) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), наблюдавшиеся в клиниках ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России (дата включения 1-го пациента – 07.10.12, последнего – 10.05.13). Использовались следующие критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 лет;
- пациенты с диагнозом ХОБЛ любой степени тяжести, находящиеся вне обострения заболевания (стойкая ремиссия ≥ 4 нед.);
- пациенты, ранее не получавшие вакцинацию против пневмококка;
- наличие подписанного информированного согласия пациента;

Критериями исключения являлись:

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

Больные ХОБЛ были рандомизированы подряд сначала в 1-ю, потом во 2-ю группы: 1-я – вакцинированные ПКВ-13 ($n = 33$); 2-я – ППВ-23 ($n = 25$). Объем групп определялся количеством имеющихся вакцин. Исследование в соответствии с протоколом завершили 55 пациентов: 1 пациент из 1-й группы умер при нарастании симптомов хронического легочного сердца; во 2-й группе в 2 случаях отозвано информированное согласие в связи со смертью от прогрессирующей множественной миеломы; данные этих пациентов ($n = 3$) не были включены в анализ (анализ набора данных *per protocol*). Исходная характеристика и сопоставимость пациентов с ХОБЛ из данных 2 групп по возрасту и тяжести заболевания, объему получаемой бронхолитической и противовоспалительной терапии, а также сопутствующей

патологии были подробно описаны в работе [7]. На протяжении всего периода исследования базисная терапия ХОБЛ у пациентов обеих групп принципиально не менялась.

Обследуемые никогда раньше не были привиты против пневмококковой инфекции. Заболевание у участников исследования (степень тяжести, клинические особенности, степень функциональных расстройств системы дыхания) диагностировалось в соответствии с GOLD (2011) [8].

У всех пациентов проводился тщательный сбор анамнеза (выявление факторов риска, наличие жалоб на кашель, выделение мокроты, наличие одышки разной степени выраженности, усиливающейся при физической нагрузке). Для верификации диагноза ХОБЛ у всех участников было проведено исследование функции внешнего дыхания и проба с бронхолитическим препаратом (400 мкг сальбутамола) по стандартной методике.

В амбулаторных условиях пациенты получили внутримышечно в левое плечо по 1 дозе ПКВ-13 (серия F96122, срок годности до сентября 2014) либо ППВ-23 (серия J0186-5, срок годности до апреля 2014).

Оценка КЖ проводилась в динамике с использованием заполняемой пациентом анкеты из 8 вопросов о симптомах заболевания, а также о своем состоянии (COPD Assessment Test – CAT). Ответ на каждый вопрос оценивался в баллах от 0 до 5, где 0 – самая лучшая характеристика описываемого симптома или состояния, 5 – наихудшее его проявление (чем выше балл, тем хуже КЖ пациента с ХОБЛ, и наоборот). Таким образом, при суммировании результатов CAT оценивается влияние ХОБЛ на КЖ пациента:

- 0–10 баллов – незначительное;
- 11–20 баллов – умеренное;
- 21–30 баллов – сильное;
- ≥ 31 балла – чрезвычайно сильное.

В данном пилотном исследовании больные ХОБЛ тестировались исходно (до вакцинации) и через 12 мес. В связи с небольшим размером выборки значения CAT приводятся без учета степени тяжести заболевания.

Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами и рекомендациями Всемирной организации здравоохранения и Министерства здравоохранения РФ согласно Протоколу от 05.09.12 № 122, утвержденному комитетом по биоэтике ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России.

Статистическая обработка результатов выполнялась при помощи пакета прикладных программ StatPlus 2009 Professional 5.8.4. Описательные статистики для нормально распределенных величин представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение (*min*; медиана; *max*), а для величин с распределением, отличным от нормального – в виде медианы и межквартильного интервала. Статистическая значимость различий оценивалась с использованием теста Уилкоксона, парного двухвыборочного t-теста.

Результаты и обсуждение

В таблице представлены данные симптомов и состояния в динамике, полученные с помощью САТ у больных ХОБЛ обеих групп исходно и через 12 мес.

При сравнении исходно и через 12 мес. статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$; тест Манна–Уитни), т. е. группы по анализируемому параметру были сопоставимы исходно, также не отмечалось межгрупповых достоверных различий через 12 мес.

В группе вакцинированных ПКВ-13 средний балл САТ достоверно снизился с 21,8 (сильное влияние ХОБЛ на КЖ пациента) до 11,5 (умеренное влияние), обеспечив падение в 10,3 балла в абсолютных значениях ($p < 0,001$). У пациентов из группы ППВ-23 также отмечалось статистически значимое снижение среднего балла САТ с 22,8 (сильное влияние ХОБЛ на КЖ пациента) до 14 (умеренное влияние; $p < 0,001$). В абсолютных значениях данное снижение составило 8,8 балла.

По результатам пилотного исследования показано, что в случае применения обеих пневмококковых вакцин (полисахаридной и конъюгированной) у больных ХОБЛ достоверно улучшается КЖ, оцененное с помощью САТ. Однако отмечено, что анализируемый параметр улучшается в большей степени при использовании конъюгированной вакцины по сравнению с полисахаридной пневмококковой вакциной. Результаты данной работы являются дополнительным аргументом в пользу применения ПКВ-13 у больных ХОБЛ при выборе между конъюгированной и полисахаридной вакцинами.

Заключение

По результатам данного исследования сделаны следующие выводы:

- показатели КЖ у пациентов с ХОБЛ достоверно улучшаются при использовании ПКВ-13 и ППВ-23 через 1 год после вакцинации (период наблюдения) по сравнению с исходным показателем;
- через 1 год после вакцинации при использовании ПКВ-13 у больных ХОБЛ средний балл по САТ снижается на 10,3 ($p < 0,001$), при использовании ППВ-23 – на 8,8 балла ($p < 0,001$);

Таблица
Динамика САТ у больных ХОБЛ обеих групп исходно и через 12 мес., баллы
Table
CAT score dynamics in COPD patients of both the groups from baseline to 12 months

САТ	1-я группа, <i>n</i> = 32 (ПКВ-13)	2-я группа, <i>n</i> = 23 (ППВ-23)
Исходно	21,8 $\pm$ 10,3 (3; 20,5; 38)	22,8 $\pm$ 9,9 (2; 25; 37)
Через 12 мес.	11,5 (7; 24)	14 (0; 14; 33)
Изменение среднего балла от исходного значения	–10,3*	–8,8*

Примечание: * – $p < 0,001$ – при сравнении показателя исходно и через 12 мес. в соответствующей группе.

- с целью улучшения КЖ при наличии выбора введения ПКВ-13 или ППВ-23 у пациентов с ХОБЛ следует отдавать предпочтение в пользу конъюгированного вакцинного препарата.

Литература

1. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease. 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>
2. Протасов А.Д. Иммунологический и клинический эффекты сочетанного применения вакцин против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у больных с хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2012.
3. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; 4: 80–84.
4. Перова А.Л., Рулева А.А. Вакцинация против пневмококковой инфекции. *Лечение и профилактика*. 2013; 4 (8): 43–53.
5. Сенкевич Н.Ю., Ханова Ф.М., Сафрыгин К.В. Четыре вопроса о качестве жизни. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2002; 4: 26–28.
6. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. Первые результаты применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у больных хронической бронхолегочной патологией: оценка безопасности и переносимости. *Российский аллергологический журнал*. 2013; 4: 18–23.
7. Протасов А.Д. Сравнительная оценка эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при использовании 13-валентной конъюгированной и 23-валентной полисахаридной вакцин. *Российский аллергологический журнал*. 2014; 4: 12–17.
8. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). М.: *Российское респираторное общество*; 2012.
9. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. The first experience of vaccination with 13-valent conjugate vaccine against pneumococcus in patients with chronic bronchopulmonary disease: safety and efficacy. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal*. 2013; 4: 18–23 (in Russian).
10. Protasov A.D. A comparative assessment of efficacy of 13-valent conjugate vaccine and 23-valent polysaccharide vaccine against pneumococcus in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal*. 2014; 4: 12–17 (in Russian).
11. Belevskiy A.S., ed. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2011. Moscow: *Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo*; 2012 (in Russian).

Received Dec 22, 2014
UDC 616.24-036.12-085.371

Информация об авторах

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

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

Протасов Андрей Дмитриевич – к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел. / факс: (846) 260-33-61; e-mail: cross82@mail.ru
Костинова Татьяна Алексеевна – врач аллерголог-иммунолог лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова" РАН; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: kostinova@rambler.ru

Пахомов Дмитрий Владимирович – к. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова" РАН; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: dm_pachomov@mail.ru
Чебыкина Анна Владимировна – к. м. н., зав. пульмонологическим отделением КО ГБУЗ "Кировская городская больница № 9"; (905) 870-37-25; e-mail: annmed@list.ru

Магаршак Ольга Олеговна – к. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова" РАН; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccine@bk.ru

Author information

Kostinov Mikhail Petrovich, MD, Professor, Head of Laboratory of Vaccine Prevention and Immune Therapy of Allergic Diseases, Federal Institution "I.I.Mechnikov Scientific and Research Vaccine and Serum Institute", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (495) 917-41-49; e-mail: vaccine@bk.ru

Zhestkov Aleksandr Viktorovich, MD, Professor, Head of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, State Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (846) 260-33-61; e-mail: zhestkovav@yandex.ru

Protasov Andrey Dmitrievich, PhD, Assistant at the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, State Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (846) 260-33-61; e-mail: cross82@mail.ru

Kostinova Tat'yana Alekseevna, an allergist and immunologist, 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.: (495) 917-41-49; e-mail: kostinova@rambler.ru

Pakhomov Dmitriy Vladimirovich, PhD, Senior Researcher, 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.: (495) 917-41-49; e-mail: dm_pachomov@mail.ru

Chebykina Anna Vladimirovna, PhD, Chief Pneumologist, Kirov Regional State Healthcare Institution "Kirov city hospital N9"; tel.: (905) 870-37-25; e-mail: annmed@list.ru

Magarshak Ol'ga Olegovna, PhD, Senior Researcher, 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.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccine@bk.ru

Поступила 22.12.14
УДК 616.24-036.12-085.371

References

1. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease. 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>
2. Protasov A.D. Immune and clinical effects of combined vaccination against pneumococcus, type B Haemophilus and influenza infections: Diss. Moscow; 2012 (in Russian).
3. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrent'eva N.E. et al. Effects of combined vaccination against pneumococcus, type B Haemophilus and influenza infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; 4: 80–84 (in Russian).
4. Perova A.L., Ruleva A.A. Vaccination against pneumococcus infection. *Lechenie i profilaktika*. 2013; 4 (8): 43–53 (in Russian).
5. Senkevich N.Yu., Khanova F.M., Safrygin K.V. Four questions about quality of life. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2002; 4: 26–28 (in Russian).

О значении капнометрического исследования при обследовании курящих лиц и больных с начальными проявлениями хронической обструктивной болезни легких

П.В.Стручков^{1,2}, О.Е.Борисова^{1,2}, А.В.Иванушкина¹, О.С.Цека², А.В.Потемкин², Е.О.Цека², И.А.Маничев³, В.Г.Щербитский³

1 – ФГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации ФМБА России": 123371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

2 – ФГБУЗ "Клиническая больница № 85" ФМБА России: 115409, Москва, ул. Москворечье, 16;

3 – Учебно-научно-производственное республиканское унитарное предприятие "Унитехпром БГУ": 220108, Республика Беларусь, Минск, ул. Курчатова, 1

Резюме

Изучалась возможность использования капнометрии для выявления ранних нарушений функции легких у курящих. Сопоставлялись данные капно- и спирометрии, выявлены наиболее информативные показатели при проведении капнографии. В статье рассматриваются данные капно- и спирометрии (кривая поток–объем) в 3 группах: 1-я ($n = 25$) – некурящие с нормальными показателями спирометрии; 2-я ($n = 25$) – курящие (индекс курения – 3–63 пачко-лет; медиана – 17 (5; 25)) с нормальными показателями спирометрии; 3-я ($n = 25$) – курящие и некурящие с обструктивными нарушениями (у большинства – легкой степени; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду $> 70\%$). Проанализированы показатели кривых, полученных при непрерывном измерении концентрации (парциального давления) углекислого газа (PCO_2) по времени и объему. В 3-й группе отмечено значимое увеличение наклона альвеолярной фазы на капнограмме как при спокойном, так и при глубоком выдохе, тенденция к альвеолярной гипервентиляции. Во 2-й группе даже при нормальных показателях, полученных при спирометрии, выявлены аналогичные изменения, но менее выраженные. Сделан вывод о возможности использования капнометрии для выявления ранних нарушений респираторной функции у курильщиков до начала выявления обструктивных нарушений при спирометрии. Показано, что более информативным оказался анализ зависимости PCO_2 по времени.

Ключевые слова: капнометрия, капноволнометрия, равномерность соотношения вентиляции и кровотока в легких, дыхательная недостаточность, спирометрия.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-167-174

An importance of capnography in smokers and in patients with early stage chronic obstructive pulmonary disease

P.V.Struchkov^{1,2}, O.E.Borisova^{1,2}, A.V.Ivanushkina¹, O.S.Tseka², A.V.Potemkin², E.O.Tseka², I.A.Manichev³, V.G.Shcherbitsky³

1 – Federal Institution of Additional Education "Institute of Postgraduate Training", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 91, Volokolamskoe av., Moscow, 123371, Russia;

2 – State Institution "Clinical hospital N85", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 16, Moskvorech'e str., Moscow, 115409, Russia;

3 – Educational Academic and Industrial National Unitary Concern "Unitekhprom BGU": 1, Kurchatova str., Minsk, 220108, Belarus' Republik

Summary

The aim of this study was to evaluate diagnostic value of capnography for early detection of lung function disorders in smokers. *Methods.* We compared results of capnography and spirometry and selected the most informative capnographic parameters in three groups of patients ($n = 25$ each): in non-smokers with normal spirometry, in smokers with normal spirometry and both in smokers and non-smokers with airway obstruction. Curves were obtained for continuous measurement of CO_2 partial tension (PCO_2) against time and volume. *Results.* A significant increase in the slope of capnographic alveolar phase during both tidal and deep expiration and a tendency to alveolar hyperventilation were found in obstructive patients. Similar, but less prominent results were obtained in smokers with normal spirometry. *Conclusion.* Capnography could be useful for early detection of lung function disorders in smokers before preceding occurrence of spirometric abnormalities (airway obstruction). PCO_2 measurement against time was the most valuable parameter.

Key words: capnography, volumetric capnography, ventilation / perfusion ratio, respiratory failure, spirometry.

На сегодняшний день в большинстве кабинетов функциональной диагностики при исследовании функции внешнего дыхания проводится только спирометрия, с помощью которой выявляются преимущественно обструктивные нарушения в случае обструкции бронхов среднего и крупного калибра. Сужение мелких (< 2 мм) дыхательных путей мало сказывается на бронхиальном сопротивлении и практически не ощущается пациентом.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), как правило, начинается с дистальных дыхательных путей, длительно протекает без явных клинических проявлений (кашля, одышки) и может не сопровождаться обструктивными нарушениями при спирометрии, поэтому представляют интерес методы, при помощи которых оценивается состояние респираторной зоны легких, включающей терминальные отделы воздухопроводящих путей и аль-

веолы. Некоторые заболевания — альвеолиты, бериллиоз, некоторые интерстициальные заболевания — также преимущественно ограничиваются респираторной зоной легкого. Поражение респираторной зоны может сопровождаться тяжелой дыхательной недостаточностью при нормальных спирометрических показателях.

Одним из методов, с помощью которых косвенно оценивается состояние респираторной зоны, является капнометрия. Метод широко использовался, в т. ч. в России (1960–1980), когда имелись доступные недорогие капнографы [1–6]. В последние 20–30 лет в нашей стране метод используется недостаточно широко из-за отсутствия доступной аппаратуры. Капнометрия основана на непрерывном измерении концентрации (парциального давления) углекислого газа (PCO_2) при спокойном дыхании и выполнении ряда дыхательных проб (задержка дыхания на вдохе, углубленный выдох и т. п.). Дыхание проводится по открытому контуру при непрерывном отсасывании части воздуха на газоанализатор, работа которого чаще всего основана на принципе поглощения CO_2 в инфракрасной области [2]. При проведении капнометрии оцениваются следующие показатели:

- концентрация CO_2 в альвеолярном пространстве, что дает возможность оценить адекватность альвеолярной вентиляции уровню метаболизма, при этом выявляются альвеолярная норма-, гипопили гипервентиляция соответственно;
- наклон альвеолярной фазы ($\Delta P / \Delta t$), при этом оценивается также равномерность распределения вентиляции и кровотока в легких [3, 4];
- соотношение величин мертвого пространства (МП) (функционального МП, т. е. суммы анатомического и альвеолярного МП) и дыхательного объема;
- мониторинг дыхания, его частота и глубина, что широко используется в отделениях интенсивной терапии и в анестезиологической практике [7].

Наиболее частыми причинами неравномерности распределения вентиляции и кровотока в легких является разной степени выраженности обструкция мелких дыхательных путей в разных участках, нарушения эластических свойств легких, микроциркуляции в легких, очаговые воспалительные и фиброзные процессы в легочной ткани [8]. На ранней стадии ХОБЛ (предболезнь), когда при спирометрии обструктивные нарушения еще не определяются, подобные расстройства выявляются с помощью капнографии [5]. Поскольку одним из основных этиологических факторов ХОБЛ является курение [9, 10], то представляет интерес влияние этого фактора на респираторную функцию легких на ранней стадии развития заболевания, когда обструктивные нарушения при спирометрии еще не регистрируются.

При расчете капнограммы по кривым зависимости PCO_2 используются 2 подхода: от времени [1–4] и от объема выдыхаемого воздуха (капноволюметрия) [11]. В 1-м случае оцениваются следующие по-

казатели: концентрация CO_2 в конце спокойного выдоха ($PetCO_2$); $\Delta P / \Delta t$ [3, 4]; угол между восходящей частью кривой и альвеолярной фазой (угол α); угол между альвеолярной фазой и нисходящей частью кривой (угол β) [12, 13]; индекс *Tulou* — разница значений $PetCO_2$ в конце максимально глубокого выдоха и в конце спокойного выдоха [14]. Рассчитывается также отношение объема МП к дыхательному объему (V_d / V_t).

При капноволюметрии (требуется одновременная запись спирограммы и капнограммы) рассчитываются $\Delta P / \Delta t$ при спокойном и глубоком выдохе, величины альвеолярного и анатомического МП и ряд других показателей [11].

Целью работы явились изучение возможности использования капнометрии для выявления ранних нарушений функции легких у курящих лиц, выявление наиболее информативных показателей капнограммы для решения поставленной задачи, а также сопоставление данных капно- и спирометрии.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 75$) мужского пола в возрасте 23–70 лет (медиана (Me) = 39 (33; 46)), которые были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 25$) — некурящие лица без жалоб и анамнестических указаний на заболевания органов дыхания; 2-я ($n = 25$) — курящие (индекс курения (ИК) — 3–63 пачко-лет; $Me = 17$ (5; 25) с нормальными показателями спирометрии; 3-я ($n = 25$: курящие — 22; некурящие — 3) — пациенты с обструктивными нарушениями при спирометрии (ИК — 8–80 пачко-лет; $Me = 28$ (23; 42)). При этом у 2 человек выявлена умеренная обструкция (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) = 65 и 68 %_{долж.}), у 1 — резко выраженная обструкция (кривая поток — объем типа "зуб акулы") ($ОФВ_1 = 32$ %_{долж.}), у остальных — легкая степень ($ОФВ_1 > 70$ %_{долж.}). Наличие бронхиальной обструкции и ее степень определялись по рекомендациям *American Thoracic Society / European Respiratory Society* (2005) [15].

Всем пациентам были выполнены спирометрия и капнометрия с использованием спироанализатора MAC-1 (УНП РУП "Унитехпром БГУ", Белоруссия). По показателям спирометрии ($ОФВ_1$; форсированная жизненная емкость легких — ФЖЕЛ; $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$; средняя скорость воздушного потока между 25 и 75 % ФЖЕЛ — $СОС_{25-75}$) оценивались наличие обструкции и степень ее выраженности; показатели капнометрии подвергались дальнейшей компьютерной обработке. Запись капнограммы проводилась в положении пациента сидя с перекрытым носовым дыханием в течение 1–2 мин до достижения ровного спокойного дыхания. После установления спокойного дыхания проводился маневр максимально глубокого выдоха после спокойного вдоха (рис. 1).

Данные прибора экспортировались в персональный компьютер и обрабатывались с помощью программы *Microsoft Office 2010*. В результате были получены 2 кривые зависимости концентрации CO_2 :

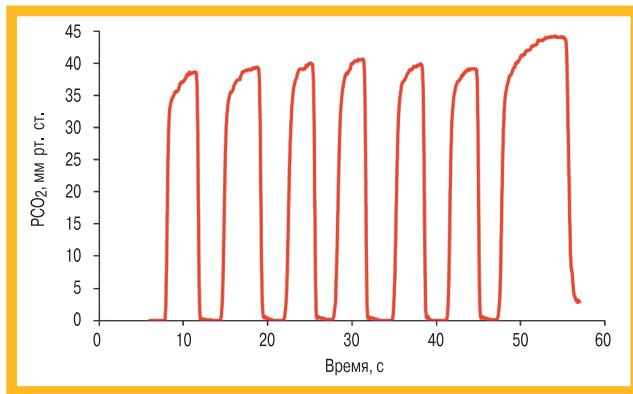


Рис. 1. Запись капнограммы (зависимость PCO_2 от времени). Первые 6 циклов — спокойное дыхание, 7-й — максимально глубокий выдох

Figure 1. Capnographic PCO_2 against time. The first 6 cycles were recorded during tidal breathing, the 7th cycle was recorded during maximal deep expiration.

от времени (капнометрия) и объема выдыхаемого воздуха (капноволуметрия).

На кривой концентрация CO_2 — время выделяют следующие точки и интервалы (рис. 2): А (начало подъема кривой) — начало выхода газа из смешанной зоны; АВ — выход газа из смешанной зоны; ВС — альвеолярная фаза — выход газа из альвеолярного пространства; С — конец выдоха, начало вдоха.

В ходе исследования анализировались следующие показатели кривой концентрация CO_2 — время:

- $PetCO_2$ — концентрация CO_2 в конце спокойного и максимально глубокого выдоха ($PetCO_{2\text{гл}}$) (см. рис. 2 — точка С). По значению $PetCO_2$ оценивалась адекватность альвеолярной вентиляции уровню метаболизма: нормо-, гипо-, гипервентиляция. В норме $PetCO_2 = 35\text{--}45$ мм рт. ст.;
- индекс *Tulou* [14];
- оценка величин углов: α — между интервалами АВ и ВС на кривой; β — между интервалом ВС и началом вдоха (см. рис. 2) при спокойном дыхании и глубоком выдохе — $\alpha_{\text{гл}}$, $\beta_{\text{гл}}$ [7, 12, 13];
- $\Delta PCO_2 / \Delta t$ спокойного и максимально глубокого выдоха [3, 4] — скорость прироста PCO_2 в альвео-

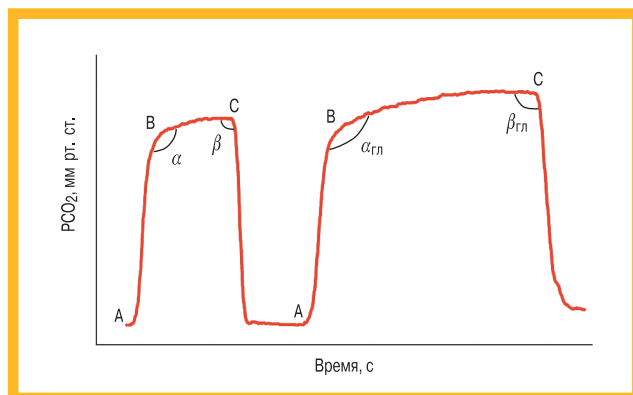


Рис. 2. Точки и интервалы на капнограмме, углы α и β : 1-й цикл — при спокойном дыхании; 2-й — при максимально глубоком выдохе

Figure 2. Point, intervals and angles α and β at a capnogram. The 1st cycle was measured during tidal breathing, the 2nd cycle was measured during maximal deep expiration

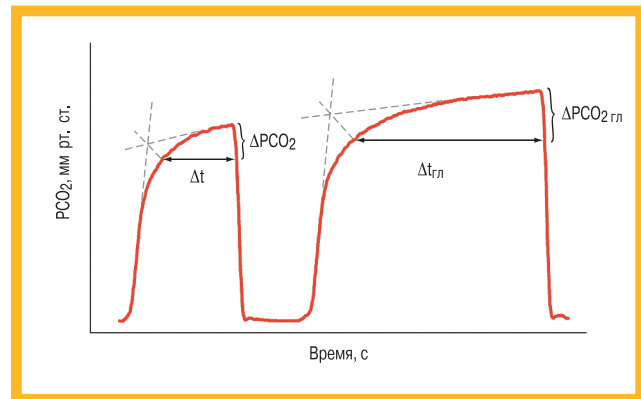


Рис. 3. Оценка величин $\Delta PCO_2 / \Delta t$ спокойного и максимально глубокого выдоха. Показан способ нахождения начала альвеолярной фазы как пересечение биссектрисы угла между касательными, проведенными к восходящей части капнограммы и к альвеолярной фазе капнограммы (по Р.С.Виницкой)

Figure 3. $\Delta PCO_2 / \Delta t$ assessment during tidal and maximal deep expiration (the alveolar phase begins at the intersection point of angle bisectors between tangents traced to the ascendant part of the capnogram and to the alveolar phase of the capnogram (according to R.S.Vinitskaya's method))

лярную фазу, отражающая степень неравномерности вентиляционно-перфузионных отношений (Δt — длительность альвеолярной фазы, ΔPCO_2 — прирост PCO_2 в альвеолярную фазу); точка начала альвеолярной фазы находилась как биссектриса угла между касательными, проведенными к восходящей части капнограммы и альвеолярной фазы) (рис. 3).

На кривой концентрация CO_2 — объем [11] анализировались следующие показатели (рис. 4):

- $\Delta PCO_2 / \Delta V$ спокойного и максимально глубокого выдоха;
- ΔPCO_2 за 1 л выдыхаемого воздуха при максимально глубоком выдохе.

Оценка достоверности различий указанных показателей между 3 группами проводилась с помощью непараметрического критерия Краскела—Уоллиса при уровне значимости 0,05. Попарное сравнение групп проводилось с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни с применением поправки Бонферони ($p = 0,0167$). Обработка результатов выполнена с помощью приложения *Microsoft Excel 2010* и пакета прикладных программ *Statistica 7*.

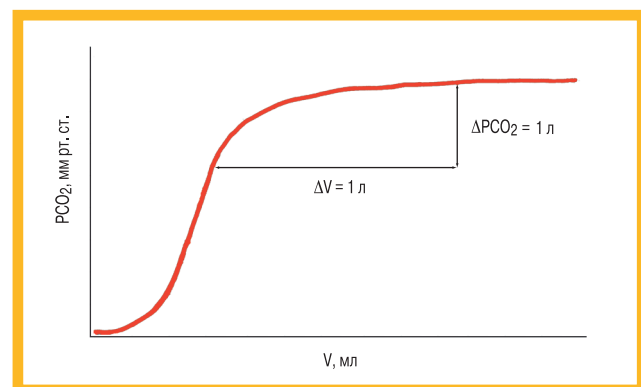


Рис. 4. Оценка показателей капноволуметрии
Figure 4. Assessment of volumetric capnography parameters

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлена описательная статистика всех изучаемых признаков в 3 группах.

В результате сравнения были выявлены статистически значимые различия между пациентами 3 групп по признакам: $PetCO_2$, α -, $\alpha_{тл}$, $\beta_{тл}$, $\Delta P / \Delta t_{тл}$. Полученные данные отражают тенденцию к увеличению значений альвеолярной вентиляции: от 1-й ко 2-й группе у курильщиков и особенно – в 3-й группе при наличии обструкции, хотя во всех группах значение $PetCO_2$ соответствовало норме. Возрастание угла α от 1-й группы ко 2-й и 3-й и рост величины $\Delta P / \Delta t_{тл}$ отражает увеличение $\Delta P / \Delta t$ на капнограмме, что свидетельствует о нарастании неравномерности распределения вентиляции и кровотока в легких [2–4, 7, 12, 13]. При этом более значимые межгрупповые различия выявлялись для капнограммы углубленного выдоха.

При попарном сравнении установлены статистически значимые различия у больных 1-й и 3-й групп по всем ранее выявленным признакам ($PetCO_2$, α , $\alpha_{тл}$, $\beta_{тл}$, $\Delta P / \Delta t_{тл}$); 2-й и 3-й – только по признакам $PetCO_2$, α -, $\alpha_{тл}$; 1-й и 2-й – статистически значимых различий не выявлено (табл. 2).

Курение является основным этиологическим фактором развития ХОБЛ [9, 10]. В данном исследо-

вании принимали участие некурящие и курящие лица. И хотя диагноз ХОБЛ не у всех курящих отражался в медицинских документах, сам факт курения рассматривался как потенциальная предстидия ХОБЛ. Установлено, что у пациентов с бронхиальной обструкцией даже легкой степени имеется увеличение $\Delta P / \Delta t$ на капнограмме по сравнению с нормой как при спокойном, так и (в большей степени) – при глубоком выдохе (рис. 5–9).

Проба с глубоким выдохом, впервые использованная P.P.Tulou [14], оказалась более информативной по сравнению с таковой при спокойном выдохе. Полученные результаты отражают наличие неравномерности распределения вентиляции и кровотока в легких [3–4, 16] у пациентов с бронхиальной обструкцией. Отмечена также тенденция к повышению уровня альвеолярной вентиляции у лиц с обструкцией, хотя значения $PetCO_2$ не выходили за пределы нормальных значений. Примеры сопоставления результатов капнографии и спирометрических данных у пациентов с разной степенью бронхиальной обструкции представлены на рис. 5–9. Во 2-й группе (курильщики без спирометрических признаков обструкции) показатели, полученные при проведении капнографии, занимали промежуточные значения между 1-й и 3-й группами, отражая тенденцию к развитию вентиляционно-перфузионных рассо-

Таблица 1
Результаты капнографии у пациентов 3 групп
Table 1
Capnography parameters in patients' groups

Показатель	1-я группа, n = 25			2-я группа, n = 25			3-я группа, n = 25			p
	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %	Me	25 %	75 %	
$PetCO_2$, мм рт. ст.	37,6	35,3	40,5	36,9	35	39,7	35	32	36,4	0,0178
$PetCO_{2m}$, мм рт. ст.	41,5	38,9	45,5	42,2	39,5	44,2	39,4	36,1	43,7	0,1476
Индекс Tulou, мм рт. ст.	5,0	3,6	5,5	4,8	4,1	6	4,5	2,9	7,3	0,9817
α	106	103	111	106	103	110	112	107	120	0,0046
$\alpha_{тл}$	99	98	101	100	98	102	103	102	106	0,0001
β	83	78	85	80	77	85	80	71	82	0,0989
$\beta_{тл}$	89	87	90	86	85	89	86	80	87	0,0032
$\Delta P / \Delta t$, мм рт. ст. / с	1,8	1,3	2,2	1,7	1,4	2,4	2,1	1,7	2,8	0,1011
$\Delta P / \Delta t_{тл}$, мм рт. ст. / с	0,67	0,58	0,94	0,86	0,69	1,03	1,04	0,80	1,36	0,0024
ΔP за 1 л, мм рт. ст.	5,7	4,5	7,6	5,8	4,8	6,3	6,8	4,4	8,0	0,3764
$\Delta P / \Delta V$, мм рт. ст. / л	6,6	5,1	9,3	6,1	4,5	7,4	8,3	4,7	9,7	0,2732
$\Delta P / \Delta V_{тл}$, мм рт. ст. / л	4,9	4,4	6,8	5,2	3,9	6	5,5	3,8	7,6	0,6310

Примечание: Me 25 % и 75 % – значения 25-го и 75-го процентилей.
Note: Me, median; 25% and 75%, 25th and 75th percentiles.

Таблица 2
Значения Me, интерквартильных размахов и уровней значимости попарного сравнения признаков в 3 группах
Table 2
Mediana, interquartile range and significance level in paired comparison between patients' groups

Признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
$PetCO_2$, мм рт. ст.	37,6 (35,3; 40,5)	36,9 (35; 39,7)	35 (32; 36,4)	0,834	0,0148*	0,0143*
α	106 (103; 111)	106 (103; 110)	112 (107; 120)	0,841	0,0048*	0,0046*
$\alpha_{тл}$	99 (98; 101)	100 (98; 102)	103 (102; 106)	0,306	0,0005*	0,00007*
β	89 (87; 90)	86 (85; 89)	86 (80; 87)	0,078	0,1294	0,00059*
$\Delta P / \Delta t_{тл}$, мм рт. ст. / с	0,67 (0,58; 0,94)	0,86 (0,69; 1,03)	1,04 (0,80; 1,36)	0,069	0,0336	0,00128*

Примечание: * – статистически значимые различия по критерию Манна–Уитни при $p = 0,0167$.
Note: * – statistically significant difference in Mann–Whitney test for $p = 0.0167$.

гласований. Это согласуется с выводами *З.В.Воробьевой* [5], где были выявлены изменения на капнограмме в виде увеличения объема МП у больных ХОБЛ в начальной стадии при отсутствии спирометрических признаков бронхиальной обструкции. Можно предположить, что при ХОБЛ, основным этиологическим фактором которой является курение, поражение органов дыхания начинается с респираторной зоны легких. Поэтому с помощью капнометрии возможна ранняя диагностика респираторных нарушений у курильщиков задолго до появления признаков бронхиальной обструкции и клинических проявлений ХОБЛ. На рис. 10 представлен пример изменений на капнограмме у курильщика при нормальных спирометрических показателях (отсутствие спирометрических признаков обструкции).

Заключение

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- развитие бронхиальной обструкции даже легкой степени у больных ХОБЛ сопровождается увеличением уровня альвеолярной вентиляции и развитием неравномерного распределения вентиляции и кровотока в легких;
- курение приводит к нарушениям распределения вентиляции и кровотока в легких по аналогии с таковыми при бронхиальной обструкции. Эти нарушения могут выявляться у курящих лиц даже при отсутствии спирометрических признаков бронхиальной обструкции;
- при помощи капнометрии выявляются ранние нарушения респираторной функции легких у курящих даже в случае отсутствия изменений при спирометрии;
- наиболее информативными показателями, полученными при проведении капнографии для выявления ранних нарушений респираторной функции легких у курящих, являются $\Delta P / \Delta t$, особенно при глубоком выдохе.

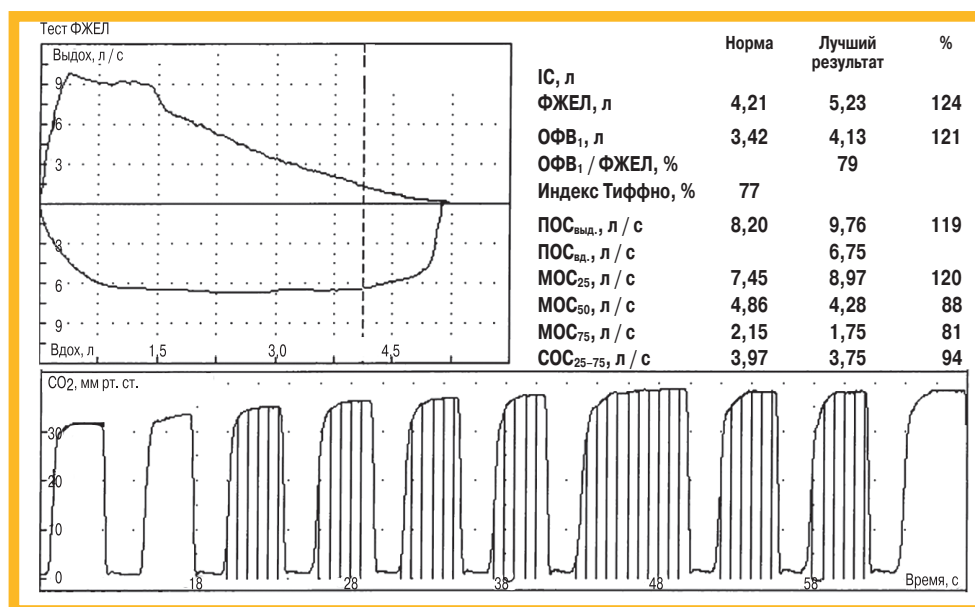


Рис. 5. Показатели кривой поток – объем и данные капнографии соответствуют норме: $ОФВ_1 / ФЖЕЛ = 79\%$; $ОФВ_1 = 121\%$ долж.; горизонтальное расположение альвеолярной фазы; 7-й цикл – глубокий выдох
Figure 5. Normal parameters of flow-volume curve and capnogram: $FEV_1 / FVC, 79\%$ pred.; $FEV_1, 121\%$ pred., alveolar phase is horizontal; the 7th cycle is recorded during deep expiration

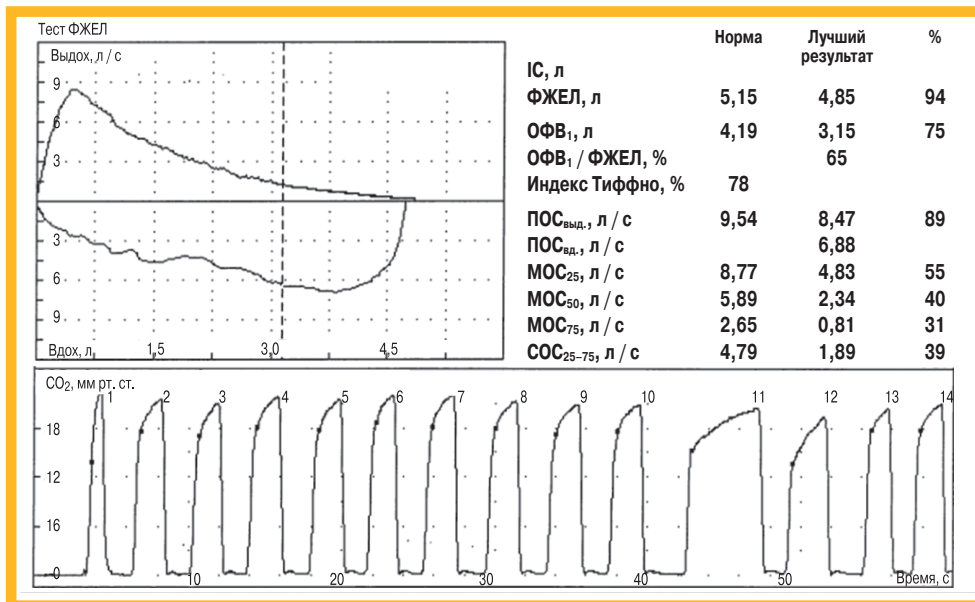


Рис. 6. Легкая степень обструкции, выявленная при спирометрии ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ = 65\%$; $ОФВ_1 = 75\%$ долж.) и изменения на капнограмме с увеличенным $\Delta P / \Delta t$ и признаками альвеолярной гипервентиляции ($PetCO_2 \approx 20$ мм рт. ст.); 11-й цикл – глубокий выдох
Figure 6. Mild airway obstruction in spirometry ($FEV_1 / FVC, 65\%$ pred.; $FEV_1, 75\%$ pred.) and an abnormal capnogram with increased slope of the alveolar phase and alveolar hyperventilation ($PetCO_2, 20$ mmHg). The 11th cycle is recorded during deep expiration

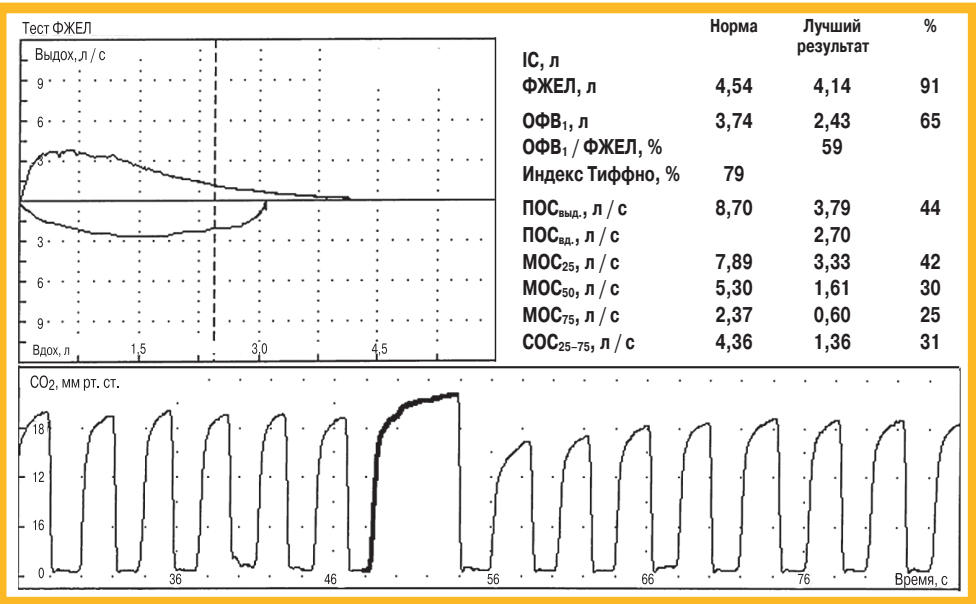


Рис. 7. Умеренная степень обструкции, выявленная при спирометрии (ОФВ₁ / ФЖЕЛ = 59 %, ОФВ₁ = 65 %_{долж.}) и изменения на капнограмме; альвеолярная гипервентиляция (PetCO₂ ≈ 28 мм рт. ст.)
Figure 7. Moderate airway obstruction in spirometry (FEV₁ / FVC, 59%_{pred.}; FEV₁, 65%_{pred.}) and an abnormal capnogram with alveolar hyperventilation (PetCO₂, 28 mmHg)

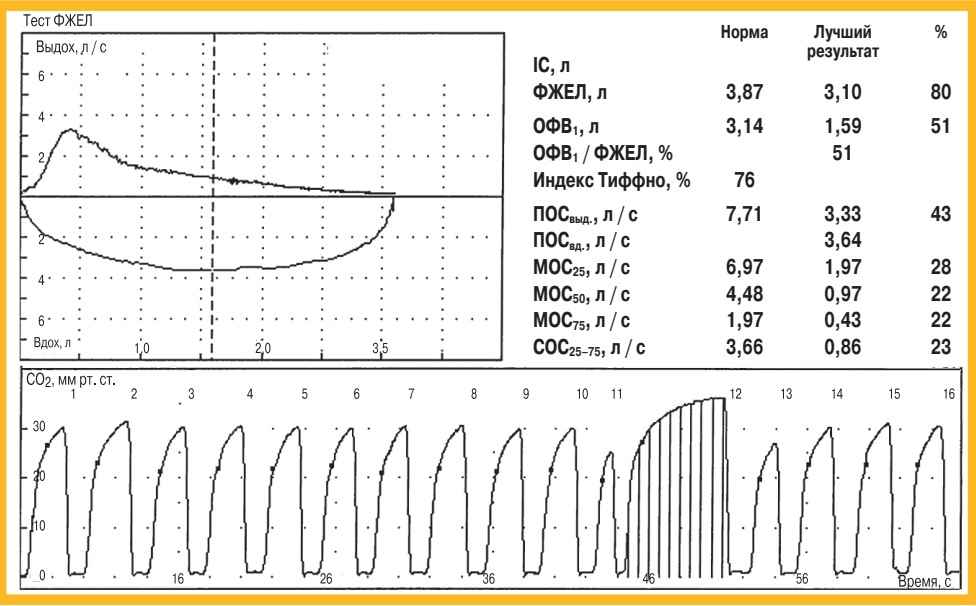


Рис. 8. Средняя степень обструкции, выявленная при спирометрии (ОФВ₁ / ФЖЕЛ = 51 %, ОФВ₁ = 51 %_{долж.}) и изменения на капнограмме: увеличение ΔP / Δt и индекса Tulou; альвеолярная гипервентиляция (PetCO₂ = 30 мм рт. ст.); 12-й цикл – глубокий выдох
Figure 8. Moderate airway obstruction in spirometry (FEV₁ / FVC, 51%_{pred.}; FEV₁, 51%_{pred.}) and an abnormal capnogram with increased slope of the alveolar phase, increased difference for PetCO₂ between deep and tidal expiration (Tulou index) and alveolar hyperventilation (PetCO₂, 30 mmHg). The 12th cycle is recorded during deep expiration

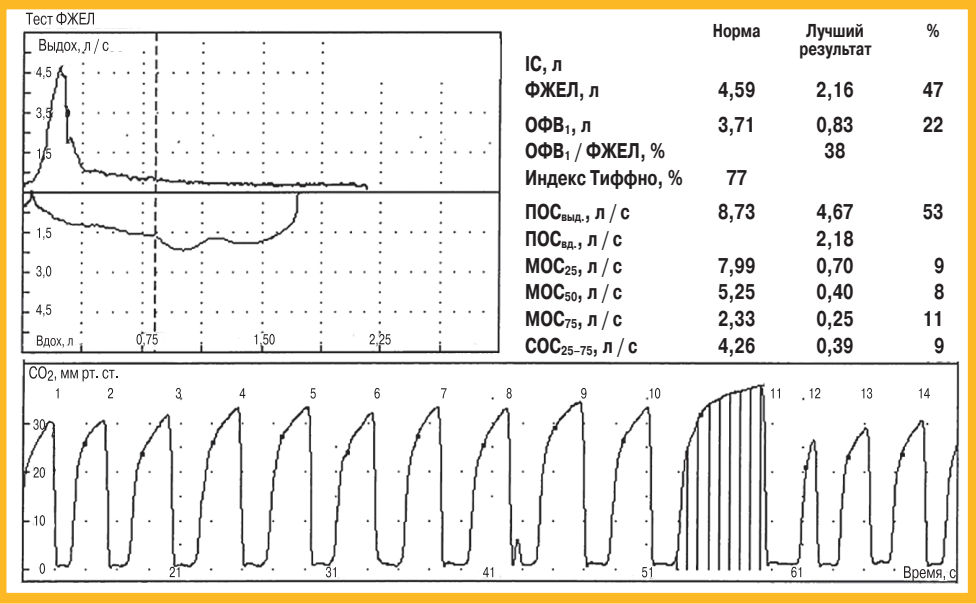


Рис. 9. Резко выраженная бронхиальная обструкция, выявленная при спирометрии (ОФВ₁ / ФЖЕЛ = 38 %, ОФВ₁ = 22 %_{долж.}), изменения на капнограмме (см. рис. 8); 11-й цикл – глубокий выдох
Figure 9. Severe airway obstruction in spirometry (FEV₁ / FVC, 38%_{pred.}; FEV₁, 22%_{pred.}) and an abnormal capnogram similar to that describes in the Fig. 8. The 11th cycle is recorded during deep expiration

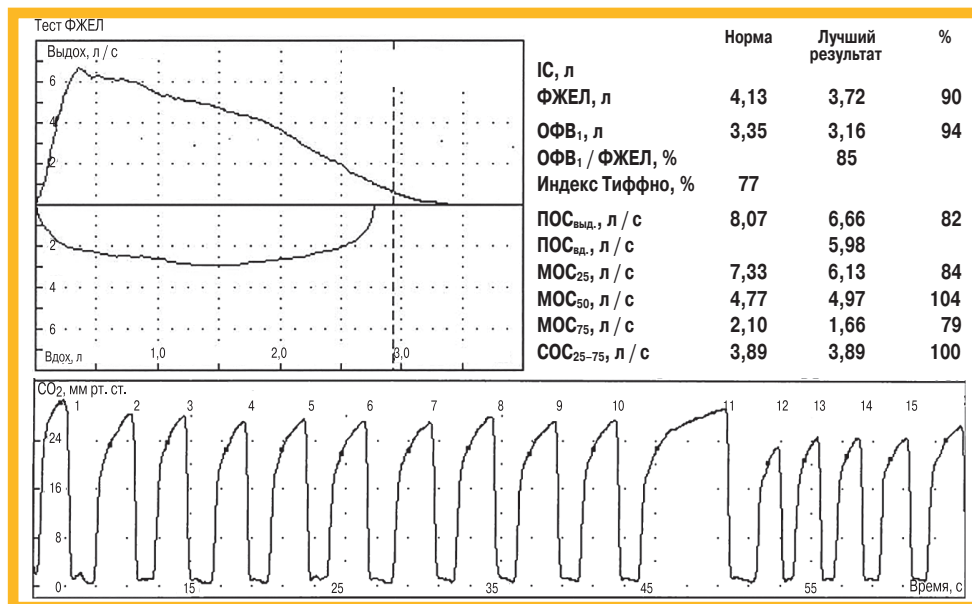


Рис. 10. Изменения на капнограмме (увеличение $\Delta P / \Delta t$; альвеолярная гипервентиляция, $P_{et}CO_2 = 30$ мм рт. ст.) при нормальной спирометрии (ОФВ₁ = 94 %_{доп.}, ОФВ₁ / ФЖЕЛ = 85 %) у курильщика (ИК – 60 пачко-лет); 11-й цикл – глубокий выдох
Figure 10. An abnormal capnogram with increased slope of the alveolar phase, alveolar hyperventilation ($P_{et}CO_2$, 30 mmHg) in a smoker (smoking index 60) with normal spirometry (FEV₁ / FVC, 85%_{pred.}; FEV₁, 94%_{pred.}). The 11th cycle is recorded during deep expiration

Литература

- Бокша В.Г., Карпов А.П. Изучение дыхательной функции легких методом капнографии. *Терапевтический архив*. 1972; 44 (8): 36–39.
- Виницкая Р.С., Цузмер Т.С., Коганова Н.А. Применение инфракрасного газоанализатора CO₂ для анализа альвеолярного воздуха. В кн.: Новые приборы газового анализа в современной медицине. Казань; 1967: 158–165.
- Виницкая Р.С., Коганова Н.А. Определение чувствительности дыхательного центра к CO₂ у человека. *Физиология*. СССР. 1967; 63 (4): 450–454.
- Виницкая Р.С., Коганова Н.А. Особенности определения минутного кровотока методом возвратного дыхания. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1977; 2: 245–247.
- Воробьева З.В. Функция внешнего дыхания при хронической обструктивной болезни легких в стадии 0 (ноль). *Функциональная диагностика*. 2005; 2: 29–32.
- Редхаммер Р. Значение капнографии в оценке распределения "вентиляция–кровоток" в легких. В кн.: Функциональные исследования в пульмонологии. Ленинград; 1976: 57–61.
- Юхно А.Н., Щелкунов В.С., Гуков Б.К. Применение длительной капнометрии в интенсивной терапии пульмонологических больных. В кн.: Сборник трудов III Национального Конгресса по болезням органов дыхания. СПб; 1992.
- Уэст Дж. Физиология дыхания. Пер. с англ. М.: Мир; 1988.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–54.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD; 2014.
- Kars A.H., Bogaard J.M., Stijnen T. et al. Dead space and slope indices from the expiratory carbon dioxide tension-volume curve. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1829–1836.
- van Meerten R.J. Expiratory gas concentration curves for examination of uneven distribution of ventilation and perfu-

sion in the lung. First communication: theory. *Respiration*. 1970; 27: 552–564.

- You B., Peslin R., Duvivier C. et al. Expiratory capnography in asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 318–323.
- Tulou P.P. Distribution of ventilation; clinical evaluation by rapid CO₂ analysis. *Dis. Chest*. 1966; 49: 139–146.
- Brusasco V., Crapo R., Viegi G., eds. ATS / ERS Task force: Standardisation of lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720–735.
- Сильвестров В.П., Семин С.Н., Марциновский В.Ю. Возможности капнографии в ранней диагностике обструктивных нарушений вентиляции. *Терапевтический архив*. 1989; 61 (3): 91–94.

Поступила 17.12.14

УДК 616.24-036.12-07:616.24-008.7-07

References

- Boksha V.G., Karpov A.P. Investigation of respiratory function of the lungs using capnography. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1972; 44 (8): 36–39 (in Russian).
- Vinitskaya R.S., Tsuzmer T.S., Koganova N.A. Use of CO₂ gas infrared analyzer for analysis of alveolar air. In: *Novye pribory gazovogo analiza v sovremennoy meditsine*. Kazan'; 1967: 158–165 (in Russian).
- Vinitskaya R.S., Koganova N.A. Detection of CO₂ sensitivity of the respiratory center in human. *Fiziologiya*. SSSR. 1967; 63 (4): 450–454 (in Russian).
- Vinitskaya R.S., Koganova N.A. Detection of blood minute circulation using re-breathing method. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1977; 2: 245–247 (in Russian).
- Vorob'eva Z.V. Lung function in stage 0 chronic obstructive pulmonary disease. *Funktsional'naya diagnostika*. 2005; 2: 29–32 (in Russian).
- Redkhammer R.A. A significance of capnography for evaluation of ventilation–perfusion ratio in the lungs. In: *Functional investigation in pneumology*. Leningrad; 1976: 57–61 (in Russian).
- Yukhno A.N., Shchelkunov V.S., Gukov B.K. Use of long-term capnography in intensive care of patients with respiratory diseases. In: *Collected scientific papers of the 3rd Russian National Congress on respiratory diseases*. Saint-Petersburg, 1992 (in Russian).
- West J. *Respiratory Physiology*. Translated from English. Moscow: Mir; 1988 (in Russian).

9. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–54 (in Russian).
10. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD; 2014.
11. Kars A.H., Bogaard J.M., Stijnen T. et al. Dead space and slope indices from the expiratory carbon dioxide tension-volume curve. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1829–1836.
12. van Meerten R.J. Expiratory gas concentration curves for examination of uneven distribution of ventilation and perfusion in the lung. First communication: theory. *Respiration*. 1970; 27: 552–564.
13. You B., Peslin R., Duvivier C. et al. Expiratory capnography in asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 318–323.
14. Tulou P.P. Distribution of ventilation; clinical evaluation by rapid CO₂ analysis. *Dis. Chest*. 1966; 49: 139–146.
15. Brusasco V., Crapo R., Viegi G., eds. ATS / ERS Task force: Standardisation of lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720–735.
16. Sil'vestrov V.P., Semin S.N., Martsinovskiy V.Yu. Possibilities of capnography for early diagnosis of ventilatory disorders. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1989; 61 (3): 91–94 (in Russian).

Received December 17, 2014

UDC 616.24-036.12-07:616.24-008.7-07

Информация об авторах

Стручков Петр Владимирович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации" ФМБА России, зав. отделением функциональной диагностики ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России; тел.: (910) 465-59-26; e-mail: struchkov57@mail.ru

Борисова Ольга Евгеньевна – ассистент кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации" ФМБА России, врач отделения функциональной диагностики ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России; тел.: (910) 465-59-26; e-mail: struchkov57@mail.ru

Иванушкина Алина Владимировна – клинический ординатор кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО "Институт повышения квалификации" ФМБА России; тел.: (910) 465-59-26; e-mail: struchkov57@mail.ru

Цека Олег Сергеевич – д. м. н., профессор, главный врач ФГБУЗ "Клиническая больница № 85" ФМБА России; тел.: (499) 324-85-52; e-mail: info@kb85.ru

Потемкин Анатолий Викторович – к. м. н., зам. главного врача ФГБУЗ "Клиническая больница № 85" ФМБА России; тел.: (499) 324-85-52; e-mail: info@kb85.ru

Цека Евгения Олеговна – к. м. н., зав. центральной поликлиникой ФГБУЗ "Клиническая больница № 85" ФМБА России; тел.: (499) 324-85-52; e-mail: info@kb85.ru

Маничев Игорь Александрович – к. ф.-м. н., зав. лабораторией разработки оборудования для спирометрии УНП РУП "Унитехпром БГУ"; тел.: (37517) 398-12-12; e-mail: spirolab@unitechprom.by

Щербицкий Виктор Георгиевич – к. ф.-м. н., научный сотрудник лаборатории разработки оборудования для спирометрии УНП РУП "Унитехпром БГУ"; тел.: (37517) 398-12-12; e-mail: spirolab@unitechprom.by

Author information

Struchkov Petr Vladimirovich, MD, Professor, Head of Department of Clinical Physiology and Functional Diagnosis, Federal Institution of Additional Education "Institute of Postgraduate Training", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief of the Division of Functional Diagnosis, State Institution "Clinical hospital N85", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (910) 465-59-26; e-mail: struchkov57@mail.ru

Borisova Olga Evgen'evna, Assistant Lecturer, Department of Clinical Physiology and Functional Diagnosis, Federal Institution of Additional Education "Institute of Postgraduate Training", Federal Medical and Biological Agency of Russia; a physician at the Division of Functional Diagnosis, State Institution "Clinical hospital N85", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (910) 465-59-26; e-mail: struchkov57@mail.ru

Ivanushkina Alina Vladimirovna, resident physician, Department of Clinical Physiology and Functional Diagnosis, Federal Institution of Additional Education "Institute of Postgraduate Training", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (910) 465-59-26; e-mail: struchkov57@mail.ru

Tseka Oleg Sergeevich, MD, Professor, Hospital Chief Executive Officer, State Institution "Clinical hospital N85", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 324-85-52; e-mail: info@kb85.ru

Potemkin Anatoliy Viktorovich, PhD, Deputy Chief, State Institution "Clinical hospital N85", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 324-85-52; e-mail: info@kb85.ru

Tseka Evgeniya Olegovna, PhD, Head of Central Outpatient Hospital, State Institution "Clinical hospital N85", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 324-85-52; e-mail: info@kb85.ru

Manichev Igor' Aleksandrovich, PhD in Physics and Mathematics, Head of Laboratory of Spirometry Equipment Development, Educational Academic and Industrial National Unitary Concern "Unitekhprom BGU"; tel.: (37517) 398-12-12; e-mail: spirolab@unitechprom.by

Shcherbitskiy Viktor Georgievich, PhD in Physics and Mathematics, Researcher, Laboratory of Spirometry Equipment Development, Educational Academic and Industrial National Unitary Concern "Unitekhprom BGU"; tel.: (37517) 398-12-12; e-mail: spirolab@unitechprom.by

Антиоксидантный эффект амброксола при обострении хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением

В.А.Никитин, О.В.Карпукхина, Л.В.Васильева

ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России: 394622, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Резюме

У пациентов ($n = 98$) с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ожирением и у здоровых лиц ($n = 23$) изучены содержание в крови малонового диальдегида (МДА), окислительная модификация белков (ОМБ) и антирадикальная активность сыворотки крови (АРА). Уровень МДА определялся с помощью тиобарбитуровой кислоты. Определение ОМБ было основано на взаимодействии окисленных аминокислотных остатков (альдегидные и кетонные группировки) с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов. Уровень АРА крови определялся по аутоокислению адреналина спектрофотометрически. Больные были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 48$) получали традиционную терапию (небулизированные бронхолитические препараты и глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты, кислород при необходимости, мукоактивные препараты *per os*) и амброксол 30 мг 1 раз в сутки внутривенно; больным 2-й группы ($n = 50$) вместо парентерального амброксола на фоне аналогичной в остальном фармакотерапии внутривенно вводился физиологический раствор. Установлено, что уровень ОМБ у обследуемых достоверно выше, чем у здоровых лиц. При этом АРА сыворотки крови при обострении ХОБЛ у больных с ожирением значимо ниже, чем у здоровых. При внутривенной терапии амброксолом наблюдался не только антиоксидантный эффект, но и положительное влияние на клинические проявления обострения и достижение ремиссии заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, оксидативный стресс, амброксол.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-175-179

Antioxidant effect of ambroxol in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in obese patients

V.A.Nikitin, O.V.Karpukhina, L.V.Vasil'eva

State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394622, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate antioxidant activity and clinical efficacy of parenteral ambroxol in obese patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Methods.* Malondialdehyde (MDA), oxidative modification of proteins (MBP) and antiradical activity of (ARA) were measured in blood sera of 98 patients with acute exacerbation of COPD and obesity and in 23 healthy subjects. MDA was measured using thiobarbituric acid. MBP was detected using interaction between oxidized amino acid residues (aldehyde and ketone groups) with 2,4-dinitrophenylhydrazine (2,4-DNPH) and formation of 2,4-dinitrophenylhydrazone. Blood serum antiradical activity was detected by spectrophotometry of epinephrine autooxidation. Patients were divided into two groups: 48 COPD patients were treated with conventional therapy (bronchodilators via nebulize, glucocorticoids, antibiotics, oxygen, if necessary, mucoactive drugs orally) and ambroxol 30 mg q.d. IV; 50 patients were treated with similar conventional therapy and saline solution IV as placebo. *Results.* OMB level was significantly higher in COPD patients compared to that of healthy subjects. Antiradical activity in patients with acute exacerbation of COPD was significantly lower compared to healthy subjects. Intravenous ambroxol had antioxidant activity, improved clinical manifestations of acute exacerbation of COPD and contributed to faster recovery.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, oxidative stress, ambroxol.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смерти в мире. Распространенность ХОБЛ среди людей старше 40 лет составляет 10,1 %. В настоящее время ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, причем уровень смертности от этого заболевания неуклонно возрастает [1, 2]. Важную роль в патогенезе ХОБЛ играет оксидативный стресс, при котором в результате дисбаланса в системе "оксиданты—антиоксиданты" происходит избыточное образование активных форм кислорода и ослабляется антиоксидантная защита (АОЗ) [3, 4]. При воздействии активных форм кислорода отмечаются иммунологические расстройства, повреждает-

ся структура легочной ткани, что способствует воспалительному процессу [5]. Эти процессы особенно интенсифицируются при обострении ХОБЛ, которое является одной из самых распространенных причин обращения за медицинской помощью [6], способствует более быстрому прогрессированию заболевания [7], приводит к декомпенсации сопутствующих заболеваний [8] и является основной причиной смерти таких больных [9].

Частой сопутствующей ХОБЛ патологией является ожирение [10, 11]. Число обострений ХОБЛ при ожирении возрастает и, как следствие, увеличивается и частота госпитализаций. У лиц с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела

отмечается более низкий уровень противовоспалительного интерлейкина-10, угнетающего продукцию провоспалительных цитокинов, синтез супероксидионов и оксида азота при помощи активированных моноцитов [12]. Возможно, что тяжесть обострений ХОБЛ при ожирении обусловлена в т. ч. более выраженными оксидативными нарушениями. Согласно современным рекомендациям, в лечении обострений ХОБЛ наряду с ингаляционными бронходилататорами, глюкокортикостероидами, антибактериальными препаратами, кислородотерапией, неинвазивной и инвазивной вентиляцией легких рекомендуются методы мобилизации и удаления бронхиального секрета, в частности мукоактивные препараты. Их роль в ускорении разрешения обострения может быть обусловлена не только улучшением процесса эвакуации избыточного бронхиального секрета, но и антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, которыми некоторые из них обладают [13]. Одним из таких препаратов является амброксол. Известно его положительное влияние на мукоцилиарный клиренс, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, способность подавлять выработку активных форм кислорода [14, 15].

Целью представленной работы явилось изучение антиоксидантного действия и клинической эффективности парентерального амброксола при обострении ХОБЛ у больных с ожирением.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие больные ХОБЛ ($n = 98$), обратившиеся за медицинской помощью в связи с обострением заболевания. У всех пациентов была установлена II–IV степень ХОБЛ по GOLD [1]. Все больные были курильщиками и имели ≥ 2 признаков обострения ХОБЛ по *N.R.Anthonisen et al.* [16]. У каждого из участников исследования получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, в т. ч. антропометрические измерения – индекс массы тела (ИМТ) и соотношение окружности талии и бедер (ОТ / ОБ). Из исследования исключались больные, нуждающиеся в респираторной поддержке, с тяжелым обострением ХОБЛ с признаками нестабильной гемодинамики, угнетения сознания; сатурация кислородом составляла $< 90\%$.

Для исследования функции внешнего дыхания проводилась спирометрия на компьютерном спирометре "Диамант" (ООО "Алекс Медика", Россия), при этом определялись общепринятые параметры, необходимые для выявления и оценки степени тяжести нарушений бронхиальной проходимости: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно до и после бронходилатационного теста с 400 мкг сальбутамола. Показатели анализировались путем расчета фактических величин и сравнения их с расчетными должными величинами в зависимости от возраста, пола и антро-

пометрических данных. В исследование были включены пациенты с показателем индекса Тиффно $< 70\%$. Для оценки тяжести ХОБЛ использовались также субъективные инструменты: оценочный тест по ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*) и модифицированная шкала одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*); для оценки интенсивности кашля – визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивалась по уровню малонового диальдегида (МДА), определяемого с помощью тиобарбитуровой кислоты [17], и окислительной модификации белков (ОМБ), определение которой основано на взаимодействии окисленных аминокислотных остатков (альдегидные и кетонные группировки) с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов [18]. Состояние АОЗ оценивалось по антирадикальной активности сыворотки крови, определяемой по аутоокислению адреналина (АОА) спектрофотометрически [19]. Для получения контрольных значений изучаемых показатели ПОЛ и АОЗ исследовались также у практически здоровых добровольцев ($n = 23$).

Больные были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n = 48$) получали традиционную терапию (небулизированные бронхолитики и глюкокортикостероиды, антибиотики, кислород при необходимости, мукоактивные препараты *per os*) и амброксол 30 мг 1 раз в сутки внутривенно; больным 2-й группы ($n = 50$) вместо парентерального амброксола на фоне аналогичной в остальном фармакотерапии внутривенно вводился физиологический раствор.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного пакета *Statistica 5.0* с применением парного t-критерия Стьюдента. При $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными.

Результаты и обсуждение

Обострение ХОБЛ у больных с ожирением сопровождается интенсификацией процессов ПОЛ и снижением активности АОЗ (табл. 1). Уровень МДА и ОМБ у обследуемых был достоверно выше, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$), при этом антирадикальная активность сыворотки крови при обострении ХОБЛ у лиц с ожирением – значимо ниже ($p < 0,001$). При этом подтверждаются современные литературные

Таблица 1
Показатели процессов ПОЛ и АОЗ
при обострении ХОБЛ у пациентов с ожирением

Table 1
Parameters of lipid peroxidation and antioxidant defense
in obese patients with acute exacerbation of COPD

Показатель	Здоровые, $n = 23$	ХОБЛ + ожирение, $n = 98$	p
МДА, ммоль / л	11,7 ± 0,5	15,6 ± 0,9	$< 0,05$
ОМБ, нмоль / мг белка	50,1 ± 3,2	75,2 ± 4,1	$< 0,05$
АОА, усл. ед.	12,3 ± 6,0	-8,0 ± 2,1	$< 0,001$

данные об оксидативном стрессе при обострении ХОБЛ и предполагается положительный клинический эффект от включения схему лечения антиоксидантной терапии.

Исследование завершили все участники ($n = 98$). По демографическим и клиническим показателям больные 2 групп достоверно не различались между собой (табл. 2). В обеих группах подавляющее большинство составили мужчины, все были активными курильщиками со стажем ≈ 36 пачко-лет. ИМТ у всех соответствовал диагнозу ожирение, соотношение ОТ / ОБ было характерно для его абдоминально-висцерального типа. Параметры ожирения в 1-й и 2-й группах достоверно не различались ($p > 0,05$). Все пациенты относились к группе высокого риска обострений (наличие > 2 обострений в предыдущем году): $3,7 \pm 1,1$ в 1-й группе и $3,8 \pm 1,3$ — во 2-й ($p > 0,05$). Длительность заболевания в группах сравнения была также сопоставима: в 1-й группе она составила $7,2 \pm 2,8$, во 2-й — $6,7 \pm 2,5$ года. При поступлении в стационар в обеих группах отмечались выраженные клинические симптомы обострения ХОБЛ (интенсивный продуктивный кашель и одышка); выявлена также высокая степень выраженности симптомов ХОБЛ по САТ. Межгрупповых различий при этом также не выявлено ($p > 0,05$). Степень выраженности бронхообструктивного синдрома при поступлении подтверждена не только субъективными симптомами и данными физическое обследования, но и результатами спирометрии. При поступлении в стационар в 2 группах отмечено снижение ОФВ₁ до $44,5 \pm 15,8$ %_{долж.} и $46,7 \pm 16,2$ %_{долж.}; ФЖЕЛ — до $68,8 \pm 20,6$ %_{долж.} и $70,1 \pm 21,0$ %_{долж.} соответственно ($p < 0,05$).

На 10-й день лечения в обеих группах наблюдалась нормализация показателей ПОЛ (табл. 3), а также достоверное снижение содержания МДА в сыво-

Таблица 2
Исходная характеристика больных с обострением ХОБЛ и ожирением
Table 2
Baseline characteristics of obese patients with acute exacerbation of COPD

Параметр	1-я группа, $n = 48$	2-я группа, $n = 50$
Пол, м / ж	41 / 7	44 / 6
Возраст, годы	$63,7 \pm 6,4$	$64,2 \pm 6,2$
ИМТ, кг / м	$36,8 \pm 5,3$	$37,3 \pm 6,1$
ОТ / ОБ, см	$1,09 \pm 0,07$	$1,04 \pm 0,1$
Стаж курения, пачко-лет	$35,8 \pm 10,7$	$36,4 \pm 9,9$
Число обострений в предыдущем году	$3,7 \pm 1,1$	$3,8 \pm 1,3$
Длительность заболевания, годы	$7,2 \pm 2,8$	$6,7 \pm 2,5$
Оценка по шкалам, баллы:		
• САТ	$26,8 \pm 5,5$	$28,0 \pm 6,4$
• одышка по mMRC	$3,65 \pm 0,23$	$3,78 \pm 0,17$
• кашель по ВАШ	$2,43 \pm 0,13$	$2,47 \pm 0,10$
ФЖЕЛ, % _{долж.}	$68,8 \pm 20,6$	$70,1 \pm 21,0$
ОФВ ₁ , % _{долж.}	$44,5 \pm 15,8$	$46,7 \pm 16,2$

Примечание: $p > 0,05$.

Таблица 3
Влияние амброксола на показатели процессов ПОЛ и АОЗ при обострении ХОБЛ у больных с ожирением
Table 3
Effects of ambroxol on lipid peroxidation and antioxidant defense in obese patients with acute exacerbation of COPD

Показатель	1-я группа, $n = 48$		2-я группа, $n = 50$	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА, ммоль / л	$15,4 \pm 0,8$	$9,3 \pm 1,4^*$	$15,7 \pm 1,1$	$11,8 \pm 1,9^*$
ОМБ, нмоль / мг белка	$74,4 \pm 3,8$	$53,6 \pm 4,0^{**}$	$76,2 \pm 4,2$	$61,8 \pm 3,1^*$
АОА, усл. ед.	$-7,8 \pm 2,2$	$3,5 \pm 1,4^{**}$	$-8,1 \pm 1,9$	$1,2 \pm 0,7^*$

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения; ** — $p < 0,05$ по сравнению с показателями 2-й группы после лечения.

Notes: * — $p < 0.05$ for the difference between pre-treatment and post-treatment parameters; ** — $p < 0.05$ for the difference between post-treatment parameters of the 1st and the 2nd groups.

ротке крови, причем у пациентов, получающих амброксол, это снижение было несколько большим. Однако достоверного отличия концентрации МДА на 10-й день лечения в группах не получено. Терапия с использованием парентерального введения амброксола способствовала нормализации ОМБ. Этот показатель был достоверно меньше после лечения в 1-й группе по сравнению со 2-й, что свидетельствует об антиоксидантном эффекте применяемого препарата и подтверждается результатами изучения АОА. После лечения в обеих группах наблюдалось статистически значимое торможение свободно-радикального окисления и возросла активность антирадикальной защиты. В группе получающих амброксол эти процессы были достоверно интенсивнее, чем во 2-й.

Пациенты хорошо переносили лечение амброксомом, нежелательных явлений не зарегистрировано. Нормализация процессов ПОЛ и активация АОЗ сопровождалась клиническим эффектом, более значимым в 1-й группе. В обеих группах к 10-му дню лечения достоверно уменьшилась интенсивность кашля и одышки. В 1-й группе указанные клинические симптомы были достоверно меньше по сравнению с группой сравнения. У получающих амброксол оценка кашля составила $1,25 \pm 0,22$ балла, одышки — $2,35 \pm 0,20$ балла, во 2-й группе — $1,56 \pm 0,16$ и $2,77 \pm 0,22$ балла соответственно ($p < 0,05$). О положительном влиянии на клиническую симптоматику обост-

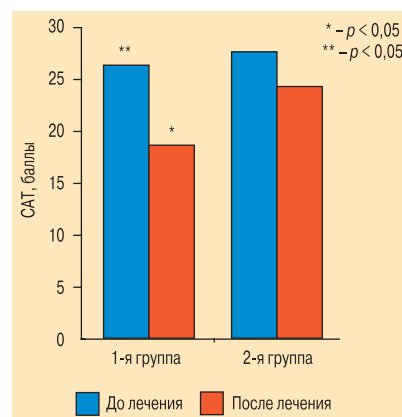


Рисунок. Динамика клинических симптомов по результатам САТ у больных с обострением ХОБЛ и сопутствующим ожирением
Figure. Change in clinical symptoms according to CAT test in patients with acute exacerbation of COPD and comorbid obesity

рения ХОБЛ у больных с сопутствующим ожирением свидетельствовали и результаты оценки влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациента и статус его здоровья с помощью САТ (см. рисунок). У пациентов обеих групп число баллов по САТ к 10-му дню лечения уменьшалось, но в 1-й группе уменьшение было статистически значимым, а во 2-й — незначимым. Кроме того, у пациентов, получающих лечение амброксолом, к 10-му дню лечения число баллов по САТ было значимо меньше, чем во 2-й группе. Отмечалась положительная динамика спирометрических показателей. В группе больных, получающих парентеральное лечение амброксолом, ФЖЕЛ увеличилась с $68,8 \pm 20,6$ до $79,2 \pm 16,4$ % ($p < 0,05$), показатель ОФВ₁ повысился с $44,5 \pm 15,8$ до $53,2 \pm 13,5$ % ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы показатель ФЖЕЛ возрос с $70,1 \pm 21,0$ до $74,5 \pm 13,7$ % ($p > 0,05$), а ОФВ₁ — с $46,7 \pm 16,2$ до $51,2 \pm 13,5$ % ($p > 0,05$). Таким образом, в 1-й группе динамика показателей ФВД была более выраженной.

Таким образом, внутривенное применение амброксола в комплексном лечении обострения ХОБЛ у больных с сопутствующим ожирением способствовало активации антиоксидантной защиты, в результате повышалась клиническая эффективность лечения. Роли оксидативного стресса в патогенезе ХОБЛ и применению мукоактивных препаратов с антиоксидантной целью при этой патологии посвящено много работ. Важно выяснение роли процессов ПОЛ и состояния АОЗ у больных ХОБЛ с сопутствующей патологией, т. к. последняя встречается очень часто.

Заключение

Установлено, что у больных ХОБЛ с сопутствующим ожирением обострение респираторной патологии сопровождается интенсификацией процессов ПОЛ и снижением антирадикальной активности крови. При внутривенной терапии амброксолом наблюдался не только антиоксидантный эффект, но и положительное влияние на функциональные показатели бронхообструкции, клинические проявления обострения и достижение ремиссии заболевания.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2014 report is available on www.goldcopd.com
2. National Lung Health Education Program (NLHEP). Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. *Chest*. 1998; 113: 123S–163S.
3. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 1998: 92–110.
4. Kelly F.J. Oxidative lung injury. In: Free radicals, nitric oxide and inflammation: molecular, biochemical and clinical aspects. NATO: Science Series. Amsterdam: IOS Press; 2003: 273–251.

5. Коган А. Х. Фагоцитзависимые кислородные — свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней. *Вестн ПамН*. 1999; 2: 3–10.
6. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analyses of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med*. 2006; 5: 343–349.
7. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluations of acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002; 121: 1449–1455.
8. Smeeth L., Thomas S.L., Hall A. J. et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N. Engl. J. Med*. 2004; 351: 2611–2618.
9. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patient admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J.A.M.A*. 1995; 274: 1852–1857.
10. Eisner M.D., Blanc P.D., Sidney S. et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir. Res*. 2007; 8: 7.
11. Vozoris N.T., O'Donnell D.E. Prevalence, risk factors, activity limitation and health careutilization of an obese population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J*. 2012; 19: e18–e24.
12. Woszczek G., Chen L.Y., Maginani S. et al. IL-10 inhibits cysteinyl leukotriene-induced activation of human monocytes and monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol*. 2008; 180 (11): 7597–7603.
13. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–54.
14. Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K. et al. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol. Toxicol*. 2003; 92 (4): 173–179.
15. Фархутдинов У.Р., Петряков В.В., Фархутдинов Р.Р. и др. Муколитическая терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2012; 1: 47–51.
16. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med*. 1987; 106: 196–204.
17. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1989; 7: 8–9.
18. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Порохов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопросы медицинской химии*. 1995; 1 (41): 24–26.
19. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы. *Вопросы медицинской химии*. 1999; 3 (45): 109–116.

Поступила 02.04.15

УДК [616.24-036.12-06:616-056.52]-085.234

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2014 report is available on www.goldcopd.com

2. National Lung Health Education Program (NLHEP). Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. *Chest*. 1998; 113: 123S–163S.
3. Soodaeva S.K. Pulmonary oxidant and anti-oxidant systems in chronic obstructive pulmonary disease. In: Chronic obstructive lung diseases. Moscow: *Binom*; 1998: 92–110 (in Russian).
4. Kelly F.J. Oxidative lung injury. In: Free radicals, nitric oxide and inflammation: molecular, biochemical and clinical aspects. NATO: Science Series. Amsterdam: *IOS Press*; 2003: 273–251.
5. Kogan A. Kh. Phagocyte-related oxygen and free radical mechanisms of autoaggression in natural history of internal diseases. *Vesti RAMN*. 1999; 2: 3–10 (in Russian).
6. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analyses of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med*. 2006; 5: 343–349.
7. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluations of acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002; 121: 1449–1455.
8. Smeeth L., Thomas S.L., Hall A. J. et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N. Engl. J. Med*. 2004; 351: 2611–2618.
9. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patient admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J.A.M.A.* 1995; 274: 1852–1857.
10. Eisner M.D., Blanc P.D., Sidney S. et al. Body composition and functional limitation in COPD. *Respir. Res*. 2007; 8: 7.
11. Vozoris N.T., O'Donnell D.E. Prevalence, risk factors, activity limitation and health careutilization of an obese population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J*. 2012; 19: e18–e24.
12. Woszczek G., Chen L.Y., Magineni S. et al. IL-10 inhibits cysteinyl leukotriene-induced activation of human monocytes and monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol*. 2008; 180 (11): 7597–7603.
13. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–54 (in Russian).
14. Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K. et al. Depressant effects of ambroxol and erdosteinene on cytokine synthesis, granule enzyme, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol. Toxicol*. 2003; 92 (4): 173–179.
15. Farkhutdinov U.R., Petryakov V.V., Farkhutdinov R.R. et al. Mucolytic therapy of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2012; 1: 47–51 (in Russian).
16. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med*. 1987; 106: 196–204.
17. Korobeynikova E.N. Modified detection of lipid peroxidation products in thiobarbituric acid reaction. *Laboratornoe delo*. 1989; 7: 8–9 (in Russian).
18. Dubinina E.E., Burmistrov S.O., Khodov D.A., Porotov I.G. Oxidative modification of human blood sera proteins and a method for detection. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1995; 1 (41): 24–26 (in Russian).
19. Sirota T.V. A novel approach to investigation of epinephrine autooxidization and a role for measurement of superoxide dismutase activity. *Voprosy meditsinskoj khimii*. 1999; 3 (45): 109–116 (in Russian).

Received April 02, 2015

UDC [616.24-036.12-06:616-056.52]-085.234

Информация об авторах

Никитин Владимир Анатольевич – к. м. н., ассистент кафедры терапии ИДПО ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru

Карпухина Ольга Викторовна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: kr_olyushka@mail.ru

Васильева Людмила Валентиновна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ИДПО ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru

Author information

Nikitin Vladimir Anatol'evich, PhD, Assistant Lecturer, Department of Therapy, Institute of Physician Training, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru

Karpukhina Ol'ga Viktorovna, Assistant Lecturer, Department of Propaeutics of Internal Diseases, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: kr_olyushka@mail.ru

Vasil'eva Lyudmila Valentinovna, MD, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Physician Training, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru

Ингаляционный оксид азота: возможности улучшения оксигенации при остром респираторном дистресс-синдроме

В.А.Штабницкий^{1,2}, А.Г.Чучалин^{1,2}

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

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

Резюме

Несмотря на общий прогресс при ведении пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), общая летальность продолжает оставаться высокой. Обязательным компонентом ведения больных с ОРДС является искусственная вентиляция легких. При назначении таким пациентам ингаляционного оксида азота (iNO) в целях улучшения оксигенации эффективно улучшается газообмен. **Цель:** определение места iNO в комплексной терапии ОРДС. **Материалы и методы:** в исследовании принимали участие пациенты с ОРДС ($n = 30$) среднетяжелого и тяжелого течения. Индекс оксигенации (ИО) (отношение показателей парциального давления кислорода в артериальной крови – PaO_2 и содержания кислорода во вдыхаемом воздухе – FiO_2) составил $113,3 \pm 33,7$; фракция шунта (Qs / Qt) – $40,5 \pm 12,9$ %; оценка по шкалам степени тяжести *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) – $20,3 \pm 1,9$ балла, повреждения легких (*Lung Injury Score*) – $2,7 \pm 0,7$ балла. С целью улучшения оксигенации всем пациентам назначался iNO в дозе от 5 ppm, критерием ответа на терапию был прирост ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 20$ %. **Результаты:** ответ на терапию отмечен у 62 % больных; наблюдался закономерный прирост ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ со 107,5 до 172,5 ($p < 0,05$); уменьшение Qs / Qt – с 39,3 до 27,9 ($p < 0,05$). У ответивших на терапию пациентов достоверно отмечались более выраженное нарушение оксигенации и нормальные показатели центральной гемодинамики; iNO не оказывал влияния на прогноз при ОРДС; медиана выживаемости была на 3 дня больше у больных, получавших iNO, однако данная разница была статистически недостоверной. **Заключение:** iNO является одним из эффективных способов улучшения оксигенации при ОРДС. На терапию iNO лучше отвечают пациенты с тяжелым ОРДС и нормальными показателями центральной гемодинамики.

Ключевые слова: ОРДС, дыхательная недостаточность, оксид азота.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-180-186

Inhaled nitric oxide: way to improve oxygenation in acute respiratory distress syndrome

V.A.Shtabnitskiy^{1,2}, A.G.Chuchalin^{1,2}

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

2 – State Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Summary

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an actual problem of the modern medicine. Despite current progress in management of such patients, an all-cause mortality is still very high. Mandatory approach to all ARDS patients is mechanical ventilation (MV). There are several additional ways to increase oxygenation rate in ARDS; inhaled nitric oxide (iNO) is one of them. **Aims:** The aim of our study was to determine a role of iNO in therapy of ARDS. **Methods:** We involved 30 patients with moderate to severe ARDS, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, 113.3 ± 33.7 ; Qs / Qt , 40.5 ± 12.9 %; APACHE II score, 20.3 ± 1.9 ; Lung Injury Score, 2.7 ± 0.7 . iNO was administered to all patients in a starting dose of 5 ppm titrated to get positive response with $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ increase > 20 % from baseline. **Results:** 62 % of patients positively responded to the therapy. We observed an increase in $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ from 107.5 to 172.5 ($p < 0.05$) and a decrease in Qs / Qt from 39.3 to 27.9 ($p < 0.05$). Responders had statistically significantly worse oxygenation and better hemodynamics (cardiac output) parameters comparing to non-responders. iNO did not alter survival rate; patients treated with iNO had median survival time 3 days longer but this difference was not statistically significant. **Conclusions:** iNO is an effective way to improve oxygenation in ARDS patients. Better response was seen in patients with severe ARDS and stable central hemodynamics.

Key words: ARDS, respiratory failure, nitric oxide.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – это клинический синдром, связанный с первичным или вторичным повреждением всех слоев альвеоларно-капиллярной мембраны (эндотелиального, альвеоларного, интерстиция) эндо- и экзотоксическими факторами [1]. ОРДС характеризуется острым, в течение 7 дней, началом с появлением двусторонних инфильтратов при рентгенографическом или компьютерно-томографическом исследовании легких, гипоксемией с индексом оксигенации (ИО) (отношение показателей парциального давления кис-

лорода в артериальной крови – PaO_2 и фракции кислорода в дыхательной смеси – $\text{FiO}_2 \geq 300$ мм рт. ст.) при вентиляции с положительным давлением на выдохе ≥ 5 см вод. ст. и отсутствии данных за левожелудочковую недостаточность [2]. Впервые ОРДС описан D.G.Ashbaugh (1967) в виде серии случаев тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности (ДН) [3].

По данным разных авторов, ОРДС встречается от 1,5 до 17,9 случаев на 100 тыс. населения [3, 4]. Летальность при ОРДС в настоящее время снижается:

если к моменту описания синдрома ее частота составила 60–40 %, то в исследованиях ARDS Network (2000) — уже 35 %, а в работах [6–8] — 20 %. ДН при ОРДС рефрактерна к кислородотерапии, в большинстве случаев при развитии ОРДС необходима длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Достаточно подробно описано вентилятор-ассоциированное повреждение легких, связанное с баротравмой легких и перерастяжением альвеол при ИВЛ, повторным открытием и схлопыванием альвеол, а также с наличием высоких фракций кислорода в дыхательной смеси [9, 10]. Для снижения степени повреждения легких при ИВЛ была сформирована концепция "протективной вентиляции", когда дыхательный объем ограничивается 6–8 мл / кг массы тела, а давление плато — 35 см вод. ст. При использовании данной методики кардинально изменился подход к вентиляции, и по результатам исследования ARDS Network летальность при ОРДС снизилась на 22 % [11, 12]. С целью избавления от травмирующих факторов ИВЛ предложены дополнительные способы улучшения оксигенации: использование ингаляционного оксида азота (iNO), заместительная терапия сурфактантом, высокочастотная вентиляция легких и вентиляция в положении больного на животе (*prone position*) [13–16].

iNO — это высокореактивный газ, обладающий свойствами селективного вазодилататора [17]. В комплексной терапии ОРДС iNO используется с 1993 г. [18]. Несмотря на явное улучшение показателей оксигенации [19, 20], при терапии iNO прогноз не улучшается, что было подтверждено в рандомизированном исследовании [21]. Несмотря на отсутствие влияния на выживаемость, iNO является одним из эффективных методов коррекции гипоксемии при ОРДС [22].

Целью настоящего исследования явилось определение места iNO как средства симптоматической помощи у пациентов с ОРДС при ИВЛ.

Материалы и методы

В открытое сравнительное проспективное исследование были включены пациенты, находившиеся на ИВЛ, с ОРДС I и II стадии различной этиологии (ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$ мм рт. ст.; потребность в $\text{FiO}_2 > 60$ %, уровень положительного давления на выдохе (РЕЕР) > 10 см вод. ст.). Из исследования исключались пациенты с острой левожелудочковой недостаточностью и другими причинами ДН, в т. ч. с хронической легочной патологией до развития настоящего заболевания. При поступлении состояние больных оценивалось по шкалам степени тяжести — *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) и повреждения легких — *Lung Injury Score* (LIS), с помощью которой оценивается степень повреждения легких по показателю ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, необходимому уровню РЕЕР, статическому комплаенсу (C_{stat}), выраженностью рентгенологической инфильтрации легких. Проводился бактериологический посев жидких сред организма, в т. ч. крови;

оценивались: уровень системного воспаления по показателю С-реактивного белка (СРБ); показатели транспорта кислорода по результатам оценки кислотно-щелочного состояния артериальной и венозной крови, в т. ч. ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$; альвеолярно-артериальный градиент ($A-a \text{ O}_2$); фракция шунта (Q_s / Q_t); доставка кислорода (DO_2); потребление кислорода (VO_2); коэффициент утилизации кислорода ($\text{VO}_2 / \text{DO}_2$); центральная гемодинамика по показателям сердечного выброса (СВ), который, в свою очередь, определялся методом импедансной кардиографии.

Всеми участниками исследования подписано информированное согласие. Протокол исследования и форма информированного согласия были утверждены на заседании Этического комитета ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России от 03.09.11 № 1-11/04/20.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ *Statistica 10.0* для Windows. Данные проверялись на нормальность с помощью W-теста Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данные были представлены как $\text{Mean} \pm SD$, в случае ненормального распределения — как $\text{Med} \pm \text{IQR}$ (25–75 %). Для сравнения нормальных величин использовался парный t-критерий Стьюдента. Для сравнения 2 зависимых выборок, которые не подчинялись нормальному распределению, использовался U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения 2 зависимых выборок, которые не подчинялись нормальному распределению, был использован W-критерий Уилкоксона для связанных выборок. Корреляционная зависимость рассчитывалась по методу Спирмена. Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены пациенты с ОРДС ($n = 30$) различной этиологии, в т. ч. внелегочной (63,3 %) (табл. 1).

Средний возраст составил $50,3 \pm 12,1$ года; длительность ИВЛ — $22,3 \pm 10,3$ дня, из них iNO назначался в среднем на $4,3 \pm 2,2$ дня; оценка по шкалам APACHE II — $20,3 \pm 1,9$ балла (с прогнозом летального исхода — $35,5 \pm 6,9$ %), LIS — $2,7 \pm 0,7$ балла.

Таблица 1
Этиологическая структура пациентов с ОРДС
Table 1
Etiological spectrum of ARDS

Причина ОРДС	Число больных, n (%)
Панкреонекроз и перитонит	11 (36,7)
Перитонит М	3 (10)
Массивное оперативное вмешательство	3 (10)
Политравма	1 (3,3)
Гнойная инфекция мягких тканей	1 (3,3)
Внутрибольничная пневмония	6 (20)
Аспирационная пневмония	3 (10)
Внебольничная пневмония	2 (6,7)

У всех пациентов установлены выраженные нарушения оксигенации: ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ составил $113,3 \pm 33,7$; $\text{A-a O}_2 - 531,6 \pm 82,0$ мм рт. ст.; $\text{Qs} / \text{Qt} - 40,5 \pm 12,9$ %. Несмотря на нарушения оксигенации, в пределах нормы оставались следующие показатели: $\text{DO}_2 - 921,4 \pm 268,5$ мл / мин; $\text{VO}_2 - 225,7 \pm 116,0$ мл / мин; $\text{VO}_2 / \text{DO}_2 - 24,3 \pm 8,9$ %. Показатели СВ составили $6,1 \pm 2,0$ л / мин; концентрации СРБ — $167,6 \pm 82,6$ мг / л. Для поддержания должной оксигенации требовались высокие показатели FiO_2 и РЕЕР — $71,2 \pm 9,7$ % и $12,0 \pm 2,3$ см. вод. ст. соответственно. Детальная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Всем пациентам назначался iNO в дозе 5 ppm с последующей титрацией дозы до минимально эффективной. Критерием ответа являлся прирост ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ на ≥ 20 %. Положительный ответ наблюдался у 18 (62 %) больных, средний прирост составил $64,0 \pm 39,7$ %. На фоне терапии iNO у ответивших наблюдался достоверный прирост показателей оксигенации: ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 -$ с $107,5$ ($81,0-134,0$) до $172,5$ ($148,9-194,6$) ($p < 0,001$); $\text{A-a O}_2 -$ с $554,5$ ($537,0-583,0$) до $258,0$ ($192,7-381,4$) ($p < 0,001$); $\text{Qs} / \text{Qt} -$ с $39,3$ ($33,6-46,9$) до $27,9$ ($25,7-31,3$) ($p < 0,001$); рис. 1.

После получения прироста оксигенации снижались параметры ИВЛ, которые потенциально могут повредить легочную ткань: $\text{FiO}_2 -$ с $72,5$ ($65,0-80,0$) до $60,0$ ($45,0-70,0$ %) ($p < 0,001$); РЕЕР — с $12,0$ ($10,0-15,0$) до $10,0$ ($9,0-12,0$) ($p < 0,001$). На фоне улучшения оксигенации и изменения параметров ИВЛ достоверно улучшались показатели СВ: с $6,0$ ($5,0-7,4$) до $7,5$ ($7,0-8,0$) л / мин ($p = 0,036$), в результате наблюдалось улучшение DO_2 с $873,2$ ($742,0-1008,0$) мл / мин vs $1038,0$ ($908,9-1178,0$) мл / мин ($p = 0,003$). Показатели VO_2 и коэффициент $\text{VO}_2 / \text{DO}_2$ достоверно не изменялись (рис. 2).

Таблица 2
Клиническая характеристика пациентов
Table 2
Clinical characterization of patients

Показатель	Mean $\pm$ SD
Возраст, годы	50,3 $\pm$ 12,1
Индекс массы тела, кг / м ²	30,5 $\pm$ 5,5
Длительность ИВЛ, дни	22,3 $\pm$ 10,3
Длительность нахождения в стационаре, дни	27,7 $\pm$ 13,2
АРАСНЕ II, баллы	20,3 $\pm$ 3,5
Прогноз летальности, %	35,5 $\pm$ 6,9
LIS, баллы	2,7 $\pm$ 0,7
$\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$	113,3 $\pm$ 33,7
A-a O_2 , мм рт. ст.	531,6 $\pm$ 82,0
Qs / Qt , %	40,5 $\pm$ 12,9
DO_2 , мл / мин	921,2 $\pm$ 268,5
VO_2 , мл / мин	225,7 $\pm$ 116,0
$\text{VO}_2 / \text{DO}_2$, %	24,3 $\pm$ 8,7
СВ, л / мин	6,1 $\pm$ 2,0
СРБ, мг / л	167,6 $\pm$ 82,6

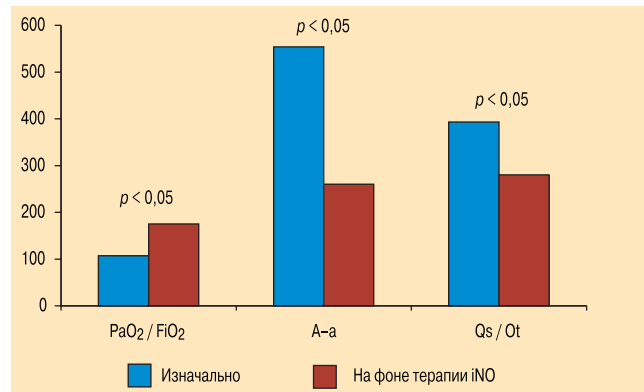


Рис. 1. Изменение показателей оксигенации на фоне терапии iNO
Figure 1. Change in oxygenation parameters under treatment with iNO

Проанализированы причины отсутствия ответа на терапию iNO: показатели СВ у ответивших и не ответивших различались — $6,0$ ($5,0-7,4$) л / мин vs $5,0$ ($4,4-5,3$) л / мин ($p = 0,002$) соответственно. Также установлены различия по ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$: у пациентов с изначально более выраженными нарушениями оксигенации (ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 = 107,5$ ($59,0-174,0$)) наблюдался ответ на терапию iNO, тогда как у больных с менее выраженным нарушением оксигенации (ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 = 123,5$ ($78,0-186,0$)) iNO ответ был понижен; разница между группами была достоверна ($p = 0,031$). При проведении корреляционного анализа выявлена обратная достоверная корреляционная связь между начальным ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ и процентом его прироста ($r = -0,47$; $p < 0,05$) (рис. 3).

Также была выявлена прямая корреляционная связь между начальным показателем СВ и абсолютным приростом ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$. У пациентов с низким СВ наблюдался менее выраженный прирост ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ на фоне терапии iNO, у некоторых — даже отрицательный, тогда как у больных с нормальными показателями центральной гемодинамики наблюдался положительный прирост; данная связь носила также достоверный характер ($r = 0,56$; $p < 0,05$) (рис. 4).

Прирост ИО не различался в группах легочного и внелегочного ОРДС. Так, в группе легочного ОРДС средний прирост ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ составил $46,0$

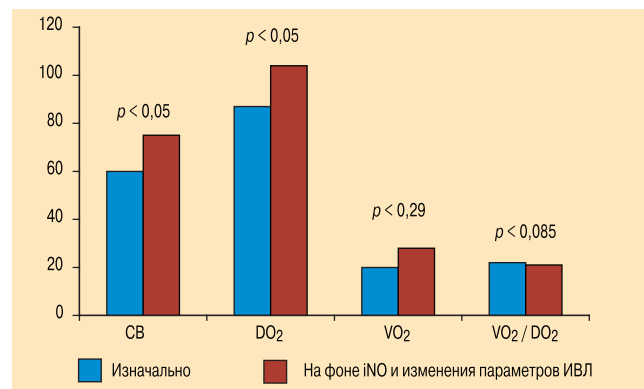


Рис. 2. Изменение центральной гемодинамики и транспорта кислорода после коррекции параметров ИВЛ
Figure 2. Change in the central hemodynamics and oxygen transport after adjustment of mechanical ventilation parameters

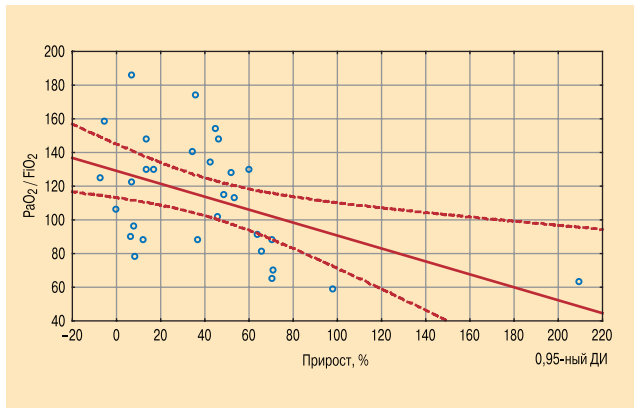


Рис. 3. Корреляционная связь между процентом прироста и исходными показателями ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$

Примечание: 0,95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

Figure 3. Correlation between increase in $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ in percent and baseline $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$

(13,5–60,0) %, тогда как у пациентов с внелегочным ОРДС средний прирост составил 36,2 (8,5–63,8) %; разница между показателями была недостоверной ($p > 0,05$). В группе пациентов с легочным ОРДС на терапию iNO ответили 8 (72 %) из 11 пациентов, тогда как в группе с внелегочным ОРДС – 10 (53 %) из 19, но данная разница была статистически недостоверной ($\chi^2 = 1,17$; $p = 0,28$). По другим показателям, в т. ч. по шкалам АРАСНЕ II, LIS, системного воспаления, достоверного различия у ответивших и не ответивших пациентов не отмечено.

Общая летальность составила 14 (46,7 %) случаев из 30 пациентов: в группе ответивших на терапию iNO умерли 9 (50 %) из 18; в группе не получавших iNO и не показавших чувствительности к нему – 5 (41,6 %) из 12. Показатель относительного риска летального исхода при положительном ответе на iNO составил 1,2 (95%-ный ДИ – 0,53–2,70), но он не являлся статистически достоверным. Медиана выживаемости для всех пациентов составила 20 (15–28) дней от момента начала ИВЛ. Для пациентов, получавших iNO, медиана была 22 дня (17–28), а для нечувствительных к iNO – 19 дней (14–28), однако разница между показателями была статистически недостоверна ($p = 0,52$).

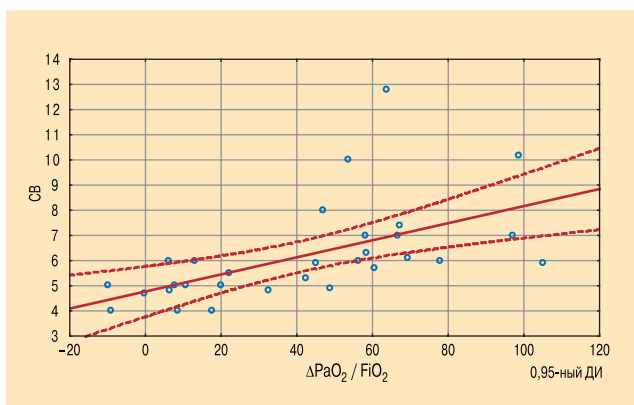


Рис. 4. Корреляционная связь между приростом и исходными показателями ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$

Figure 4. Correlation between absolute increase in $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ and baseline $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$

Согласно протоколу патоморфологического исследования, ОРДС был верифицирован у 7 (58 %) из 12 умерших, у которых проводилось вскрытие; у 2 (17,6 %) определялась двусторонняя сливная пневмония, у 3 (25 %) – пневмония с внутрисосудистым тромбозом. Положительный ответ на терапию iNO наблюдался в 5 из 7 случаев ОРДС. У пациентов с пневмонией положительный ответ наблюдался у 3 из 5 больных с пневмонией и внутрисосудистым тромбозом. Таким образом, среди пациентов с ОРДС доля ответивших составила 71 %, тогда как у пациентов с пневмонией – 60 %.

ОРДС является актуальной проблемой современной пульмонологии и интенсивной терапии. Одним из основных и наиболее грозных проявлений ОРДС является тяжелая гипоксемическая ДН, рефрактерная к кислороду; iNO является одним из методов дополнительного улучшения оксигенации при ОРДС.

Показана гетерогенная структура ОРДС, где основная доля больных представлена так называемым внелегочным ОРДС, в частности у больных с панкреонекрозом. Само по себе разделение на легочный и внелегочный ОРДС представляется интересным в связи с работами ряда отечественных и зарубежных авторов, где показаны различия не только в патогенезе легочного и внелегочного ОРДС, но и в подходах к лечению [23, 24]. В частности коррекция гипоксемии при легочном ОРДС лучше поддается терапии с использованием методов, требующих доставки действующего вещества к альвеолам – инстилляций сурфактанта или перфторана. При внелегочном ОРДС предпочтительны методы альвеолярного рекрутмента и вентиляции в положении больного на животе (*prone position*) [25]. Очевидно, преимущества iNO должны быть у пациентов с легочным ОРДС, однако в данном исследовании не определена разница в приросте оксигенации после терапии iNO у больных с легочным и внелегочным ОРДС, доли ответивших и не ответивших в обоих случаях ОРДС также статистически не различались, однако доля ответивших пациентов преобладала в группе больных с легочным ОРДС. При анализе показателей оксигенации были выявлены интересные особенности: при выраженном нарушении оксигенации, которое проявлялась низким ИО $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ и высокими показателями A-a O_2 и Qs / Qt , наблюдался относительно высокий показатель DO_2 , что, возможно, указывает на гиперкинетический тип кровообращения, характеризующий системный воспалительный ответ и сосудистую недостаточность.

Для поддержания оксигенации у больных проводилась ИВЛ с высокими показателями РЕЕР и FiO_2 . Данные параметры ИВЛ оказывают влияние на оксигенацию через рекрутирование спавшихся альвеол, увеличение площади газообмена и создание высокого парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Однако само по себе РЕЕР может оказывать как позитивное (поддержание альвеол открытыми, снижение повторных эпизодов открытия и закрытия альвеол) так и негативное (перерастяжение легочной ткани, поддержание воспаления,

снижение венозного возврата и ударного объема) влияние на ОРДС [26]. В отличие от концепции протективной вентиляции, не существует однозначного консенсуса о необходимом и оптимальном уровне РЕЕР и влияния его на прогноз при ОРДС. Установлена прямая связь фракции кислорода с повреждением альвеол при формировании активных радикалов, которые поддерживают воспаление и повреждение легких [27].

В данное исследование были включены пациенты с потребностью в $\text{FiO}_2 > 60\%$ и РЕЕР > 10 см вод. ст. Продемонстрирована возможность снижения показателей FiO_2 и РЕЕР, что имеет позитивное значение для профилактики повреждения легких. Целесообразность снижения РЕЕР неоднозначна и должна использоваться на усмотрение лечащего врача.

При проведении анализа причин отсутствия ответа на iNO выявлена закономерность ответа преимущественно у больных с низкими показателями $\text{IO PaO}_2 / \text{FiO}_2$ и нормальным или даже высоким показателем СВ. Других причин отсутствия ответа на терапию iNO не выявлено. Особенность ОРДС как процесса диффузного повреждения альвеол является одним из возможных объяснений лучшего ответа на iNO у больных с низким показателем $\text{IO PaO}_2 / \text{FiO}_2$. Как известно, принцип улучшения оксигенации при назначении iNO связан с расширением сосудов малого круга кровообращения, прилежащих к альвеоле. При ОРДС, который характеризуется диффузным альвеолярным повреждением, существуют разные группы альвеол, в т. ч. менее поврежденные, участвующие в газообмене. При назначении iNO именно благодаря таким альвеолам будет получен прирост оксигенации [22]. Возможно, при тяжелом ОРДС ($\text{IO PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100$) при назначении iNO будет отмечен более значимый прирост показателей оксигенации. Отсутствие ответа у больных с низким СВ связано с несколькими причинами. Вероятно, сердечно-сосудистая недостаточность является лишь одним из проявлений полиорганной недостаточности. В таком случае у пациентов с выраженной полиорганной недостаточностью существует несколько причин для отсутствия ответа на iNO , в т. ч. нарушение потребления кислорода, низкая центральная венозная сатурация, тканевая гипоксия. В таком случае при назначении iNO эти процессы, которые являются проявлениями системной воспалительной реакции, не корректируются. При использовании iNO , расширяющего сосуды малого круга кровообращения, может увеличиваться преднагрузка на левый желудочек, увеличивая приток крови от правых отделов сердца. Хотя в исследование не были включены пациенты с левожелудочковой недостаточностью, данный механизм вполне возможен, с его помощью объясняется отсутствие ответа у больных с изначально низким СВ. К сожалению, не проводилась инвазивная оценка центральной гемодинамики, поэтому сложно сделать вывод о наличии именно такого механизма негативного влияния iNO на гемодинамику и газообмен соответственно. Теоретически iNO способен воздей-

ствовать на большой круг кровообращения, соединяясь с гемоглобином и приводя к снижению системного артериального давления, однако у больных с низким СВ при данном феномене отмечается ухудшение гемодинамики и оксигенации.

Летальность в данном исследовании составила 44,6 %. Однако этот показатель не является высоким в связи с выраженной тяжестью состояния больных с полиорганной недостаточностью и критериями включения в исследование ($\text{IO PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$, потребностью в $\text{FiO}_2 > 60\%$ и РЕЕР > 10 см вод. ст.), т. к. в исследование не были включены пациенты с легким течением ОРДС согласно Берлинскому определению и $\text{IO PaO}_2 / \text{FiO}_2 = 300\text{--}200$, прогноз у которых может быть значительно лучше. Кроме того, в отечественном эпидемиологическом исследовании "РуВент" (2012) была продемонстрирована летальность при ОРДС 44,9 %, что не отличается от полученных данных [28]. Показатели летальности в мире, по данным последних рандомизированных исследований, посвященных возможности улучшения оксигенации и прогноза, составляет $\approx 20\%$, что значительно ниже как полученных данных, так и исторических показателей, когда летальность достигала 80 % [3, 7, 8]. Не продемонстрировано возможности улучшения прогноза при ОРДС, медиана выживаемости была на 3 дня дольше при назначении iNO , однако статистически разница не была достоверна. Возможно, за счет улучшения оксигенации iNO дает лишь дополнительное время для воздействия необходимых препаратов и других методов, применяемых при ОРДС.

Интересные данные были получены при проведении аутопсии ($n = 12$): ОРДС был подтвержден только у 7 умерших, что ставит вопрос о неспецифическом характере его критериев. Действительно, двусторонние инфильтраты, гипоксемия, острое начало может соответствовать двусторонней пневмонии, что и наблюдается в оставшихся 5 случаях. Процент ответа был выше у больных с ОРДС, однако при пневмонии также отмечен прирост оксигенации и положительный ответ на iNO . В таком случае необходимы дальнейшие исследования на тему возможности улучшения оксигенации не только при ОРДС, но и пневмонии и тяжелой ДН.

Заключение

Несмотря на тенденцию к снижению летальности, ОРДС продолжает оставаться одной из серьезных и актуальных проблем современной пульмонологии и интенсивной терапии; iNO является простым и эффективным способом улучшения оксигенации у больных с ОРДС. Место iNO в комплексной терапии до конца не определено. Использование iNO возможно у пациентов с ОРДС среднетяжелого и тяжелого течения, на терапию будут отвечать преимущественно пациенты с тяжелыми нарушениями оксигенации и сохранным СВ. Скорее всего, терапия iNO не оказывает влияния на прогноз при ОРДС, однако остается актуальным вопрос применения

iNO у пациентов с изолированным первичным ОРДС без полиорганной недостаточности. Также остается неизученной возможность применения iNO у пациентов с пневмонией и ДН без ОРДС.

Конфликт интересов авторов относительно опубликованных результатов исследования отсутствует.

Conflict of interests: The authors does not have conflict of interest related to the given study results.

Литература

1. Зильбер А.П. Респираторная медицина. Петрозаводск: Изд-во ПГУ; 1989.
2. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *J.A.M.A.* 2012; 307 (23): 2526–2533.
3. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967; 2: 319–323.
4. Thomsen G.E., Morris A.H. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. *Am. J. Crit. Care Med.* 1995; 152: 965–971.
5. Luhr O.R., Antonsen K., Karlsson M. et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark and Iceland. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1849–1861.
6. Fowler A.A., Hamman R.F., Good J.T. et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 593–597.
7. Abel S.J.C., Finney S.J., Brett S.J. et al. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax.* 1998; 53: 292–294.
8. Spragg R.G., Bernard G.R., Checkley W. et al. Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (10): 1121–1127.
9. Pratt P.C., Vollmer R.T., Shelburne J.D. et al. Pulmonary morphology in multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy. *Am. J. Pathol.* 1979; 95: 191–214.
10. Slutsky A.S., Tremblay L.N. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1721–1725.
11. Morris A.H., Wallace C.J., Menlove R.L. et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 295–305.
12. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes for acute lung injury and acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1301–1308.
13. Rossaint R., Gerlach H., Schmidt-Ruhnke H. et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest.* 1995; 107 (4): 1107–1115.
14. Козлов И.А., Попцов В.Н. Сурфактант-BL и ингаляционный оксид азота при остром респираторном дистресс синдроме у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология.* 2005; 6: 38–41.
15. Carlon G.C., Howland W.S., Ray C. et al. High-frequency jet ventilation: a prospective randomized evaluation. *Chest.* 1983; 84: 551–559.
16. Mure M., Martling C.-R., Lindahl S.G.E. Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated with in prone position. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 1539–1544.
17. Bloch K.D., Ichinose F., Roberts J.D. et al. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75 (2): 339–348.
18. Rossaint R., Flake K.J., Lypez F. et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 399–405.
19. Rossaint R., Gerlach H., Schmidt-Ruhnke H. et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest.* 1995; 107 (4): 1107–1115.
20. Bigatello L.M., Hurford W.E., Kacmarek R.M. et al. Prolonged inhalation of low concentration of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology.* 1994; 80 (4): 761–770.
21. Taylor R.W., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. et al. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2004; 291 (13): 1603–1609.
22. Griffiths M.J., Evans T.W. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (25): 2683–2695.
23. Gattinoni L., Pelosi P., Sutter P.M. et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 3–11.
24. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М. и др. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология.* 2011; VII (3): 5–13.
25. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М. и др. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология.* 2011; VII (4): 5–15.
26. Jardin F., Desfond P., Bazin M. et al. Controlled ventilation with best positive end-expiratory pressure (PEEP) and high level PEEP in acute respiratory failure (ARF). *Intensive Care Med.* 1981; 7 (4): 171–176.
27. Jackson R.M. Molecular, pharmacologic, and clinical aspects of oxygen induced lung injury. *Clin. Chest Med.* 1990; 11 (1): 73–86.
28. Проценко Д.Н., Ярошецкий А.И., Суворов С.Г. и др. Применение ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии: национальное эпидемиологическое исследование "РуВент". *Анестезиология и реаниматология.* 2012; 2: 64–72.

Поступила 23.12.14
УДК 616.24-092-085.032.23

References

1. Zil'ber A.P. Respiratory medicine. Petrozavodsk: PGU; 1989 (in Russian).
2. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *J.A.M.A.* 2012; 307 (23): 2526–2533.
3. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967; 2: 319–323.
4. Thomsen G.E., Morris A.H. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. *Am. J. Crit. Care Med.* 1995; 152: 965–971.
5. Luhr O.R., Antonsen K., Karlsson M. et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark and Iceland. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1849–1861.

6. Fowler A.A., Hamman R.F., Good J.T. et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 593–597.
7. Abel S.J.C., Finney S.J., Brett S.J. et al. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax.* 1998; 53: 292–294.
8. Spragg R.G., Bernard G.R., Checkley W. et al. Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (10): 1121–1127.
9. Pratt P.C., Vollmer R.T., Shelburne J.D. et al. Pulmonary morphology in multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy. *Am. J. Pathol.* 1979; 95: 191–214.
10. Slutsky A.S., Tremblay L.N. Multiple system organ failure: is mechanical ventilation a contributing factor? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1721–1725.
11. Morris A.H., Wallace C.J., Menlove R.L. et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 295–305.
12. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes for acute lung injury and acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1301–1308.
13. Rossaint R., Gerlach H., Schmidt-Ruhnke H. et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest.* 1995; 107 (4): 1107–1115.
14. Kozlov I.A., Poptsov V.N. Surfactant BL and inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in cardiovascular surgery. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2005; 6: 38–41 (in Russian).
15. Carlon G.C., Howland W.S., Ray C. et al. High-frequency jet ventilation: a prospective randomized evaluation. *Chest.* 1983; 84: 551–559.
16. Mure M., Martling C.-R., Lindahl S.G.E. Dramatic effect on oxygenation in patients with severe acute lung insufficiency treated with in prone position. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 1539–1544.
17. Bloch K.D., Ichinose F., Roberts J.D. et al. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75 (2): 339–348.
18. Rossaint R., Flake K.J., Lypetz F. et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 399–405.
19. Rossaint R., Gerlach H., Schmidt-Ruhnke H. et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest.* 1995; 107 (4): 1107–1115.
20. Bigatello L.M., Hurford W.E., Kacmarek R.M. et al. Prolonged inhalation of low concentration of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology.* 1994; 80 (4): 761–770.
21. Taylor R.W., Zimmerman J.L., Dellinger R.P. et al. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2004; 291 (13): 1603–1609.
22. Griffiths M.J., Evans T.W. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (25): 2683–2695.
23. Gattinoni L., Pelosi P., Sutter P.M. et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 3–11.
24. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M. et al. Pathogenesis and differentiated diagnosis of acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect etiological factors. *Obshchaya reanimatologiya.* 2011; VII (3): 5–13 (in Russian).
25. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M. et al. Differentiated treatment of acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect etiological factors. *Obshchaya reanimatologiya.* 2011; VII (4): 5–15 (in Russian).
26. Jardin F., Desfond P., Bazin M. et al. Controlled ventilation with best positive end-expiratory pressure (PEEP) and high level PEEP in acute respiratory failure (ARF). *Intensive Care Med.* 1981; 7 (4): 171–176.
27. Jackson R.M. Molecular, pharmacologic, and clinical aspects of oxygen induced lung injury. *Clin. Chest Med.* 1990; 11 (1): 73–86.
28. Protchenko D.N., Yaroshetskiy A.I., Suvorov S.G. et al. Use of mechanical ventilation in intensive care units: national epidemiological study RuVent. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2012; 2: 64–72 (in Russian).

Received December 23, 2014
УДК 616.24-092-085.032.23

Информация об авторах

Штабницкий Василий Андреевич – ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Минздрава России; научный сотрудник ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: vashtab@rambler.ru
Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Author information

Shtabnitskiy Vasily Andreevich, Assistant Lecturer, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: vashtab@rambler.ru
Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution "N.I.Pirogov Russian National Research Medical University", Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society; Chief Therapist and Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Лечебные эффекты вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку при внебольничной пневмонии

В.В.Иванов, М.А.Харитонов, М.И.Пугачев, В.В.Данцев, С.Л.Гришаев

ФГБВО ВПО "Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова" Министерства обороны РФ: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Резюме

Внебольничная пневмония (ВП) входит в число наиболее распространенных заболеваний органов дыхания человека, занимая лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных соматических болезней. Несмотря на доступные методы диагностики и лечения, в т. ч. современные антибактериальные препараты, летальность данной категории больных остается высокой, а лечение — сложное и дорогостоящее, при этом наибольшую проблему для терапевтов (пульмонологов) представляют пациенты с тяжелым течением ВП. В настоящем исследовании для лечения ВП, помимо стандартной терапии, применялся курс вибрационно-компрессионного воздействия (ВКВ) на грудную клетку при помощи физиотерапевтического аппарата "ВКВ-01" (Россия). В результате применения данного метода у больных ВП различной степени тяжести наблюдались более быстрое клинко-рентгенологическое разрешение инфильтрации легочной ткани, нормализация лабораторных показателей и уменьшение сроков госпитализации (в среднем на 5 дней). Показано, что при ВКВ-терапии у больных ВП улучшается дренажная функция бронхов путем стимуляции экспекторации бронхиального секрета. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности использования физиотерапевтического аппарата "ВКВ-01" в комплексном лечении ВП.

Ключевые слова: пульмонология, внебольничная пневмония, физиотерапия.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-187-195

Chest vibration-compression therapeutic effect in community-acquired pneumonia

V.V.Ivanov, M.A.Kharitonov, M.I.Pugachev, V.V.Dantsev, S.L.Grishaev

Federal Institution "S.M.Kirov Military Academy", Defense Ministry of Russian Federation: 6, Akademika Lebedeva str., Saint-Petersburg, 194044, Russia

Summary

The aim of this study was to assess efficacy of physiotherapeutic device BKB-01 for chest compression-vibration in treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in young patients. *Methods.* The study involved 80 inpatients with CAP treated with standard medications; 40 patients additionally received chest compression-vibration using BKB-01 device. CAP was diagnosed according to according to national and international guidelines; CAP severity was assessed using SMART-COP and SMRT-CO scales. *Results.* Chest compression-vibration contributed to more rapid clinical and radiological resolution of pulmonary infiltration, improvement in laboratory parameters and shortening the length of hospitalization by 5 days in average independently of CAP severity. Chest compression-vibration improved the bronchial drainage by stimulating expectoration of bronchial secret. *Conclusion.* The results showed the clinical efficacy of the BKB-01 device in treatment of CAP.

Key words: pulmonology, community-acquired pneumonia, physiotherapy.

Внебольничная пневмония (ВП) — одно из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания человека. Согласно данным официальной статистики, в России (2012) было зарегистрировано 657 643 случая заболевания ВП. Однако эти цифры не отражают истинной заболеваемости ВП в России, которая, согласно расчетам, достигает 14–15 ‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн человек [1, 2]. Данная тенденция отмечается во многих странах. Причинами этого являются поражение респираторного тракта современными инфекционными агентами и рост распространения лекарственной устойчивости возбудителей к различным фармакологическим группам антимикробных препаратов (АМП). К развитию тяжелых форм ВП с различными осложнениями приводит поздняя обращаемость пациентов за медицинской помощью, бесконтрольный прием АМП и появление на современном рынке некачественных генерических аналогов из разных фармакологических групп. Летальность от ВП среди лиц

молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний остается неизменной на протяжении многих лет и составляет 1–5 % [2–4].

Необходимыми условиями успеха в борьбе с повышенной заболеваемостью ВП являются эффективная профилактика острых респираторных вирусных инфекций, их ранняя диагностика и качественное лечение с применением новых перспективных методов. Реализация этих положений должна основываться на доскональном изучении факторов риска, способствующих развитию заболевания, патогенеза и клинической картины ВП, а также использование в практической работе современных достижений в области пульмонологии, фармакологии и физиотерапии.

Следует признать, что назревшая потребность в новых средствах этиологической и патогенетической терапии ВП пока полностью не реализована. Разработка новых методов лечения, наряду с усилиями профилактической медицины, направленной

на ограничение вредоносного воздействия внешних факторов, служат предпосылкой для решения проблемы ВП. С этой точки зрения представляется перспективной оценка аддитивного воздействия комбинированной медикаментозной и немедикаментозной терапии на течение ВП.

Целью исследования явилась оценка эффективности применения физиотерапевтического аппарата "ВКВ-01" для вибрационно-компрессионного воздействия (ВКВ) на грудную клетку в комплексной терапии ВП у лиц молодого возраста.

Материалы и методы

Обследованы больные ВП ($n = 80$), проходившие стационарное лечение в Первой клинике терапии (усовершенствования врачей) им. профессора Н.С.Молчанова ФГБВО ВПО "Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова" Министерства обороны РФ в период с декабря 2013 по ноябрь 2014 г. В исследование были включены военнослужащие мужского пола, проходящие службу по призыву, проживающие в условиях организованных коллективов (казарма), без сопутствующих хронических заболеваний. Пациенты были рандомизированы в 2 группы по 40 человек. Всем больным проводилась терапия в соответствии с национальными и международными рекомендациями по лечению ВП [2–4]. В дополнение назначенному лечению пациентам 1-й (основной) группы, помимо стандартной терапии, после купирования острых симптомов заболевания, но не ранее 3-го дня пребывания в стационаре дополнительно применялось ВКВ на грудную клетку с помощью физиотерапевтического аппарата "ВКВ-01".

Больным 2-й (контрольной) группы проводилась стандартная терапия в соответствии с современными рекомендациями по лечению ВП стандартными методами [2, 4].

В каждой из групп пациенты распределялись по 2 подгруппам в зависимости от степени тяжести ВП. В основную группу вошли больные с тяжелым ($n = 14$) и нетяжелым ($n = 26$) течением ВП, а в контрольную — 10 и 30 больных соответственно (табл. 1). Группы были сопоставимы по возрасту, полу, срокам

начала болезни и госпитализации. Более чем у 50 % больных каждой группы установлена смешанная вирусно-бактериальная этиология заболевания с сопутствующей патологией в виде острого верхнечелюстного синусита (10–20 % случаев).

Диагностика ВП, определение степени тяжести заболевания и лечение осуществлялись в соответствии с общепринятыми национальными и международными стандартами [3–6].

Все участники исследования подписали информированное согласие на добровольное участие. На проведение исследования получено разрешение Локального независимого комитета по вопросам этики (Протокол от 24.12.13 № 143).

В обеих группах степень тяжести течения ВП оценивалась по шкалам SMART-COP и SMRT-CO: склонность к гипотонии, частота сердечных сокращений > 125 в минуту, прогрессивное нарастание одышки, частота дыхательных движений (ЧДД) > 25 в минуту, нарушения сознания, рентгенологическая картина мультилобарного или двустороннего поражения легочной ткани, нарушения кислотно-основного состояния и газов крови, а также наличие осложнений (острая дыхательная недостаточность, инфекционно-токсический миокардит, инфекционно-токсический шок, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), экссудативный плеврит) [7].

При поступлении в стационар в большинстве случаев пациентам с нетяжелой ВП проводилась антимикробная терапия (АМТ) по схеме: цефтриаксон внутримышечно 1,0 г в сутки, азитромицин 500 мг в сутки внутрь.

Больным с тяжелым течением пневмонии преимущественно назначалась следующая схема лечения: моксифлоксацин внутривенно 400 мг в сутки, цефепим внутримышечно 2,0 г в сутки. При неэффективности стартовой АМТ и нарастании отрицательной динамики в виде лихорадки, снижения сатурации кислородом, наличия осложнений (инфекционно-токсический шок, ОРДС и т. п.) производилась коррекция: линезолид внутривенно 1 200 мг в сутки, меропенем внутривенно 3,0 г в сутки.

В качестве патогенетической терапии в обеих группах использовались противовоспалительные

Таблица 1
Характеристика больных по группам
Table 1
Patient characteristics

Показатель	Нетяжелая ВП		Тяжелая ВП	
	1-я группа, $n = 26$	2-я группа, $n = 30$	1-я группа, $n = 14$	2-я группа, $n = 10$
Средний возраст, годы	$21,0 \pm 1,9$	$22,0 \pm 2,3$	$21,0 \pm 1,4$	$21,0 \pm 1,6$
Госпитализации от начала заболевания, день	$3,1 \pm 1,2$	$2,9 \pm 1,5$	$5,2 \pm 1,9$	$5,5 \pm 1,6$
Объем поражения легочной ткани, число сегментов	$2,3 \pm 0,9$	$2,1 \pm 0,8$	$4,8 \pm 1,4$	$4,2 \pm 1,3$
Двусторонняя ВП, %	10	15	70	75
Этиология ВП, %:				
бактериальная	70	75	65	70
вирусно-бактериальная	40	45	60	55
не установлена	30	25	35	30
Сопутствующие заболевания, % общего числа больных в подгруппе	10	10	15	20

средства (фенспирид), муколитические препараты (флуимуцил, амброгексал), антиагреганты (пентоксифиллин), бронхолитические препараты (беродуал).

Контрольная рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК) выполнялась в среднем на 10-е сутки от начала эмпирической АМТ. В случае сохранения инфильтрации или увеличения объема поражения легочной ткани проводилась повторная РГ ОГК еще через 7–10 дней.

При поступлении в клинику пациенту выдавался одноразовый контейнер для сбора мокроты с мерной шкалой (мл). Ежедневно на протяжении 10 дней в одно и то же время производилась оценка количества и качества выделенного за 1 сутки бронхиального содержимого.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось с помощью аппарата компьютерной спирографии *Spiroanalyzer ST-300* (*Fukuda Sanyo*, Япония). При этом из общего списка показателей ФВД для анализа были выбраны наиболее информативные: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). При оценке степени нарушения полученных показателей использовались критерии, представленные в руководстве по исследованию ФВД [8].

В соответствии с дизайном исследования основным группой проводились сеансы ВКВ на грудную клетку с помощью аппарата "ВКВ-01". В зависимости от тяжести заболевания и динамики клинической картины курс ВКВ-терапии состоял из 7–10 ежедневных утренних сеансов длительностью 15–20 мин, режимы подбирались индивидуально. Сеансы назначались с 3–4-го дня пребывания в стационаре, после стабилизации состояния больного и получения результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Для процедуры использовались: компрессорная станция, дыхательная маска, соединительные шланги, компрессионные пояса К1, К2, К3, ремни для высоко- и низкочастотного вибратора (рис. 1). Компрессия осуществлялась периодическим сдавливанием грудной клетки пациента пневмокамерами пояса при быстром нагнета-



Рис. 1. Общий вид аппарата "ВКВ-01"
Figure 1. General view of BKB-01 device



Рис. 2. Вид аппарата "ВКВ01" со спины: стандартные точки для проведения ВКВ
Figure 2. Back view of BKB01: standard points for compression-vibration application

нии в них воздуха с последующим сбросом. Источником воздуха в аппарате является компрессорная станция, установленная в стойке аппарата и подключенная к поясу через шланги.

При выполнении процедуры использовались одноразовые дыхательные маски. На туловище пациента надевались компрессионные пояса К1, К2 или К3 (в зависимости от объема грудной клетки).

В начале процедуры в течение 1 мин пациенту проводилась предварительная компрессия через дыхательную маску для адаптации и синхронизации ВКВ, после чего подключался низкочастотный вибратор и проводилась одновременно компрессия с низкочастотной вибрацией в 2 стандартных точках на грудной клетке со стороны спины по 2–3 мин в каждой точке. Вторым этапом процедуры являлась компрессия с высокочастотной вибрацией в стандартных точках 3–6 грудной клетки на специальном ремне со стороны спины по 2–3 мин в каждой точке (рис. 2) [9–12].

Обработка полученных данных проводилась с помощью прикладных программ *Excel* и *Statistica for Windows 10.0*. Все данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), различие признаков проводилось при помощи U-критерия Манна–Уитни [13].

Схема ВКВ на грудную клетку была индивидуализирована для каждого больного в зависимости от пораженных сегментов легкого и его конституции.

Результаты и обсуждение

При поступлении в клинику у всех больных ВП отмечались симптомы общей инфекционной интоксикации (СОИИ), лихорадка, сухой или влажный кашель. Кроме того, у больных с тяжелым течением пневмонии наблюдались одышка и боли в грудной клетке при глубоком дыхании.

Для получения более достоверных данных анализ в сравниваемых группах проводился отдельно для больных с тяжелой и нетяжелой ВП. На фоне комплексного лечения наблюдался регресс клинической симптоматики в обеих группах, однако в основной на фоне процедур с применением аппарата "ВКВ-01" отмечался более ранний регресс основных клинических признаков и симптомов болезни (в среднем

Таблица 2
Длительность клинических признаков заболевания
у больных нетяжелой ВП, сутки
Table 2
Duration of clinical signs in patients
with non-severe CAP, days

Показатель	1-я группа, n = 26	2-я группа, n = 30
Проявления СОИИ	4,6 ± 1,8	7,2 ± 1,2*
Лихорадка	4,9 ± 2,0	6,2 ± 1,8*
Одышка (ЧДД > 22 в минуту)	3,5 ± 2,2	3,5 ± 1,5
Кашель с мокротой	6,1 ± 1,4	8,6 ± 1,3*
Сухой кашель	5,1 ± 1,4	6,2 ± 1,7
Сухие хрипы (свистящие, жужжащие)	5,1 ± 1,7	6,1 ± 1,9
Влажные хрипы (мелкопузырчатые)	5,5 ± 1,4	7,5 ± 2,0*

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении с контрольной группой.
Note: * – $p < 0.05$ for between-group difference.

Таблица 3
Длительность клинических признаков заболевания
у больных тяжелой ВП, сутки
Table 3
Duration of clinical signs in patients with severe CAP, days

Показатель	1-я группа, n = 14	2-я группа, n = 10
Проявления СОИИ	8,3 ± 2,4	12,2 ± 2,2*
Лихорадка	9,1 ± 2,5	13,1 ± 2,8*
Одышка (ЧДД > 30 в минуту)	6,5 ± 2,2	9,5 ± 1,5*
Кашель с мокротой	10,2 ± 1,4	14,6 ± 1,3*
Сухой кашель	8,1 ± 1,4	9,1 ± 1,7
Сухие хрипы (свистящие, жужжащие)	6,3 ± 1,3	7,1 ± 1,5
Влажные хрипы (мелкопузырчатые)	9,3 ± 1,7	12,2 ± 1,4*
Нарушения гемодинамики	7,2 ± 1,5	10,3 ± 1,8
Крепитация	3,7 ± 0,6	7,1 ± 1,8*

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении с контрольной группой.
Note: * – $p < 0.05$ for between-group difference.

на 2–3 дня раньше, чем в контрольной группе; $p < 0,05$). Как видно из данных, представленных в табл. 2, у больных нетяжелой ВП основной группы СОИИ сохранялся 4,6 ± 1,8 дня, лихорадка – 4,9 ± 2,0 дня, продуктивный кашель с мокротой – в среднем 6,1 ± 1,4 дня, влажные мелкопузырчатые хрипы – 5,5 ± 1,4 дня, что статистически значимо от-

личалось от данных 2-й группы, где указанные симптомы наблюдались в течение более длительного времени ($p < 0,05$).

Аналогичная динамика клинических признаков и симптомов заболевания наблюдалась у больных ВП тяжелых форм (табл. 3). Так, перечисленные симптомы ВП у лиц с тяжелым течением заболевания на фоне применения сеансов ВКВ-терапии регрессировали в среднем на 4–5 дней раньше, чем в контрольной группе. Особенно следует отметить достоверные отличия по таким признакам, как длительность СОИИ, экспекторация мокроты и наличие влажных хрипов ($p < 0,05$).

В подгруппе получавших сеансы ВКВ-терапии отмечались достоверное снижение длительности одышки (6,5 ± 2,2 дня vs 9,5 ± 1,5 дня во 2-й группе; $p < 0,05$) и выслушиваемой крепитации (3,7 ± 0,6 дня vs 7,1 ± 1,8 дня во 2-й группе; $p < 0,05$).

Следует отметить, что в основной группе выявлена положительная клиническая динамика в виде более быстрого купирования симптомов ВП и по другим анализируемым клиническим признакам болезни, не представленным в табл. 3 (снижение толерантности к физической нагрузке, боль в груди, нормализация частоты сердечного ритма и др.).

При поступлении у всех больных ВП наблюдалось существенное повышение всех острофазовых лабораторных показателей крови. По результатам общего клинического и биохимического анализов крови была проведена сравнительная оценка динамики основных острофазовых лабораторных показателей течения ВП (исходно, на 10-е, 17-е и 24-е сутки лечения) (табл. 4–6).

При оценке результатов лабораторных данных в сравниваемых группах на 10-е сутки лечения (см. табл. 5) у больных тяжелой и нетяжелой ВП выявлены достоверные отличия в клиническом анализе крови: лейкоцитоз у лиц с нетяжелой ВП в основной группе составил $10 \pm 2,7 \times 10^9 / \text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – $7,0 \pm 2,3 \%$, СОЭ – $12,0 \pm 2,7 \text{ мм / ч}$, а у пациентов контрольной группы – $12,0 \pm 3,6 \times 10^9 / \text{л}$, $9,0 \pm 1,7 \%$, $16,0 \pm 2,3 \text{ мм / ч}$ соответственно ($p < 0,05$). Динамика данных показателей в группах сравнения свидетельствовала о более быстрых саногенных реакциях в организме больных ВП на фоне сеансов ВКВ-терапии. Аналогичные результаты наблюдались и при тяжелой ВП.

Таблица 4
Лабораторные данные у больных ВП при поступлении в стационар
Table 4
Laboratory findings in patients with CAP in admission

Показатель	Нетяжелая ВП		Тяжелая ВП	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Лейкоциты, $\times 10^9 / \text{л}$	16,0 ± 3,8	15,0 ± 2,9	20,0 ± 2,6	21,0 ± 3,4
Палочкоядерные нейтрофилы, %	10,0 ± 1,8	10,0 ± 2,5	12,0 ± 2,5	12,0 ± 1,8
СОЭ, мм / ч	19,0 ± 3,4	19,0 ± 2,9	32,0 ± 3,8	31,0 ± 3,6
СРБ, мг / л	5,0 ± 2,1	4,0 ± 1,8	7,0 ± 3,4	7,0 ± 3,2
Фибриноген, г / л	4,0 ± 1,1	4,0 ± 1,6	5,0 ± 2,1	5,0 ± 2,3

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 5
Лабораторные данные у больных ВП на 10-е сутки лечения
Table 5
Laboratory findings in patients with CAP at the 10th day of treatment

Показатель	Нетяжелая ВП		Тяжелая ВП	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Лейкоциты, $\times 10^9 / \text{л}$	10,0 $\pm$ 2,7*	12,0 $\pm$ 3,6	12,0 $\pm$ 3,4*	15,0 $\pm$ 3,1
Палочкоядерные нейтрофилы, %	7,0 $\pm$ 2,3*	9,0 $\pm$ 1,7	9,0 $\pm$ 1,6*	10,0 $\pm$ 1,5
СОЭ, мм / ч	12,0 $\pm$ 2,7*	16,0 $\pm$ 2,3	16,0 $\pm$ 2,1*	20,0 $\pm$ 3,4
СРБ, мг / л	4,0 $\pm$ 2,7	4,0 $\pm$ 2,4	5,0 $\pm$ 3,0	6,0 $\pm$ 2,3
Фибриноген, г / л	3,0 $\pm$ 1,2	4,0 $\pm$ 1,1	5,0 $\pm$ 1,2	5,0 $\pm$ 2,1

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении с контрольной группой.
Note: * – $p < 0.05$ for between-group difference.

Таблица 6
Лабораторные данные у больных ВП на 17-е сутки лечения
Table 6
Laboratory findings in patients with CAP at the 17th day of treatment

Показатель	Нетяжелая ВП		Тяжелая ВП	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Лейкоциты, $\times 10^9 / \text{л}$	7,0 $\pm$ 2,3	7,0 $\pm$ 3,9	10,0 $\pm$ 2,1	13,0 $\pm$ 3,6*
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,0 $\pm$ 1,2	4,0 $\pm$ 1,5	5,0 $\pm$ 1,2	10,0 $\pm$ 2,2*
СОЭ, мм / ч	6,0 $\pm$ 1,2	7,0 $\pm$ 4,1	8,0 $\pm$ 3,5	15,0 $\pm$ 3,7*
СРБ, мг / л	2,0 $\pm$ 1,4	3,0 $\pm$ 1,1	3,0 $\pm$ 1,2	3,0 $\pm$ 1,5
Фибриноген, г / л	3,0 $\pm$ 0,6	3,0 $\pm$ 1,2	3,0 $\pm$ 1,1	4,0 $\pm$ 1,3

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении с контрольной группой.
Note: * – $p < 0.05$ for between-group difference.

К 17-м суткам лечения лабораторные показатели у лиц с нетяжелой ВП в сравниваемых группах значимо не отличались от референсных значений. Несколько другая лабораторная картина наблюдалась при тяжелой ВП у лиц 2-й (контрольной) группы, где сохранялись статистически значимые повышенные показатели лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ в отличие от 1-й (основной) группы с применением ВКВ-терапии (см. табл. 6).

На 24-е сутки лечения исследовались основные показатели крови только у лиц контрольной группы с тяжелой ВП, поскольку к этому сроку выздоровевшие пациенты с нетяжелой ВП были выписаны из стационара. Установлено, что изучаемые клинико-лабораторные показатели крови у больных тяжелой ВП контрольной группы нормализовались только на 4-й неделе лечения (на 7 дней позже, чем в основной группе).

Полученные данные свидетельствовали об опосредованном влиянии ВКВ-терапии на течение воспалительного процесса в легких, проявляющееся в т. ч. более быстрой нормализацией лабораторных показателей.

Количество выделяемой мокроты за 1 сутки у больных ВП в сравниваемых группах на фоне лечения оценивалось ежедневно (табл. 7).

Эффект ВКВ-терапии с помощью аппарата "ВКВ-01" у всех пациентов 1-й группы отмечался в период проведения сеансов 4–9 независимо от степени тяжести пневмонии (см. табл. 7). Количество индуцированного экспекторированного бронхиально-

го секрета в основной группе почти в 2 раза превышало показатели у больных ВП 2-й группы ($p < 0,05$). К 10-му сеансу ВКВ-терапии лечебный эффект от процедуры существенно снижался и количество выделенной мокроты не отличалось от показателей в контрольной группе.

Таким образом, продемонстрировано положительное влияние ВКВ-терапии на состояние дренажной функции бронхов.

Таблица 7
Количество отделяемой мокроты у больных ВП, мл
Table 7
Sputum volume in patients with CAP, ml

Сеансы ВКВ-терапии	Нетяжелая ВП		Тяжелая ВП	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1	11,0 $\pm$ 2,9	10,0 $\pm$ 2,4	8,0 $\pm$ 1,7	8,0 $\pm$ 1,5
2	12,0 $\pm$ 2,9	10,7 $\pm$ 2,4	8,5 $\pm$ 1,7	9,0 $\pm$ 1,5
3	12,1 $\pm$ 2,7	12,0 $\pm$ 2,3	11,0 $\pm$ 1,6	11,0 $\pm$ 1,4
4	14,5 $\pm$ 2,3*	12,5 $\pm$ 2,1	12,0 $\pm$ 2,1*	11,0 $\pm$ 2,0
5	21,0 $\pm$ 2,9*	14,0 $\pm$ 2,4	17,5 $\pm$ 1,9*	11,5 $\pm$ 1,9
6	25,8 $\pm$ 2,1*	14,8 $\pm$ 2,5	18,7 $\pm$ 2,7*	12,8 $\pm$ 2,0
7	30,5 $\pm$ 1,9*	16,5 $\pm$ 1,9	20,0 $\pm$ 1,8*	13,0 $\pm$ 1,6
8	22,5 $\pm$ 1,4*	13,5 $\pm$ 1,8	13,5 $\pm$ 2,2*	12,5 $\pm$ 2,2
9	19,3 $\pm$ 2,6*	11,3 $\pm$ 2,6	11,7 $\pm$ 2,8*	11,1 $\pm$ 2,1
10	15,0 $\pm$ 2,6	9,4 $\pm$ 2,9	8,0 $\pm$ 1,4	9,0 $\pm$ 1,5

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении с контрольной группой.
Note: * – $p < 0.05$ for between-group difference.

Таблица 8
Динамика спирометрических показателей у больных нетяжелой ВП, %
Table 8
Change in spirometric parameters in patients with non-severe CAP, %

Показатель	1-я группа, n = 26		2-я группа, n = 30	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ	84,74±1,20	93,24±1,30*	85,64 ± 0,10	91,10 ± 0,20
ФЖЕЛ	80,5 ± 2,4	90,2 ± 2,5*	81,2 ± 2,5	86,1 ± 2,2
ОФВ ₁	85,4±3,2	94,4±4,5*	86,6 ± 4,1	91,6 ± 4,2

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверное изменение показателя в динамике лечения в группе.
Note: * – $p < 0.05$ for the change of a parameter during treatment period.

Таблица 9
Динамика спирометрических показателей у больных тяжелой ВП, %
Table 9
Change in spirometric parameters in patients with severe CAP, %

Показатель	1-я группа, n = 14		2-я группа, n = 10	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЖЕЛ	70,9 ± 2,8	86,5 ± 2,3*,**	72,3 ± 1,1	83,2 ± 1,2*,**
ФЖЕЛ	74,3 ± 2,3	84,2 ± 2,5*,**	73,2 ± 2,5	79,1 ± 2,2*,**
ОФВ ₁	71,31 ± 4,70	86,4 ± 3,5*,**	70,5 ± 4,1	81,4 ± 3,1*,**

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверное изменение показателя в динамике лечения в группе; ** – $p < 0,05$ – достоверное различие показателя в сравниваемых группах.
Notes: * – $p < 0.05$ for the change of a parameter during treatment period; ** – $p < 0.05$ for between-group difference.

В соответствии с дизайном исследования всем пациентам дважды за время стационарного лечения проводилось исследование ФВД: при поступлении в клинику и после разрешения инфильтрации в легочной ткани. Для анализа выбраны ключевые показатели, характеризующие как рестриктивные (ЖЕЛ), так и обструктивные (ФЖЕЛ и ОФВ₁) нарушения вентиляции.

Результаты исследования ФВД в динамике заболевания в сравниваемых группах в зависимости от степени тяжести заболевания представлены в табл. 8, 9.

У всех больных нетяжелой ВП в остром периоде болезни показатели легочной вентиляции не выходили за рамки нормальных. Однако на фоне комплексного лечения ВП с применением сеансов ВКВ-терапии у пациентов основной группы к моменту выздоровления отмечен достоверный прирост изучаемых показателей ФВД ($p < 0,05$) в отличие от контрольной группы, где наблюдалась только отчетливая тенденция к улучшению данных легочной вентиляции ($p > 0,05$).

У всех лиц с тяжелой ВП в остром периоде болезни показатели легочной вентиляции свидетельствовали о смешанных (обструктивных и рестриктивных) легких нарушениях. На фоне лечения у всех пациентов наблюдалась нормализация исследуемых спирометрических показателей к моменту выздоровления ($p < 0,05$).

Однако следует подчеркнуть, что в основной группе пациентов с тяжелой ВП на фоне комплексной терапии с применением ВКВ на грудную клетку прирост исследуемых показателей (ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁) составил $86,5 \pm 2,3$; $84,2 \pm 2,5$ и $86,4 \pm 3,5$ % соответственно, что было существенно выше данных в контрольной группе в фазе выздоровления ($p < 0,05$).

Таким образом, при использовании в комплексном лечении больных ВП ВКВ быстро улучшалась и полностью нормализовалась вентиляционная функция легких у всех пациентов основной группы, в то время как в контрольной наблюдалась более замедленная и постепенная нормализация изучаемых показателей ФВД.

Таблица 10
Сроки разрешения инфильтрации легочной ткани и длительность лечения 1 больного, сутки
Table 10
Time of resolution of pulmonary infiltration and length of treatment, days

Показатель	Нетяжелая ВП		Тяжелая ВП	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Сроки разрешения инфильтрации легочной ткани	10,4 ± 1,9*	14,5 ± 3,6	17,6 ± 3,5*	24,8 ± 5,7
Длительность лечения	14,9 ± 1,9*	16,5 ± 4,6	24,6 ± 5,9*	29,5 ± 5,6

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении с контрольной группой.
Note: * – $p < 0.05$ for between-group difference.

Оценка рентгенологических данных проводилась в динамике течения заболевания. Всем больным при поступлении выполнялась РГ ОГК в 2 проекциях с целью верификации диагноза и оценки объема поражения легочной ткани. При последующем обследовании в соответствии с дизайном исследования в ходе лечебно-диагностического процесса выполнялась повторная РГ ОГК в прямой и боковой проекциях на 10-е сутки, а при сохраняющейся инфильтрации легочной ткани — на 17-е и 24-е сутки лечения. Средние сроки разрешения инфильтрации в легочной ткани представлены в табл. 10.

По результатам проведенного рентгенологического исследования установлено, что сроки разрешения инфильтрации легочной ткани в сравниваемых группах существенно различались. Так, в основной группе у больных нетяжелой ВП инфильтрация разрешалась в среднем на 10–11-й день от начала лечения, а в контрольной — на 14–15-й день, что позволило соответственно сократить сроки госпитализации в среднем на 3–4 суток. У пациентов с тяжелым течением ВП наблюдалась такая же тенденция. Рентгенологическое разрешение инфильтрации легочной ткани в 1-й группе произошло на 17-й день (95 % случаев), тогда как во 2-й — в среднем на 24-й день (80 % случаев). Длительность лечения в стационаре в сравниваемых группах составила $24,6 \pm 5,9$ и $29,5 \pm 5,6$ суток соответственно.

Таким образом, у всех пациентов основной группы полное разрешение инфильтративных изменений наступило на 24-е сутки от момента поступления в стационар, тогда как в контрольной группе к этому сроку у 10 % больных тяжелой ВП еще сохранялись участки инфильтрации легочной ткани, требовавшие продолжения обследования и лечения. Продemonстрированы положительный эффект применения ВКВ-терапии на течение воспалительного процесса в легких, скорость саногенных реакций, определяющих восстановление структуры легочной ткани, сроки разрешения инфильтрации в легких и длительность нахождения в стационаре, а также снижение экономических затрат на лечение.

Заключение

Данные мировой статистики свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости ВП. По результатам эпидемиологических исследований показаны рост осложнений и смертности от ВП, а также экономические потери, особенно при лечении тяжелой ВП ($\approx 21\,144$ \$ на 1 больного в США) [2]. Отмечаются случаи полипрагмазии, нерационального применения антибактериальных средств. Наряду с вопросами этиотропного лечения необходимо совершенствовать некоторые аспекты патогенетической терапии, поскольку в настоящее время при терапии имеющимися лекарственными средствами не всегда достигается ожидаемый эффект. Необходимо изучение и внедрение новых, как медикаментозных, так и немедикаментозных методов патогенетического лечения.

В настоящее время существуют несколько методов ВКВ на грудную клетку, к числу которых относятся аппарат "ВКВ-01" (Россия) и система очистки дыхательной путей *The Vest* (США) [14]. Задачей данного исследования явилась оценка эффективности нового физиотерапевтического метода в комплексной терапии лиц молодого возраста, заболевших ВП в условиях организованных воинских коллективов.

На фоне применения различных схем лечения ВП изучалась динамика ряда клинических симптомов и синдромов, оценивались данные рентгенологического исследования, спирометрии и дренажной функции бронхов количественным методом. Теоретическими предпосылками для использования аппаратной физиотерапии явились современные знания о патогенезе пневмонии. В основе процесса воспаления легких лежит адгезия микроорганизмов к поверхности эпителиальных клеток бронхиального дерева, вследствие чего развиваются дисфункция реснитчатого мерцательного эпителия, мукоцилиарная дискинезия и нарушения мукоцилиарного клиренса. В результате повышается число бокаловидных клеток-экзокриноцитов, увеличивается продукция бронхиального секрета, просвет бронхов обтурируется мокротой и создается благоприятная среда для размножения и дополнительной колонизации микроорганизмами легочной ткани с прогрессированием пневмонии.

Согласно дизайну исследования сравнивалась эффективность применения 2 схем терапии при ВП различной степени тяжести: стандартной и комбинированной с применением физиотерапевтического аппарата для ВКВ на грудную клетку. Показана эффективность комбинированной терапии в основной группе пациентов, где на фоне применения сеансов ВКВ-терапии наблюдалась более выраженная положительная динамика клинической картины ВП в виде быстрого уменьшения проявлений СОИИ, одышки, регресса аускультативной симптоматики пневмонии, улучшения экспекторации мокроты, начиная с 4-го сеанса аппаратной физиотерапии. Продemonстрированы ускоренная элиминация инфицированной мокроты, нормализация лабораторных показателей крови, значительное улучшение вентиляционной функции легких, особенно у больных с тяжелым течением ВП и, как следствие, более раннее разрешение воспаления и выздоровление.

В основе дополнительного эффекта ВКВ-терапии лежат следующие эндогенные саногенные факторы: уменьшение дискринии, нормализация мукоцилиарного клиренса и адекватный бронхиальный дренаж, улучшение микроциркуляции крови и лимфодренаж в зоне воспалительного процесса. При совокупном воздействии данных факторов наблюдались более быстрые отхождение воспалительного детрита из бронхов и выздоровление больных с разрешением инфильтративных изменений легочной ткани — в основной группе в среднем на 5 суток раньше, чем у больных контрольной группы без остаточных функциональных нарушений.

Отмечается безопасность применения метода ВКВ на грудную клетку с использованием аппарата "ВКВ-01", что подтверждалось отсутствием каких-либо побочных эффектов и осложнений. Процедура переносилась легко, в результате отмечено повышение мотивации к быстрому выздоровлению, отсутствие развития остаточных изменений и нормализация функциональных показателей.

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- применение физиотерапевтического аппарата для ВКВ на грудную клетку у больных ВП способствует более быстрому регрессу клинических симптомов, ускорению клинко-рентгенологического разрешения инфильтрации легочной ткани, нормализации лабораторных показателей и уменьшению сроков госпитализации (в среднем на 5 дней);
- при использовании ВКВ на грудную клетку в комплексном лечении ВП улучшается дренажная функция бронхов путем стимуляции экспекторации мокроты и ускорения элиминации инфицированного бронхиального секрета;
- сеансы ВКВ способствуют улучшению вентиляционной способности легких у пациентов с ВП, что проявляется более ранним существенным приростом показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁. Данный эффект в наибольшей степени реализуется при тяжелом течении заболевания.

Соответствие нормам этики

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали информированное согласие на добровольное участие. На проведение исследования получено разрешение локального независимого комитета по вопросам этики; протокол № 143 от 24.12.13.

Ethics approval

All patients participating in the study provided written informed consent. The study was approved by a local independent ethics committee, protocol N143, Dec. 24, 2013.

Литература

1. Мартынова А.В. Эпидемиологические аспекты заболеваемости внебольничными пневмониями лиц молодого возраста в закрытых коллективах. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2006; 3: 36–73.
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
3. Mandell L.A., Wunderink R.G. Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 (1): 27–72.
4. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults – update 2009. *Thorax*. 2009; 64 (Suppl. III): 1–55.
5. Рыжман Н.Н., Бельских А.Н. Диагностика, лечение и профилактика внебольничных пневмоний тяжелого течения у военнослужащих: Методические рекомендации. СПб: ВМедА; 2014.
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
7. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Чернов С.В., Кондратьева Т.В. Применение шкал оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией у пациентов молодого возраста. *Военно-медицинский журнал*. 2014; 335 (3): 31–38.
8. Харитонов М.А., Шустов С.Б., Куренкова И.Г. Функция внешнего дыхания: теория и практика. СПб: Норд-медиздат; 2013.
9. Мещерякова Н.Н., Черняк А.В., Белевский А.С.. Изменение качества жизни больных с хронической обструктивной болезнью легких под действием высокочастотной осцилляции грудной клетки. *Пульмонология*. 2012; 3: 68–72.
10. Турусина Т.А., Аверьянов А.В., Сотникова А.Г. Метод вибрационно-компрессионного воздействия на грудную клетку в комплексной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая практика*. 2012; 3: 35.
11. Хадарцев А.А. Немедикаментозные технологии: монография. Берлин: *Palmarium Academic Publishing*; 2012.
12. Хадарцев А.А. Компрессионно-вибрационное воздействие при лечении пульмонологических больных. В кн.: Материалы VIII Всероссийского конгресса "Профессия". 2011: 45–47.
13. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
14. Куандыкова М.В. Оценка эффективности комплексного лечения хронической обструктивной болезни легких с использованием аппарата. В кн.: Сборник трудов XXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Казань; 2013: 372.

Поступила 17.02.15
УДК 616.24-002-085.825

References

1. Martynova A.V. Epidemiological aspects of morbidity of community-acquired pneumonia in young groups. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 3: 36–73 (in Russian).
2. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Avdeev S.N. et al. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. Moscow, *GEOTAR-Media*; 2014 (in Russian).
3. Mandell L.A., Wunderink R.G. Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44 (1): 27–72.
4. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults – update 2009. *Thorax*. 2009; 64 (Suppl. III): 1–55.
5. Ryzhman N.N., Bel'skikh A.N. Diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in military men. Saint Petersburg: *VMedA*; 2014 (in Russian).
6. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines on diagnosis, treatment and prevention. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2010 (in Russian).
7. Zaytsev A.A., Ovchinnikov Yu.V., Chernov S.V., Kondrat'eva T.V. Use of scoring systems for severity evaluation of young patients with community-acquired pneumonia. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2014; 335 (3): 31–38 (in Russian).

8. Kharitonov M.A., Shustov S.B., Kurenkova I.G. Lung function: theory and practice. Saint Petersburg: *Nordmed-izdat*; 2013 (in Russian).
9. Meshcheryakova N.N., Chernyak A.V., Belevskiy A.S. Change in quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease under treatment with high-frequency chest wall oscillations. *Pul'monologiya*. 2012; 3: 68–72 (in Russian).
10. Turusina T.A., Aver'yanov A.V., Sotnikova A.G. A method of chest wall compression-vibration in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya praktika*. 2012; 3: 35 (in Russian).
11. Khadartsev A.A. Non-drug technologies: Monograph. Berlin: *Palmarium Academic Publishing*; 2012 (in Russian).
12. Khadartsev A.A. Compression and vibration in treatment of patients with respiratory diseases. In: The 8th Russian Congress "Professiya" proceedings, 2011: 45–47 (in Russian).
13. Trukhacheva N.V. Mathematic statistics in medical and biological studies using Statistica software. Moscow, *GEOTAR-Media*; 2012 (in Russian).
14. Kuandykova M.V. An efficacy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease using "The VEST airway clearance system" device. In: Collected scientific papers of the 23rd Russian National Congress on respiratory diseases. Kazan'; 2013: 372 (in Russian).

Received Feb 17, 2015
UDC 616.24-002-085.825

Информация об авторах

Иванов Владимир Владимирович – адъюнкт 1-й кафедры ФГБВО ВПО "ВМА им. С.М.Кирова" МО РФ; тел.: (812) 292-33-46; e-mail: sea-89@yandex.ru

Харитонов Михаил Анатольевич – д. м. н., профессор 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) ФГБВО ВПО "ВМА им. С.М.Кирова" МО РФ; тел.: (812) 292-33-46; e-mail: micjul2010@yandex.ru

Пугачев Максим Игоревич – адъюнкт 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) ФГБВО ВПО "ВМА им. С.М.Кирова" МО РФ; тел.: (812) 292-33-46; e-mail: kenig.max@mail.ru

Данцев Владимир Викторович – д. м. н., ст. преподаватель кафедры военно-полевой терапии ФГБВО ВПО "ВМА им. С.М.Кирова" МО РФ; тел.: (812) 292-33-46; e-mail: vladimirdancev@yandex.ru

Гришаев Сергей Леонидович – д. м. н., профессор, зам. начальника кафедры военно-морской терапии ФГБВО ВПО "ВМА им. С.М.Кирова" МО РФ; тел.: (812) 292-33-46; e-mail: grishaev.med@mail.ru

Author information

Ivanov Vladimir Vladimirovich, adjunct of the 1st Department of Therapy. Postgraduate Physician Training, Federal Institution "S.M.Kirov Military Academy", Defense Ministry of Russian Federation; tel.: (812) 292-33-46; e-mail: sea-89@yandex.ru

Kharitonov Mikhail Anatol'evich, MD, Professor at the 1st Department of Therapy. Postgraduate Physician Training, Federal Institution "S.M.Kirov Military Academy", Defense Ministry of Russian Federation; tel.: (812) 292-33-46; e-mail: micjul2010@yandex.ru

Pugachev Maksim Igorevich, adjunct of the 1st Department of Therapy. Postgraduate Physician Training, Federal Institution "S.M.Kirov Military Academy", Defense Ministry of Russian Federation; tel.: (812) 292-33-46; e-mail: kenig.max@mail.ru

Dantsev Vladimir Viktorovich, MD, Senior Teacher at the Department of Battlefield therapy, Federal Institution "S.M.Kirov Military Academy", Defense Ministry of Russian Federation; tel.: (812) 292-33-46; e-mail: vladimirdancev@yandex.ru

Grishaev Sergey Leonidovich, MD, Professor, Deputy Head of Department of Naval Therapy, Federal Institution "S.M.Kirov Military Academy", Defense Ministry of Russian Federation; tel.: (812) 292-33-46; e-mail: grishaev.med@mail.ru

Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных внебольничной пневмонией с помощью низкоинтенсивного лазерного облучения крови

Н.М.Бурдули, А.А.Габуева

ГБОУ ВПО "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Минздрава России: 362019, Республика Северная Осетия – Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

Резюме

Цель. Изучение влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на уровень оксида азота (NO) в крови у больных внебольничной пневмонией (ВП). **Материалы и методы.** Больные были распределены на 2 группы: контрольную, пациенты которой получали только медикаментозную терапию и основную, где дополнительно проводились курсы внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) по методике ВЛОК-405. Уровень NO определялся по сумме его конечных метаболитов при помощи набора реагентов для иммуноферментного анализа. **Результаты.** При анализе полученных данных выявлено достоверное улучшение показателей NO как при исходно повышенном, так при пониженном содержании его метаболитов у больных, получавших дополнительно лазерную терапию. **Заключение.** Включение ВЛОК в комплексную терапию больных ВП сопровождается нормализацией показателей функции эндотелия.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, метаболиты NO, внебольничная пневмония.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-196-198

Correction of endothelial dysfunction in patients with community-acquired pneumonia using low-level laser blood irradiation

N.M.Burduli, A.A.Gabueva

State Institution "Northern Ossetian State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia: 40, Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362019, The Republic of North Ossetia-Alania, Russia

Summary

The aim of the study was to investigate effects of low-level laser blood irradiation on nitric oxide (NO) in patients with community-acquired pneumonia (CAP). **Methods.** The patients were divided into two groups: the control group receiving medication treatment only and the study group additionally receiving low-level laser blood irradiation (LLBI). NO was detected as a sum of its end products using immunoenzyme assay. **Results.** A significant improvement in NO level after LLBI was seen both in patients with baseline increased or decreased concentration of NO metabolites. **Conclusion.** LLBI in patients with community-acquired pneumonia was accompanied by improvement of endothelial function.

Key words: endothelial dysfunction, nitric oxide metabolites, community-acquired pneumonia.

До настоящего времени внебольничная пневмония (ВП) является одним из наиболее распространенных заболеваний и занимает 4-е место в структуре летальных исходов. Ежегодно из 1,5 млн заболевших погибают > 40 тыс. человек [1, 2].

В последние годы повышенное внимание уделяется роли сосудистого эндотелия в патогенезе многих заболеваний. Показано, что эндотелий сосудов не просто образует барьер между кровью и гладкомышечными клетками сосудов, но и обеспечивает динамическое равновесие сосудосуживающих и сосудорасширяющих факторов, регулирует процессы гемостаза, влияет на сосудистую проницаемость и участвует в иммунном ответе организма [3, 4].

По данным литературы, у больных ВП отмечается дисфункция эндотелия, которая выражается в нарушении равновесия противоположно действующих вазодилатирующих, констрикторных, антикоагулянтных и прокоагулянтных и т. п. факторов [5].

Принимая во внимание патогенетическое значение дисфункции эндотелия, а также все возрастающие ежегодные экономические затраты на терапию ВП, необходимо совершенствование уже имеющих-

ся и поиск новых методов лечения ВП, одним из которых является низкоинтенсивная лазерная терапия, в частности внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК).

Лечению ВП с помощью лазерной терапии посвящено ограниченное число работ. Имеются сведения о том, что применение ВЛОК в терапии больных ВП способствует коррекции реологических свойств эритроцитов, показателей гемокоагуляции [6]. Однако несмотря на эти данные, остаются неизученными вопросы применения ВЛОК в комплексном лечении больных ВП, а именно — влияние лазерной терапии на функцию эндотелия.

Целью исследования явилось изучение влияния ВЛОК на динамику показателей эндотелиальной дисфункции у больных ВП.

Материалы и методы

Под наблюдением находились больные ВП ($n = 100$: 61 (61 %) мужчина, 39 (39 %) женщин; средний возраст — 54 ± 14 года) в возрасте от 19 до 75 лет, госпитализированные в 1-е терапевтическое отделение

Владикавказского МБУЗ "Клиническая больница скорой медицинской помощи" на 3–5-е сутки от начала заболевания, не принимавшие антибактериальные препараты на догоспитальном этапе. Все больные случайным методом были распределены в 2 группы: контрольную ($n = 30$) и основную ($n = 70$), сопоставимые по возрасту, полу, тяжести состояния, показателям функции внешнего дыхания, центральной и периферической гемодинамики.

Критериями при установлении диагноза ВП согласно рекомендациям Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) [2] являлись: наличие жалоб на повышение температуры тела; кашель с отделением мокроты; боль в грудной клетке, связанная с дыханием или кашлем; физикальные данные – показатели лабораторных методов исследования, свойственных данной патологии; а также инфильтративные изменения на рентгенограмме.

Медикаментозная терапия в соответствии со стандартом лечения ВП проводилась всем больным в течение 10–14 дней. Антибактериальная терапия назначалась эмпирически. В качестве антибактериальных препаратов чаще всего использовались β -лактамы и макролиды.

Дополнительно к традиционной терапии пациентам основной группы назначался курс ВЛОК при использовании аппарата "Матрикс ВЛОК" ("Матрикс", Россия). Длина волны составляла 0,405 мкм, выходная мощность на торце магистрального световода – 1 мВт. Лазерное облучение проводилось в течение 5–7 мин в непрерывном режиме излучения, курс лечения составлял 7 ежедневных процедур. Обследование больных проводилось утром в 1–2-й день госпитализации и через 14 дней после лечения.

Эндотелиальная дисфункция определялась по содержанию стабильных метаболитов оксида азота (NO) в сыворотке крови с помощью набора для иммуноферментного анализа крови (R&D Systems Inc., США).

Полученные данные обрабатывались согласно общепринятым критериям вариационно-статисти-

ческого анализа с вычислением средних величин (M) и ошибки среднего (m) с помощью пакета компьютерных программ *Microsoft Excel 2010*. Для оценки статистической значимости различий средних величин в случаях 2 выборок использовался t -критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования были выявлены разнонаправленные отклонения уровня метаболитов NO у больных ВП по сравнению с группой здоровых в сторону как повышения, так и понижения, в соответствии с чем все пациенты были разделены на группы с пониженным ($n = 33$), нормальным ($n = 13$) и повышенным ($n = 54$) содержанием метаболитов NO.

Динамика показателей метаболитов NO представлена в таблице.

В таблице показано, что у больных основной группы с исходно пониженной продукцией NO после лечения отмечалось достоверное повышение уровня его метаболитов, которые достигли показателей нормы, составив: для NO_x – $36,2 \pm 1,4$ мкмоль / л ($p < 0,01$); нитритов – $7,7 \pm 1,7$ мкмоль / л ($p < 0,05$); нитратов – $29,4 \pm 3,1$ мкмоль / л ($p < 0,05$). В контрольной группе с исходно пониженной продукцией NO после лечения отмечалось статистически недостоверное повышение уровня метаболитов NO, не достигшее значений нормы.

В группе больных с исходно повышенным содержанием NO, получавших только медикаментозную терапию, после лечения отмечалась тенденция к снижению NO_x с $54,3 \pm 2,3$ до $48 \pm 2,1$ мкмоль / л; нитратов – с $40 \pm 3,7$ до $36 \pm 4,2$ мкмоль / л; нитритов – с $14,3 \pm 1,6$ до $13,2 \pm 1,4$ мкмоль / л, что оказалось статистически незначимым и не достигло показателей нормы. У получавших сеансы ВЛОК (основная группа) после лечения отмечалось статистически достоверное снижение метаболитов NO, которое достигло нормальных показателей: NO_x – с $53,3 \pm 1,8$ до

Таблица
Динамика показателей метаболитов NO у больных ВП
Table
Change in nitric oxide metabolites in patients with CAP

Группа пациентов	Содержание NO					
	повышенное		нормальное		пониженное	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Здоровые	NO_2, $7,8 \pm 2,1$ мкмоль / л					
Основная	$14,8 \pm 1,5^{**}$	$8,1 \pm 1,3^{**}$	$7,7 \pm 1,4$	$7,8 \pm 1,5$	$3,52 \pm 1,02^{\#}$	$7,7 \pm 1,7^*$
Контрольная	$14,3 \pm 1,6^{\#}$	$13,2 \pm 1,4$	$7,68 \pm 1,50$	$7,72 \pm 1,4$	$4,15 \pm 0,70^{**}$	$5,9 \pm 1,6$
Здоровые	NO_3, $29,6 \pm 3,2$ мкмоль / л					
Основная	$39,7 \pm 3,5^{\#}$	$29,2 \pm 3,6^*$	$28,0 \pm 4,7$	$29,1 \pm 5,0$	$20,1 \pm 3,4^{\#}$	$29,4 \pm 3,1^*$
Контрольная	$40,0 \pm 3,7^{\#}$	$36,0 \pm 4,2$	$27,8 \pm 4,3$	$28,3 \pm 4,2$	$20,0 \pm 3,5^{\#}$	$22,1 \pm 3,3$
Здоровые	NO_x, $37,4 \pm 3,6$ мкмоль / л					
Основная	$53,3 \pm 1,8^{***}$	$38,7 \pm 2,2^{***}$	$36,1 \pm 3,1$	$38,0 \pm 2,4$	$24,6 \pm 2,8^{**}$	$36,2 \pm 1,4^{**}$
Контрольная	$54,3 \pm 2,3^{***}$	$48,8 \pm 2,1$	$36,4 \pm 2,3$	$37,5 \pm 2,3$	$25,2 \pm 2,5^{**}$	$27,5 \pm 2,7$

Примечание: различия до и после лечения в пределах 1 группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; различия с группой здоровых: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Notes: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$: difference between baseline and post-treatment parameters within a group; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – difference between patients and healthy subjects.

$38,7 \pm 2,2$ мкмоль / л ($p < 0,001$); нитратов – с $39,7 \pm 3,5$ до $29,2 \pm 3,6$ мкмоль / л ($p < 0,05$); нитритов – с $14,8 \pm 1,5$ до $8,1 \pm 1,3$ мкмоль / л ($p < 0,01$).

У больных обеих групп с исходно нормальным содержанием метаболитов NO после лечения достоверных изменений не отмечено. Известно, что негативное действие NO начинает проявляться при резких либо снижении, либо возрастании его суммарного количества, приводя к функциональному и структурному повреждению органа [7].

По результатам исследования у большинства пациентов выявлено повышенное содержание метаболитов NO, что обусловлено увеличением синтеза NO за счет индуцибельной NO-синтазы, которая, как известно, активируется при инфекциях. Снижение синтеза NO обычно связано с нарушением экспрессии eNOS, понижением доступности запасов L-аргинина для эндотелиальной NOS, ускоренным метаболизмом NO (при повышенном образовании свободных радикалов) или при комбинации указанных факторов [8].

С возрастом в большинстве клеток происходит угнетение синтеза NO, что является одним из физиологических механизмов старения организма и обусловлено разрушительным воздействием на эндотелий повышенного кровяного давления и увеличенных концентраций холестерина, глюкозы, гомоцистеина, продуктов воспалительной реакции и компонентов табачного дыма [8].

Заключение

Таким образом, по результатам данного исследования установлено, что ВП сопровождается разнонаправленным изменением NO-продуцирующей функции эндотелия. При стандартной медикаментозной терапии больных ВП не наблюдалось достоверного улучшения содержания в плазме крови стабильных метаболитов NO, в то время как в группе дополнительно получавших сеансы ВЛОК отмечалась достоверная нормализация уровня NO при исходно как повышенном, так и пониженном содержании NO_x, что свидетельствует о корригирующем действии ВЛОК на функциональное состояние эндотелия.

Литература

1. Чучалин А.Г. Синопальников А.И. Козлов Р.С. и др. Внебольничные пневмонии: классификация, патогенез, этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика на современном этапе. М.; 2013.
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., *ГЭОТАР-Медиа*; 2010.
3. Chetta A., Zanini A., Olivieri D. Therapeutic approach to vascular remodelling in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20: 1–8.
4. Zanini A., Chetta A., Imperatori A. S. et al. The role of the bronchial microvasculature in the airway remodelling in asthma and COPD. *Respir. Res.* 2010; 11: 132.
5. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. и др. Эндотелиопротективные эффекты L-аргинина

при экспериментальном моделировании дефицита оксида азота. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008; 71 (2): 29–31.

6. Бурдули Н. М., Пилюева Н. Г. Изменение состояния микроциркуляторного русла у больных внебольничной пневмонией и возможности их коррекции. *Владикавказский медико-биологический вестник*. 2007; VII (13): 218–221.
7. Гречушников В.Б., Гречушникова Д.В. Биологическая роль оксида азота как медиатора воспаления в гастро-дуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. *Лечебное дело*. 2013; 2: 46–50.
8. Малахов В.А., Завгородняя А.Н., Лычко В.С. и др. Проблема оксида азота в неврологии. Харьков: *СумДПУ им. А.С.Макаренка*; 2009.

Поступила 17.11.14

УДК 616.24-002-085.849.19.032.018.5

References

1. Chuchalin A.G. Sinopal'nikov A.I. Kozlov R.S. et al. Community-acquired pneumonia: current classification, pathogenesis, etiology, and laboratory diagnosis. Moscow; 2013 (in Russian).
2. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines on diagnosis, treatment and prevention. Moscow, *GEOTAR-Media*; 2010 (in Russian).
3. Chetta A., Zanini A., Olivieri D. Therapeutic approach to vascular remodelling in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20: 1–8.
4. Zanini A., Chetta A., Imperatori A. S. et al. The role of the bronchial microvasculature in the airway remodelling in asthma and COPD. *Respir. Res.* 2010; 11: 132.
5. Pokrovskiy M.V., Pokrovskaya T.G., Kochkarov V.I. et al. Endothelium-protective properties of L-arginin in experimental modeling of nitric oxide deficiency. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2008; 71 (2): 29–31 (in Russian).
6. Burduli N. M., Pilieva N. Microcirculation change in patients with community-acquired pneumonia and treatment. *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2007; VII (13): 218–221 (in Russian).
7. Grechushnikov V.B., Grechushnikova D.V. Biological role of nitric oxide as a pro-inflammatory mediator in gastro-duodenal disease associated with *Helicobacter pylori*. *Lechebnoe delo*. 2013; 2: 46–50 (in Russian).
8. Malakhov V.A., Zavgorodnyaya A.N., Lychko V.S. et al. Nitric oxide in neurology. Khar'kov: *SumDPU im. A.S.Makarenka*; 2009 (in Russian).

Received Nov 17, 2014

UDC 616.24-002-085.849.19.032.018.5

Информация об авторах

Бурдули Николай Михайлович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 5 ГБОУ ВПО "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Минздрава России; тел.: (8672) 76-86-49, e-mail: burduli@yandex.ru

Габуева Алла Александровна – аспирант кафедры внутренних болезней № 5, ГБОУ ВПО "Северо-Осетинская государственная медицинская академия" Минздрава России; тел.: (8672) 76-86-49; e-mail: gabueva.alla.a@mail.ru

Author information

Burduli Nikolay Mikhaylovich, MD, Professor, Head of the 5th Department of Internal Medicine, State Institution "Northern Ossetian State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8672) 76-86-49, e-mail: burduli@yandex.ru

Gabueva Alla Aleksandrovna, PhD student at the 5th Department of Internal Medicine, State Institution "Northern Ossetian State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8672) 76-86-49; e-mail: gabueva.alla.a@mail.ru

Рентгенофункциональная характеристика мукоцилиарного клиренса в дыхательных путях

А.А.Криштафович¹, Б.М.Ариэль^{1,2}

1 – ФГБУ "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Минздрава России: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4;
2 – Санкт-Петербургское ГБУЗ "Городское патологоанатомическое бюро": 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

Резюме

При изучении функциональной активности слизистой оболочки дыхательных путей напылением микрочастиц тантала у больных ($n = 65$) контрольной группы ($n = 26$) выявлены ограниченные поражения легких и неизменная слизистая оболочка дыхательных путей, а у пациентов основной группы ($n = 39$) – распространенные процессы при туберкулезе, хронической обструктивной болезни легких и раке легкого (РЛ). Отмечено, что в контрольной группе для полного очищения слизистой оболочки гортани и глотки требуется 15–20 мин, трахеи – 45–60 мин, бронхов разного калибра – от 1–3 до 20–24 ч. Выявлено, что у пациентов основной группы клиренс частиц в бронхах был снижен. Установлены 3 степени его нарушения: умеренное (при острой воспалительной патологии, такой как инфильтративный туберкулез, пневмония, бронхит и т. п.); значительное (при хронической патологии бронхов и легких – фиброзно-кавернозном туберкулезе, хроническом бронхите, бронхоэктазах) и резко выраженное (при РЛ). При этих нарушениях полное очищение слизистой оболочки происходит через 24–48, 48–72 и ≥ 72 ч соответственно.

Ключевые слова: трахея и бронхи, мукоцилиарный клиренс, напыление танталом, зоны риска, рентгенологическая модель.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-199-204

Radiological and functional characteristics of mucociliary clearance of the airway

A.A.Krishtafovich¹, B.M.Ariel^{1,2}

1 – Federal Institution "Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology", Healthcare Ministry of Russia: 2–4, Ligovskiy pr., Saint-Petersburg, 191036, Russia;

2 – Saint-Petersburg City Bureau of Pathology: 5, Uchebnyy per., Saint-Petersburg, 194354, Russia

Summary

The aim of this study was to develop a radiological model for visual assessment of morphology and function of the ciliated epithelium of the upper and lower airways and mucociliary clearance at whole in healthy and in patients with pulmonary tuberculosis, COPD and lung carcinoma. *Methods.* We examined 65 patients aged 23 to 58 years, of them 26 patients with limited lung lesions and normal airway mucosa as controls and 39 patients with extended lung lesions due to tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease or lung carcinoma as the study group. The airway mucosa functional properties were investigated using spray coating of tantalum microparticles. *Results.* In the control group, the time of complete clearance was 15 to 20 min for larynx and pharynx, 45 to 60 min for trachea and 1–3 to 20–24 h for different bronchi. Bronchial clearance of the particle was decreased in the study group. The airway clearance disorders were considered as moderate (in patients with acute inflammation such as tuberculous, non-specific pneumonia, acute bronchitis, etc.), severe (in patients with chronic bronchial and pulmonary disease such as cavitary fibrocavous tuberculosis, chronic bronchitis, bronchiectasis) and very severe (in patients with lung carcinoma). The clearance time in these disorders was 24 to 48 h, 48 to 72 h and ≥ 72 h, respectively. *Conclusion.* Normally, the airway clearance rate is 60–65 times lower in small airways than in the upper airways (pharynx and larynx). Clearance local disorders caused by tobacco smoking, pollutants, etc., greatly decrease bronchial mucus transport and prolong the complete airway clearance time that could provide occurrence and progression of inflammatory and neoplastic pulmonary diseases.

Key words: trachea, bronchi, mucociliary clearance, spray coating of tantalum microparticles, risk zones, radiological model.

На фоне неуклонного роста числа воспалительных и опухолевых заболеваний легких и поздней их диагностики возникает необходимость более углубленного изучения морфофункциональных нарушений реснитчатого аппарата слизистой оболочки и мукоцилиарного клиренса (МК) в дыхательных путях (ДП). В литературе этот вопрос освещен недостаточно [1, 2], т. к. при помощи эндоскопических методов исследования при кратковременном осмотре *in vivo* невозможно изучить функциональную активность слизистой оболочки в динамике с помощью различных маркеров. Для этого применяются радиоизотопный [3], сахаринный [4], гемоглобиновый [5] и т. п. методы. Наиболее информативен радиоизотопный метод, дающий количественную оценку тотального клиренса частиц и позволяющий установить опреде-

ленную закономерность в скорости транспорта частиц от мелких бронхов до голосовых связок. Показано, что при неизменной слизистой оболочке эта скорость, подобно снежной лавине, возрастает в 20–25 раз, причем время полного очищения слизистой оболочки колеблется в пределах 20–24 ч.

Можно предположить, что морфофункциональное состояние реснитчатого аппарата слизистой оболочки и МК в норме и патологии характеризуется не только количественными показателями, но и его качественными особенностями, которые в настоящее время невозможно выявить при помощи традиционных эндоскопических методов с использованием известных маркеров. Для более полной, исчерпывающей характеристики МК принимаются во внимание структурные особенности слизистой

оболочки крупных бронхов. Установлено, что в последних имеются зоны риска, которые формируются в результате повреждения эпителия при длительном воздействии на слизистую оболочку частиц поллютантов, табачного дыма и других факторов, что оказывает отрицательное влияние на непрерывность транспорта содержимого ДП в краниальном направлении, тем самым создавая условия для развития воспалительных и опухолевых заболеваний. В зонах риска чаще встречаются расширенные выводные протоки, открытые кисты экзокринных желез и рубцовые изменения после заживления бронходулярных свищей [6]. Не исключено, что именно здесь сосредоточена та микробиота, которая может запускать аутоинфекцию, приобретающую фульминантное течение в определенных условиях, например, при тяжелой ожоговой травме ДП [7].

Согласно исследованиям [8, 9], слизистая оболочка ДП представляет собой информационное поле *sui generis*, что и явилось предпосылкой для проведения данной работы. Согласно исследованиям, напыление микрочастиц тантала дает возможность получения при проведении бронхографии отчетливого отображения отдельных деталей рельефа слизистой оболочки, таких как межскладочные промежутки, неровности, рубцовые изменения, выводные протоки экзокринных желез, их кисты и т. п. [9]. Сделано предположение, что напыление микрочастиц тантала на слизистую оболочку и прослеживание их транспорта в динамике дает возможность получить при проведении ларинго- и бронхографии объективную информацию, достаточную для оценки функции реснитчатого аппарата слизистой оболочки и МК на различных уровнях и имеющую важнейшее значение для понимания патогенеза некоторых заболеваний ДП и их ранней диагностики.

Целью исследования явилась разработка рентгенологической модели визуализации морфофункциональной активности реснитчатого аппарата слизистой оболочки верхних и нижних ДП, регионального и тотального МК в норме, при туберкулезе, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и раке легкого (РЛ) путем использования в качестве

маркера микрочастиц тантала и специального прибора для его напыления.

Материал и методы

Обследованы больные ($n = 65$) в возрасте 23–58 лет. Контрольную (1-ю) группу составили больные ($n = 26$) с ограниченными поражениями легких сегментарной и субсегментарной протяженности, такими как туберкулома ($n = 8$), инфильтрат ($n = 9$), каверна ($n = 4$), киста ($n = 2$) и периферический рак ($n = 3$). При эндоскопическом исследовании слизистой оболочки изменений и деформаций стенок бронхов у этих пациентов не выявлено.

В основную группу (2-ю) были включены пациенты ($n = 39$) со следующими распространенными патологическими изменениями легких: инфильтративный туберкулез – полисегментарный ($n = 13$), фиброзно-кавернозный туберкулез ($n = 9$), хронический бронхит ($n = 7$), бронхоэктазы ($n = 4$), центральный РЛ ($n = 6$). При бронхофиброскопии, выполненной у всех обследуемых этой группы, у 30 обнаружены следующие поражения: инфильтративный туберкулез бронха ($n = 5$), диффузный эндобронхит ($n = 15$), дренажный гнойный эндобронхит ($n = 4$), рак бронха ($n = 6$).

Для визуализации транспорта частиц по слизистой оболочке ДП в качестве маркера использовался порошок тантала, применяемый для бронхографии [4] (Постановление Фармакологического комитета Минздрава СССР, протокол от 25.06.92 № 11 "О разрешении применения в клинике в качестве рентгеноконтрастного средства для трахеобронхографии препарата тантала"). Разработчик – Ульяновский металлургический завод (Усть-Каменогорск, Россия). Порошок тантала вводился в виде ингаляций дозированно в фазе среднего вдоха через катетер в количестве 5–8 г при помощи прибора для ингаляции порошкообразных препаратов (патент РФ на изобретение № 2053801) [7], подключенный к аэрозольному ингалятору ПАИ-2 (Россия) [10].

В зависимости от задачи исследования изучались региональный и общий МК. Для изучения регио-

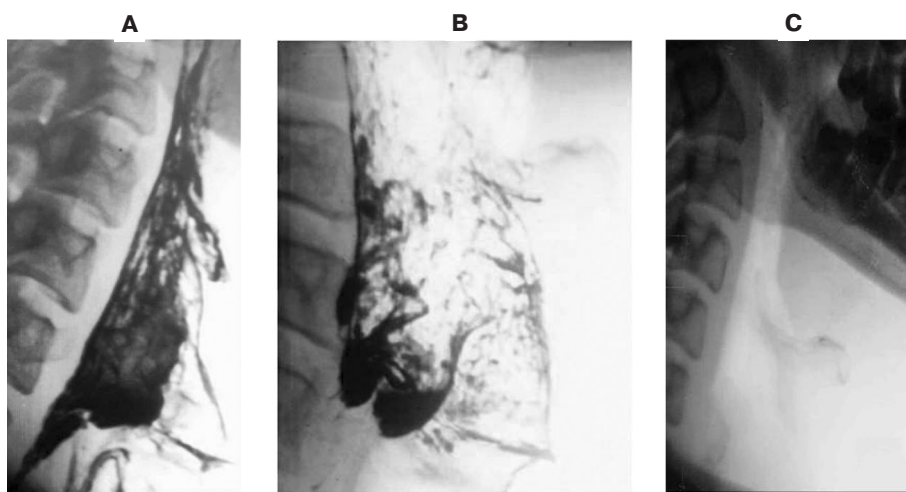


Рис. 1. Гортань пациента контрольной группы: А – непосредственно после напыления. Частицы тантала на слизистой оболочке; В – через 10 мин после напыления. 50%-ное очищение слизистой оболочки. Линейные потоки частиц в направлении грушевидных синусов; С – через 15 мин после напыления. Полное очищение слизистой оболочки

Figure 1. The control group. Pharynx: (A), immediately after the airway mucosa spray coating of tantalum microparticles; (B), 50% clearance of the airway mucosa in 10 min after spray coating of tantalum microparticles. Linear flow of the particles is seen towards the piriform sinuses; (C), the complete clearance is seen in 15 min after the airway mucosa spray coating of tantalum microparticles

нального МК катетер вводился в устья анатомически выделенных зон — гортань и глотку, трахею, главные и долевые бронхи и т. д.; при изучении общего МК катетер вводился в трахею. Рентгенографическое исследование проводилось сразу же после напыления и в динамике — через 10–20 мин, 1, 3, 5, 24, 48 и 72 ч. С целью снижения лучевой нагрузки рентгенограммы выполнялись выборочно, что позволяло сократить их общее количество до $\leq 2-3$ у каждого больного. Осложнений, связанных с процедурой напыления, не отмечено.

Результаты и обсуждение

Показано, что в 1-й (контрольной) группе ($n = 26$) при введении маркера в просвет гортани, глотки и грушевидных синусов ($n = 3$) до 95 % вдыхаемых частиц осаждалось на слизистой оболочке и лишь 5 %, в основном самые мелкие, проникали в подсвязочное пространство гортани (рис. 1А). Осаждение частиц осуществлялось путем турбулентных завихрений с многослойным их осаждением при соударении со слизистой оболочкой, что было подтверждено при помощи рентгенографии: на снимках визуализировались участки высокой оптической плотности. Именно эти участки, будучи зонами риска, в которых чаще развиваются воспалительные и опухолевые процессы, в наибольшей степени подвергались механическому и токсическому воздействию различных частиц и других патогенных факторов.

Через 10 мин после напыления отчетливо видно, что ≈ 50 % площади слизистой оболочки очистилось от частиц (см. рис. 1В). При этом четко прослеживался их ретроградный транспорт в виде изогнутых линейных потоков в направлении грушевидных синусов, представляющих собой своего рода депо таких частиц. Полное очищение слизистой оболочки от частиц тантала завершалось в течение 15–20 мин вследствие заглатывания частиц и попадания их в желудок (см. рис. 1С).

Таким образом, объективно доказанный ретроградный транспорт частиц и время полного очищения слизистой оболочки может быть эталоном при изучении регионального МК у пациентов с опухоле-

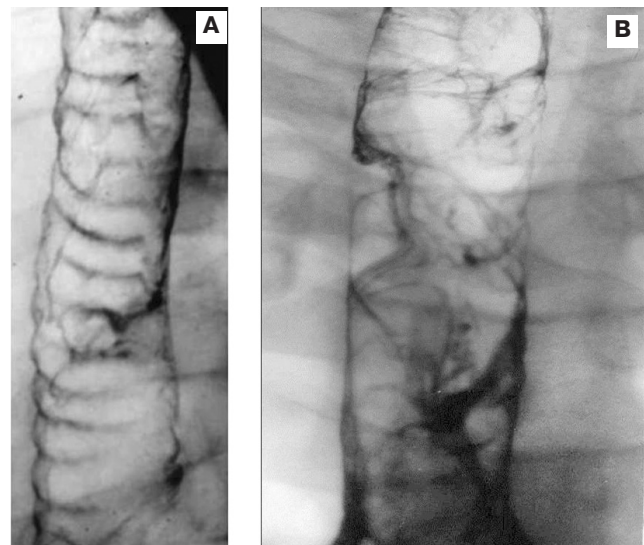


Рис. 2. Трахея пациента контрольной группы: А — катетер в подсвязочном пространстве; В — через 10 мин после напыления. Спиралевидные потоки частиц, направляющиеся в гортань
Figure 2. The control group. Trachea: (A), a catheter is seen in the infra-glottic cavity; (B), spiral flow of the particles is seen towards the larynx

выми и воспалительными заболеваниями глотки и гортани. Применение для местной анестезии 3–5 мл 1%-ного лидокаина не оказывало существенного влияния на транспорт частиц.

При исследовании трахеи ($n = 5$) катетер был установлен в подсвязочном пространстве (рис. 2А). Через 10 мин после напыления менялась архитектура рельефа слизистой оболочки, где формировались спиралевидные потоки, направлявшиеся в гортань (см. рис. 2В). При этом скорость транспорта частиц по слизистой оболочке трахеи замедлялась почти в 3 раза по сравнению с глоткой и гортанью. Полное очищение трахеи завершалось в течение 45–60 мин.

В главных и промежуточных бронхах ($n = 5$) частицы осаждались после напыления преимущественно в межскладочных промежутках мембранозной части бронхов и в зонах риска (рис. 3А). Через 7–10 мин после напыления в этих зонах были отчетливо видны участки различной величины и формы, свободные от частиц (см. рис. 3В). Можно предположить, что речь идет о метакхронных полях с отчет-

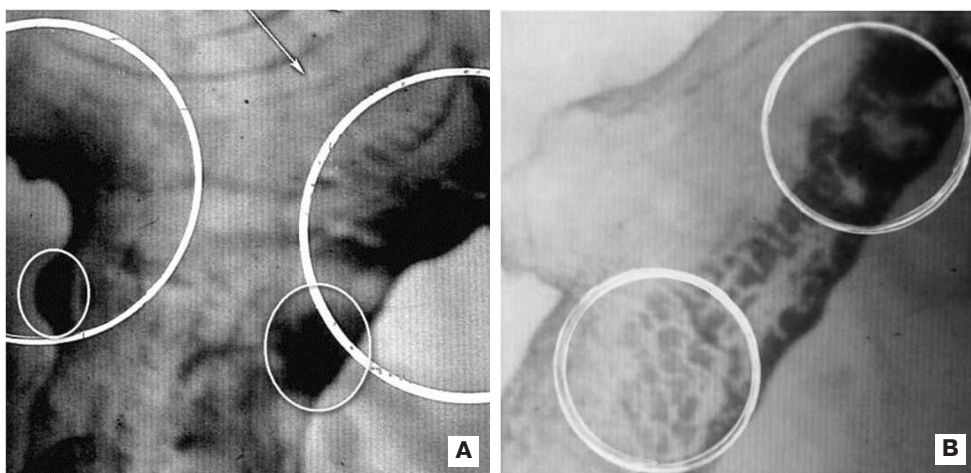


Рис. 3. Главный бронх пациента контрольной группы: А — частицы тантала в межскладочных промежутках мембранозной части бронхов и в зонах риска; В — через 10 мин после напыления. Участки слизистой оболочки в зонах риска, свободные от частиц тантала
Figure 3. The control group. The main bronchus: (A), tantalum microparticles are seen in the interpleural space of the membranous part of the bronchus and in "risk zones" immediately after the spray coating; (B), mucosa areas free of the tantalum microparticles are seen in 10 min after the spray coating

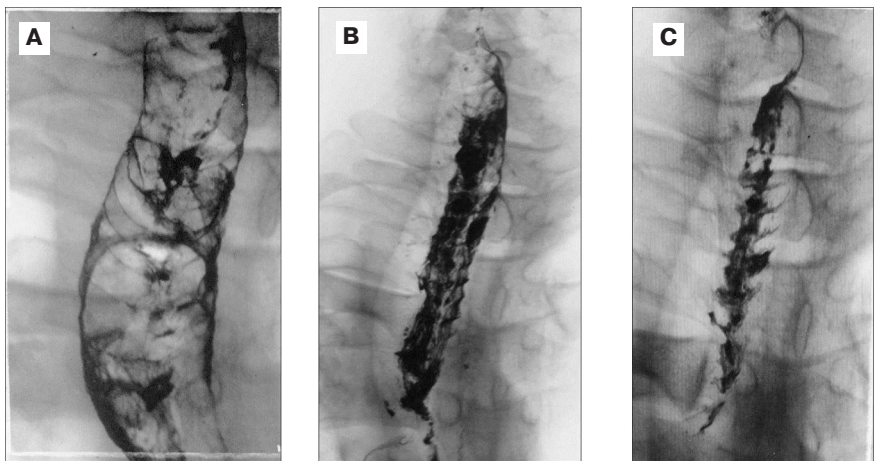


Рис. 4. Трахея пациента основной группы: А – смещение трахеи; В – через 20 мин после напыления. Широкий поток частиц по всей длине трахеи; С – через 30 мин после напыления. Транспорт частиц по слизистой оболочке хрящевой части

Figure 4. The study group. Trachea: (A), tracheal deviation; (B), an intensive flow of the tantalum microparticles in seen throughout the trachea length in 20 min after the spray coating; (C), the tantalum microparticle transport is seen on the mucosa of the cartilage part

ливой демаркационной линией [8, 9, 11]. В процессе транспорта частицы сливались в отдельные конгломераты разной величины и формы, образуя 2 потока шириной ≤ 5 мм, направлявшихся по зонам риска в трахею. Транспорт частиц был замедленным, так что весь процесс очищения слизистой оболочки ДП завершался в течение 1–2 ч.

В долевых и сегментарных бронхах (*n* = 4) транспортировавшиеся микрочастицы также сливались в конгломераты, которые в местах деления бронхов образовывали потоки и направлялись в главные бронхи. При этом транспорт частиц в бронхах был еще более медленным, чем в гортани и трахее, и время полного очищения слизистой оболочки колебалось в пределах 3–5 ч. Показано, что на путях транспорта потоков частиц порой располагались кисты экзокринных желез и устья расширенных выводных протоков.

В мелких бронхах (*n* = 6), особенно нижнедолевых, транспорт частиц настолько резко замедлялся, что процесс очищения слизистой оболочки колебался в пределах 20–24 ч.

Таким образом, с уменьшением калибра ДП различия в скорости транспорта частиц резко нарастали. Надо полагать, что этот градиент скорости закономерно отражает все возрастающее снижение региональной функциональной активности реснитчатого аппарата слизистой оболочки по мере уменьшения диаметра бронхов. Возможно также, что неоднородный состав больных и такие факторы, как курение, вязкость слизи, температура и т. п. также

оказывают влияние на скорость транспорта частиц, что требует дальнейших исследований.

В таблице продемонстрированы показатели транспорта частиц тантала по слизистой оболочке у больных туберкулезом, ХОБЛ и РЛ 2-й (основной) группы (*n* = 39). Показано, что у 31 (70,4 %) пациента время очищения слизистой оболочки от частиц составило ≥ 24 ч, у 9 – превысило 48 ч. Наиболее длительная задержка частиц (≥ 72 ч) была у 4 из 6 больных РЛ.

При туберкулезе легких у 14 (63,6 %) из 22 больных клиренс частиц в бронхах был снижен и находился в пределах 24–48 ч. У 5 из них при эндоскопическом исследовании был установлен инфильтративный туберкулез бронха, у 4 – дренажный эндобронхит, у 5 – диффузный эндобронхит. По результатам наблюдений установлено, что существенное влияние на характер транспорта частиц по слизистой оболочке оказывает смещение трахеи при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких (рис. 4А). Спустя 20 мин после напыления транспорт частиц в трахее приобрел форму широкого потока (10 мм) по всей длине трахеи (см. рис. 4В). Через 30 мин после напыления отчетливо видно, что транспорт частиц осуществляется по слизистой оболочке хрящевой части трахеи (см. рис. 4С). Возможно, это обусловлено ее меньшей подвижностью по сравнению с мембранозной частью. Полное очищение трахеи от частиц при туберкулезе легких отмечено через 60 мин. Можно предположить, что при деформации ДП в процесс очищения слизистой оболочки включаются те или

Таблица
Транспорт частиц тантала по слизистой оболочке у больных 2-й группы

Table
Tantalum particle transport in airway mucosa of the study group patients

Клинический диагноз	Число больных	Время очищения, ч				Эндоскопическая картина	
		0–24	24–48	48–72	≥ 72	нормальная	патологическая
Туберкулез	22	8	14	–	–	4	18
Хронический бронхит, бронхоэктазы	11	–	8	2	1	–	11
РЛ	6	–	–	2	4		
Всего	39	8	22	4	5	4	29

иные дополнительные приспособительные механизмы, ускоряющие этот процесс за счет формирования широких потоков (как в трахее).

По результатам исследования показано, что при ХОБЛ клиренс частиц тантала по слизистой оболочке бронхов был снижен во всех случаях ($n = 11$). При хроническом бронхите ($n = 8$) задержка частиц была 48–72 ч, а при бронхоэктазах ($n = 3$) — превышала 72 ч. При эндоскопическом исследовании был диагностирован неспецифический диффузный эндо-бронхит ($n = 8$) и дренажный гнойный эндобронхит ($n = 3$).

При центральном раке ($n = 6$) у 4 больных задержка частиц превышала 72 ч, у 2 — 48–72 ч. Через 72 ч после напыления на протяжении 3 см проксимальнее от раковой опухоли при внешне неизменной слизистой оболочке отмечалась задержка частиц тантала. Эта задержка была обусловлена перибронхиальным ростом опухоли, что подтвердилось при гистологическом исследовании удаленного легкого. Следовательно, есть все основания реально судить о степени распространения опухолевого процесса в бронхе при отсутствии видимых изменений слизистой оболочки по скорости его очищения.

Наряду с резким снижением клиренса частиц тантала в месте расположения опухоли отмечено также нарушение клиренса дистальнее опухоли с ретроградным продвижением частиц в альвеолы. Вероятно, таков механизм развития параканкрозных воспалительных изменений.

Можно предположить, что аппарат, регулирующий подвижность ресничек мерцательного эпителия на слизистой оболочке, заложен в подслизистом слое. При гистологическом исследовании там выявляются нервные стволы, проникающие в эпителий и образующие своеобразные терминалы между эпителиоцитами [12].

Таким образом, в зависимости от времени очищения и морфофункциональных изменений слизистой оболочки при туберкулезе, ХОБЛ и центральном раке установлены 3 степени нарушения активности реснитчатого аппарата слизистой оболочки и МК:

- I степень (24–48 ч) — умеренное нарушение активности при острой воспалительной патологии легких (инфильтративный туберкулез, пневмония, бронхит и т. п.);
- II степень (48–72 ч) — значительное нарушение активности при хронической патологии бронхов и легких (фиброзно-кавернозный туберкулез, хронический бронхит, бронхоэктазы и т. п.);
- III степень (≥ 72 ч) — резко выраженное нарушение активности (РЛ).

Заключение

Установлено, что скорость транспорта содержимого ДП от гортани и глотки по направлению к мелким бронхам в неизменной слизистой оболочке снижается в 60–65 раз. При нарушении регионального клиренса в зонах риска, вызванного повреждающим воздействием частиц табачного дыма, поллютантов

и т. п., резко замедляется транспорт содержимого ДП и время полного очищения слизистой оболочки, что способствует развитию и прогрессированию воспалительных и опухолевых заболеваний легких.

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- динамика изменений слизистой оболочки ДП после напыления тантала является моделью рентгенологической визуализации морфофункциональной активности реснитчатого аппарата слизистой оболочки ДП и МК как в норме, так и у больных туберкулезом, ХОБЛ и РЛ;
- время полного очищения слизистой оболочки от частиц тантала в норме составляет: в гортани и глотке — 15–20 мин, трахее — 45–60 мин, в мелких бронхах — 20–24 ч. Таким образом, скорость транспорта частиц в мелких бронхах в 60–65 раз меньше, чем в гортани и глотке;
- установлено, что повреждающее действие частиц различного происхождения в зонах риска слизистой оболочки является одним из ведущих факторов, нарушающих региональный клиренс и способствующих развитию воспалительных заболеваний и опухолей;
- различные сроки очищения слизистой оболочки при туберкулезе и РЛ могут быть использованы как один из надежных критериев дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Литература

1. Iravani J., Melville G. N. Mucociliary function in the respiratory tract as influenced by physicochemical factors. In: Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. Section 104 / Respiratory Pharmacology. Oxford; 1982: 477–500.
2. Путов Н.В., Федосеев Г.Б., ред. Руководство по пульмонологии. Л.: Медицина; 1984.
3. Кобылянский В.И. Методы исследования мукоцилиарной активности: возможности и перспективы. *Терапевтический архив*. 2001; 3: 73–76.
4. Норейко С.В., Лепшина С.М., Гришун Ю.А., Шкурят Э.Ю. Мукоцилиарный клиренс и бронхиальная проходимость у больных эпидемическим туберкулезом легких. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2002; 11 (3): 359–363.
5. Солопов В.Н. Мукоцилиарный транспорт у больных obstructивными заболеваниями легких: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1987.
6. Криштафович А.А., Колешко Л.Е., Ребане Л.Е., Ермолова Т.П. Изучение слизистой оболочки трахеи и бронхов при помощи порошка тантала. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1982; 5: 59–66.
7. Ильина В.А. Морфология местных и общих патологических процессов у пострадавших с тяжелой термической травмой: Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб; 2014.
8. Криштафович А.А., Пучкова Т.В. Оценка функциональной активности слизистой оболочки бронхов при туберкулезе и других заболеваниях легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2003; 10: 17–20.
9. Криштафович А.А., Ариэль Б.М. Кисты экзокринных желез в стенках трахеи и бронхов. *Пульмонология*. 2014; 3: 99–102.
10. Пат. РФ № 2053801. МПК А 61 В/00. Прибор для ингаляции порошкообразными препаратами. / Криштафович А.А.

- вич А.А., Рябинкин В.Д., Жуков С.Я. Оpubл. 10.02.96. Бюл. № 46.
11. Пат. РФ № 2173953. МПК А 61В 6/00. Способ дифференциальной рентгенодиагностики туберкулеза и рака легких. / Криштафович А.А., Ариэль Б.М., Козлова Н.А. Оpubл. 27.09.01. Бюл. № 27.
12. Hasleton H.S., ed. *Spencer's Pathology of the Lung*. 5th ed. New York: *McGraw-Hill*; 1996.
8. Krishtafovich A.A., Puchkova T.V. Functional evaluation of bronchial mucosa in patients with tuberculosis and other pulmonary diseases. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2003; 10: 17–20 (in Russian).
9. Krishtafovich A.A., Ariel' B.M. Exocrine gland cysts in tracheal and bronchial walls. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 99–102 (in Russian).
10. Krishtafovich A.A., Ryabinkin V.D., Zhukov S.Ya. A device for powder inhalation. Patent RF № 2053801. 1996 (in Russian).
11. Krishtafovich A.A., Ariel' B.M., Kozlova N.A. A method for radiological differentiation between pulmonary tuberculosis and lung carcinoma. Patent RF № 2173953. 2001 (in Russian).
12. Hasleton H.S., ed. *Spencer's Pathology of the Lung*. 5th ed. New York: *McGraw-Hill*; 1996.
1. Iravani J., Melville G. N. Mucociliary function in the respiratory tract as influenced by physicochemical factors. In: *Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. Section 104 / Respiratory Pharmacology. Oxford; 1982: 477–500.
2. Putov N.V., Fedoseev G.B., eds. *Handbook on pulmonology*. Leningrad: *Meditcina*; 1984 (in Russian).
3. Kobylanskiy V.I. Methods for investigation of mucociliary activity: opportunities and perspectives. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2001; 3: 73–76 (in Russian).
4. Noreyko S.V., Lepshina S.M., Grishun Yu.A., Shkurat E.Yu. Mucociliary clearance and bronchial obstruction in patients with epidemic pulmonary tuberculosis. *Arkhir klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny*. 2002; 11 (3): 359–363 (in Russian).
5. Solopov V.N. Mucociliary transport in patients with pulmonary obstructive disease: Diss. Moscow; 1987 (in Russian).
6. Krishtafovich A.A., Koleshko L.E., Rebane L.E., Ermolova T.P. Studying of the tracheal and bronchial mucosa using tantalum powder. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 1982; 5: 59–66 (in Russian).
7. Il'ina V.A. Morphology of local and general pathology in patients with severe thermic injury: Diss. Saint-Petersburg; 2014 (in Russian).

Поступила 22.09.14
УДК 616.233-008.8-073.75

Refereces

Received September 22, 2014
UDC 616.233-008.8-073.75

Информация об авторах

Криштафович Адольф Адольфович – д. м. н., старший научный сотрудник, научный консультант отдела лучевой диагностики ФГБУ "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Минздрава России; тел.: (812) 772-13-60; e-mail: kri-adolf@yandex.ru

Ариэль Борис Михайлович – д. м. н., профессор, член консультативно-методического экспертного совета патологоанатомической службы Санкт-Петербургское ГБУЗ "Городское патологоанатомическое бюро"; тел.: (812) 513-60-98; e-mail: arielboris@rambler.ru

Author information

Krishtafovich Adol'f Adol'fovich, MD, Senior Researcher, Academic Advisor of Department of Radiology Federal Institution "Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 772-13-60; e-mail: kri-adolf@yandex.ru

Ariel' Boris Mikhaylovich, MD, Professor, a member of Advisory and Methodical Expert Council of Pathology Service, Saint-Petersburg City Bureau of Pathology; tel.: (812) 513-60-98; e-mail: arielboris@rambler.ru

Анализ генеалогических данных у взрослых с первичными иммунодефицитами

М.Л.Каракина^{1,3,4}, В.Н.Шершнева², И.А.Тузанкина^{1,4}

1 – ФГБУН "Институт иммунологии и физиологии" Уральского отделения РАН: 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106;

2 – ФГБУН "Институт промышленной экологии" Уральского отделения РАН: 620219, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 20а;

3 – ГОБУЗ Свердловской области "Областная детская клиническая больница № 1: 620149, Екатеринбург, ул. С.Дерябиной, 32;

4 – ГОБУЗ Свердловской области "Свердловская областная клиническая больница № 1": 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

Резюме

В клинической практике недостаточно внимания уделяется составлению родословных пациентов, выявлению наследственной природы заболевания, характера наследования болезни. Это касается как редких, так и широко распространенных болезней. При этом генеалогический анализ при выявлении и подозрении на первичный иммунодефицит (ПИД) исключительно важен как в клиническом, так и в прогностическом плане. Проведено сравнение генеалогических данных у родственников пациентов с ПИД и без такового.

Ключевые слова: генеалогические данные, родословные, генеалогический анализ, взрослые, первичные иммунодефициты.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-205-210

Genealogy data analysis in adults with primary immunodeficiency

M.L.Karakina^{1,3,4}, V.N.Shershnev², I.A.Tuzankina^{1,4}

1 – Federal Institution "Institute of Immunology and Physiology", Ural Department of Russian Academy of Medical Science: 106, Pervomayskaya ul., Ekaterinburg, 620049, Russia;

2 – Federal Institution "Institute of Industrial Ecology", Ural Department of Russian Academy of Medical Science: 20a, Sofi Kovalevskoy ul., Ekaterinburg, 620219, Russia;

3 – State Institution "Regional Pediatric Clinical Hospital N1": 32, S. Deryabinoy ul., Ekaterinburg, 620149, Russia;

4 – State Institution "Sverdlovsk Regional Clinilcal Hospital N1": 185, Volgogradskaya ul., Ekaterinburg, 620102, Russia

Summary

This study was aimed at analysis of pedigrees of adult patients with primary immunodeficiency (PID). *Methods.* We examined 94 adults with primary immunodeficiency and 217 adults without this disease. Genealogy analysis was made at least for four generations in all patients. *Results.* Relatives of most PID patients (75 %) had autoimmune disorders. Relatives of near all (99 %) of PID patients had allergic diseases. Sixty nine per cent of PID patients had cases of infant death due to infectious or oncological diseases in ancestors. *Conclusion.* Genealogy analysis of patients with confirmed or suspected PID could be an important diagnostic measure. Data about relatives with atypical infectious, inflammatory or autoimmune diseases are the most valuable.

Key words: genealogy data, pedigrees, genealogy analysis, adult, primary immunodeficiency.

Первичные иммунодефициты (ПИД) — это генетически детерминированные заболевания, в основе которых лежат молекулярные или органические дефекты, приводящие к нарушениям каскада иммунных реакций, пролиферации, дифференцировки и функций иммунокомпетентных клеток, характеризующиеся инфекционными процессами, аутоиммунными заболеваниями (АЗ) и повышенной склонностью к развитию новообразований [1, 2].

История понимания ПИД как генетически опосредованных болезней начинается с 1956 г. [3, 4], когда накопились сведения о пациентах с агаммаглобулинемией (болезнь Брутона — первый описанный ПИД, 1952) [5] и был сделан вывод об X-сцепленном наследовании заболевания, аналогично гемофилии [3, 4, 6]. По результатам независимых друг от друга 2 исследований продемонстрировано (1993),

что данное заболевание является следствием мутаций в гене тирозинкиназы, которая впоследствии получила название тирозинкиназы Брутона [7, 8]. Экспертным комитетом по ПИД Международного союза иммунологических сообществ (*Expert Committee on Primary Immunodeficiency of the International Union of Immunological Societies — EC PID IUIS*) усовершенствована классификация ПИД (2013), названная самым полным каталогом ПИД. В данную классификацию включены не только распределение нозологий по группам, но и известные генетические дефекты, тип наследования, основные иммунологические и неиммунологические фенотипические проявления, ассоциированные с ПИД [9]. Число нозологий ПИД, а также известных генетических дефектов, ответственных за развитие данных заболеваний, в этой классификации превысило 250 наимено-

ваний. С открытием новых генетических дефектов это число будет увеличиваться. Согласно данной классификации, подавляющее большинство ПИД — моногенные заболевания, поэтому сбор генеалогической информации — важный этап работы с данными пациентами.

На рис. 1 приведена родословная семьи, в которой выявлено 3 случая одного из ПИД — синдрома ДиДжорджи (СДД) (синдром делеции хромосомы 22 — СДХ22).

При анализе родословных ставятся следующие задачи:

- выявление наследственного характера признака. Одним из ориентиров наследственной патологии является наличие сходных симптомов у родственников больного. Обнаружение одних и тех же признаков заболевания у нескольких членов семьи или родственников может указывать на наследственный характер патологии;
- установление типа наследования [10].

При этом выявление единичного случая заболевания в семье еще не служит основанием для исключения наследственной природы болезни, т. к. многие наследственные заболевания (особенно моногенные с аутосомно-доминантным типом наследования и хромосомные аномалии) часто возникают вслед-

ствие вновь возникшей генной мутации (*de novo*) или случайной встречи 2 носителей одного и того же рецессивного гена [10, 11].

Кроме того, в семьях пациентов с ПИД могут встречаться лица с отдельными признаками заболевания без полной фенотипической манифестации заболевания (феномен фенотипической изменчивости генетических болезней) [11].

При проведении генеалогического анализа у пациентов с ПИД уделялось внимание отдельным фенотипическим проявлениям заболеваний у их родственников, встречающимся чаще остальных. Проявления заболеваний распределены по группам и обозначены как группы генеалогических данных:

- наличие родственников с тяжелыми инфекционными заболеваниями в анамнезе (сепсис, тяжелая пневмония, энцефалит, гнойные заболевания внутренних органов, опорно-двигательного аппарата и др.) и / или их повторяемость, множественность локализации, торпидность к стандартной терапии, сочетаемость с другими иммунопатологическими процессами (рабочее название — атипичный инфекционно-воспалительный процесс — АИВП) [12, 13];
- наличие родственников с аллергической патологией (АП);

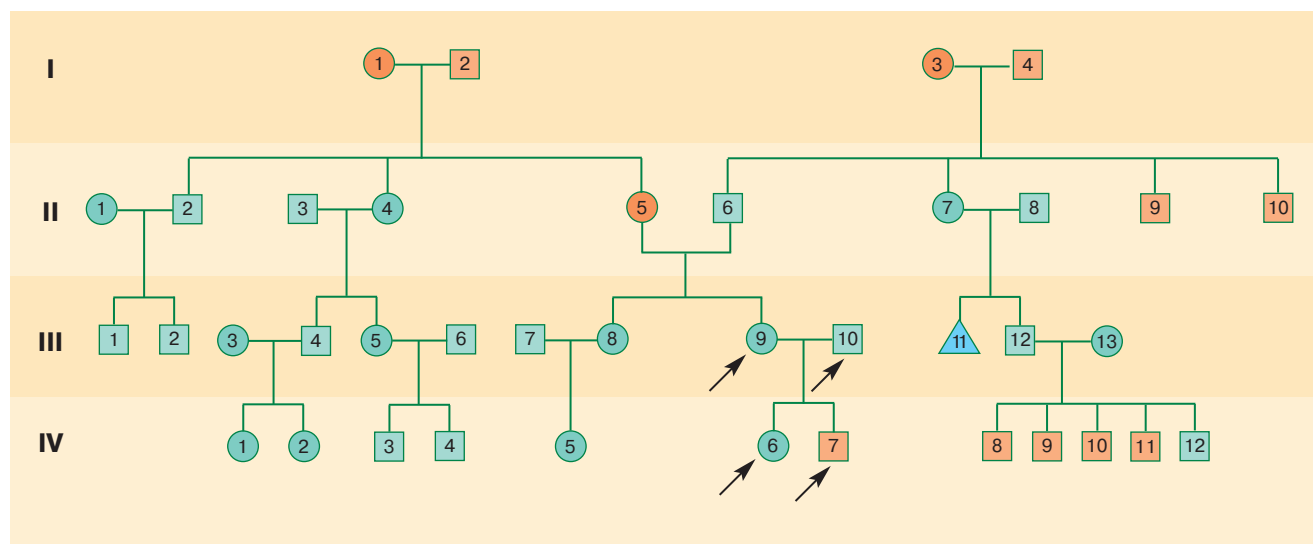


Рис. 1. Родословная семьи К.

Примечание: IV.3 — мальчик 5 лет с синдромом Дауна и детским церебральным параличом; IV.5 — девушка 18 лет с рецидивирующим фурункулезом; IV.6 — девочка 1 г. 3 мес. с синдромом ДиДжорджи (синдром делеции 22-й хромосомы); IV.7 — мальчик с синдромом ДиДжорджи, умер в 8 мес.; IV.8–IV.11 4 мальчика, умерли в возрасте до 1 года от неизвестных причин, родились и жили в Семипалатинске (Казахстан); IV.12 — мужчина 22 лет с гипофизарным нанизмом; III.8 — женщина 36 лет с врожденным пороком сердца (дефект межпредсердной перегородки), сибс пациентки с синдромом ДиДжорджи; III.9 — женщина 34 лет с синдромом ДиДжорджи; III.10 — мужчина 36 лет, отец детей с синдромом ДиДжорджи; III.11 — выкидыш на сроке 12 нед.; II.2 — мужчина 65 лет с ВПС; II.4 — женщина 62 лет с сахарным диабетом; II.5 — женщина, страдала ишемической болезнью сердца, АВ-блокада, установлен кардиостимулятор, умерла от инсульта в 65 лет, мать пациентки с синдромом ДиДжорджи; II. 9–II.10 — погибли на войне; I.1 — женщина, умерла от инсульта в 83 года; I.2 — мужчина, умер от рака желудка в 60 лет; I.3–I.4 — умерли в возрасте старше 60 лет от неизвестных причин. У остальных членов семьи данные о наличии патологии отсутствуют. Мать (III.9) из находящейся под наблюдением семьи родилась и выросла в Казахстане (Семипалатинск). Данные о родственниках отца (III.10) отсутствуют, поскольку он вырос сиротой в Камышловое (Свердловская обл.).

Figure 1. A family tree of the family K.

Notes: IV.3, a 5-yr male with Down's syndrome and cerebral palsy; IV.5, a 18-yr female with recurrent furunculosis; IV.6, a female of 1 year 3 months old with DiGeorge syndrome (22q11 deletion); IV.7, a male with DiGeorge syndrome who died at the age of 8 months; IV.8 to IV.11, four males who were born and lived at Semipalatinsk (Kazakhstan) and died of unknown reasons at less than 1 year of age; IV.12, a male of 22 years old with pituitary dwarfism; III.8, a female of 36 years old with congenital heart disease (atrial septal defect), a sib of a female with DiGeorge syndrome; III.9, a female of 34 years old with DiGeorge syndrome; III.10, a male of 36 years old who is a father of children with DiGeorge syndrome; III.11, a miscarriage at 12 weeks; II.2, a male of 65 years old with congenital heart disease; II.4, a female of 62 years old with diabetes mellitus; II.5, a female with ischaemic heart disease, atrioventricular block and implanted cardiac pacemaker, a mother of a female with DiGeorge syndrome, died of stroke at the age of 65; II.9 and II.10 died at a war; I.1, a female who died of stroke at the age of 83; I.2, a male who died of gastric cancer at the age of 60; I.3 and I.4 died of unknown reasons at the age more than 60. There is no information about diseases of other family members. Mother (III.9) was born and raised at Semipalatinsk. There is no information of the father's (III.10) relatives as he was an orphan raised at Kamyshevsk town, Sverdlovsk region.

Таблица 1
Распределение взрослых с ПИД в регистре Свердловской области
Table 1
Distribution of adults patients with PID in a register of Sverdlovsk region

Нозологии ПИД	Число пациентов		
	всего	мужчины	женщины
I Хорошо дифференцируемые синдромы с иммунодефицитом			
Гипер-IgE-синдром	4	2	2
Атаксия / телеангиэктазия	1	1	–
СДД	1	–	1
II Преимущественные дефекты антителообразования			
Агаммаглобулинемия	8	7	1
Общая переменная иммунная недостаточность	21	5	16
Селективный дефицит IgA	44	21	23
Синдром Гуда	1	–	1
III Болезни иммунной дисрегуляции			
Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	1	1	–
IV Врожденные дефекты фагоцитов и / или их функций			
Хроническая гранулематозная болезнь	2	1	1
Врожденная нейтропения	1	1	–
V Дефекты комплемента			
Наследственный ангионевротический отек	9	3	6
VI Дефекты врожденного иммунитета			
Макроглобулинемия Вальденстрема	1	1	–
Итого	94	43	51

Примечание: Ig – иммуноглобулин.

- наличие родственников с АЗ;
- наличие родственников со злокачественными опухолевыми заболеваниями;
- случаи патологии репродукции;
- случаи детских смертей от инфекционных и / или онкологических заболеваний;
- случаи врожденных пороков развития (ВПР) [14, 15].

Целью данной работы стало исследование родословных взрослых пациентов с ПИД и анализ генеалогических данных у родственников этих пациентов.

Материалы и методы

В исследовании ($n = 311$) под наблюдением находились взрослые пациенты с ПИД ($n = 94$; 1-я группа) (табл. 1). Нозологический диагноз ПИД устанавливался согласно действующей классификации ЕС PID IUIS (2013) [9]; 2-ю группу составили взрослые лица без ПИД ($n = 217$).

У всех участников исследования был проведен генеалогический анализ с исследованием указанных групп признаков у ≥ 4 поколений родственников – генеалогические данные: АИВП, АП, АЗ, наличие родственников со злокачественными опухолевыми заболеваниями, случаи патологии репродукции, детских смертей от инфекционных и / или онкологических заболеваний, ВПР. В качестве показателя использовался процент родственников с указанными генеалогическими данными от общего числа родственников 4 поколений.

Для анализа показателей в группах использовался квартильный анализ, проверка значимости различий между независимыми группами проводилась по

непараметрическому критерию Краскела–Уоллиса. При уровне значимости критерия различия групп $< 0,05$ считались статистически значимыми. Для анализа данных использовались пакеты прикладных программ *Statistica 7.0 for Windows* и *Microsoft Office Excel* [16, 17].

Результаты и обсуждение

Проанализировано 311 родословных ($n = 5\,284$), из них 981 (18,6 %) – родственники пациентов с ПИД, 4 305 (81,4 %) – без такового.

Согласно результатам статистического анализа, у 75 % пациентов с ПИД имелись родственники с АИВП, при этом у 50 % из них число таких родственников составило 10–100 %, а у 25 % достигало 10 % в разных семьях. В группе лиц без ПИД только у ≈ 10 % имелись такие родственники (10–20 %) (рис. 2).

У 75 % пациентов с ПИД имелись родственники с АЗ, их число в разных семьях составило 10–40 %. У 25 % лиц без ПИД также имелись родственники с аутопатологией, но их число не превышало 15 % (рис. 3).

У 99 % пациентов с ПИД имелись родственники с АП (у $\frac{1}{3}$ из них > 10 %). Во 2-й группе родственники с АП имелись у 98 %, однако только у 11 % число таковых превысило 10 % (рис. 4).

У $\frac{1}{3}$ пациентов с ПИД в родословных отмечены случаи детских смертей от инфекционных и / или онкологических заболеваний, их число достигало 69 %. У $\frac{1}{3}$ лиц без ПИД при генеалогическом анализе также были установлены подобные случаи, но их число не превышало 25 % ($p = 0,0001$).

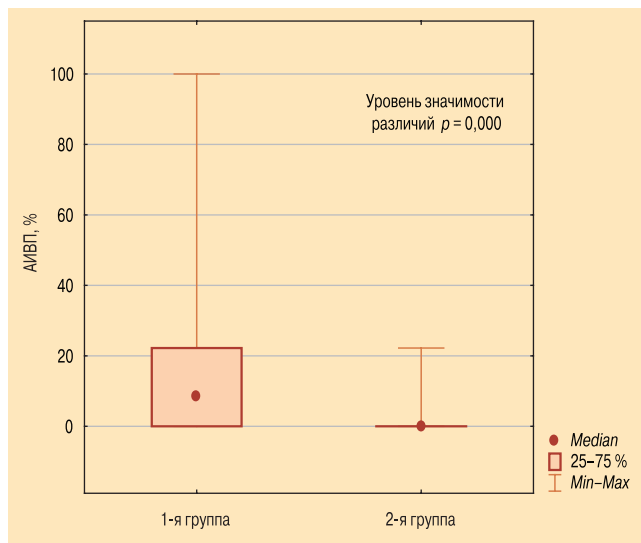


Рис. 2. Распределение родственников с АИВП у пациентов с ПИД и без такового
Примечание: отличия групп статистически значимы, $p \leq 0,001$.
Figure 2. Distribution of patients' with and without PID relatives with atypical infectious and inflammatory disease

В родословных лиц 1-й и 2-й групп отмечались случаи ВПР (по 10 %), однако в 1-й группе их число достигало 69 %, а во 2-й — не превысило 25 % ($p = 0,0002$).

При статистическом анализе наличия родственников с опухолевыми заболеваниями и патологией репродуктивной системы в группах пациентов с ПИД и без такового различий не выявлено ($p = 0,3330$ и $0,89$ соответственно).

Кроме того, у пациентов с ПИД и без такового оценивался удельный вес родственников без указанных генеалогических данных по группам (табл. 2).

Следовательно, доля пациентов, у которых совсем не было родственников с оцениваемыми генеалогическими данными, в группе лиц без ПИД была выше. При этом статистических различий между

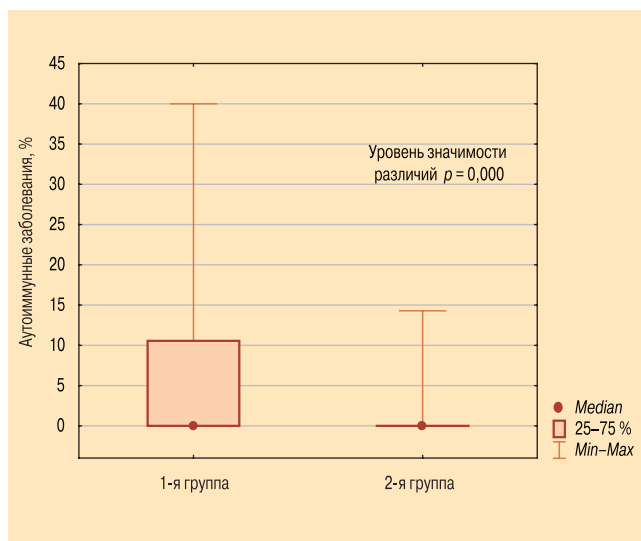


Рис. 3. Распределение родственников с АЗ у пациентов с ПИД и без такового
Примечание: отличия групп статистически значимы $p \leq 0,001$.
Figure 3. Distribution of patients' with and without PID relatives with autoimmune disease

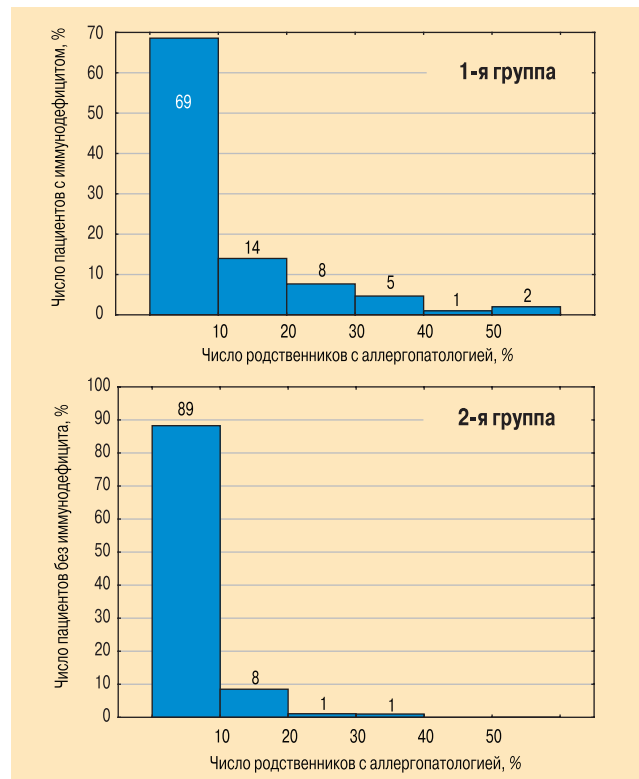


Рис. 4. Распределение родственников с АП у пациентов с ПИД и лиц без такового
Примечание: по оси абсцисс — число родственников с АП; отличия групп статистически значимы, $p < 0,001$.
Figure 4. Distribution of patients' with and without PID relatives with allergic disease

группами по наличию родственников со злокачественными опухолевыми заболеваниями и патологией репродуктивной системы не выявлено.

При сравнительном анализе родословных взрослых с ПИД выделена группа генеалогических данных и проанализирована их значимость.

В терапевтической практике уделяется недостаточно внимания составлению родословных пациентов, выявлению наследственной природы заболевания, характера наследования болезни. Нередко происходит девальвизация генеалогического ана-

Таблица 2
Удельный вес родственников без оцениваемых генеалогических данных в группах пациентов с ПИД и без такового, % общего числа родственников
Table 2
Proportion of relatives without genealogy data in patients with or without PID

Случаи в группах генеалогических данных	1-я группа	2-я группа	p
АИВП	37	88	$\leq 0,0001$
АП	56	73	0,002
АЗ	52	90	$\leq 0,0001$
Злокачественные опухоли	61	54	0,14
Детская смерть	75	95	$\leq 0,0001$
Патология репродуктивной системы	79	81	0,345
ВПР	81	94	$\leq 0,0001$

лиза, данные о родственниках собираются только в контексте заболевания пациента. Это касается как редких, так и широко распространенных болезней. С учетом того, что ПИД — это группа заболеваний, для которых выявление генетических дефектов имеет большое значение и в клиническом, и терапевтическом, и прогностическом плане, генеалогический анализ при установлении и подозрении на ПИД исключительно важен.

Для настоящего анализа генеалогических данных у пациентов с ПИД выбран наиболее широкий спектр сведений, отражающих общие фенотипические проявления различных ПИД.

При проведении генеалогических статистических анализов в большинстве случаев проводится расчет отношения шансов возникновения болезни при наличии тех или иных факторов риска [18]. В данной работе факторами риска являлось наличие родственников с указанными генеалогическими данными. Однако число родственников у лиц с ПИД и без такового в семьях разное, следовательно, число родственников с генеалогическими данными также может быть разным, поэтому в данном исследовании был использован квартильный анализ.

Кроме того, результаты исследования генеалогических данных у взрослых с ПИД будут отличаться от результатов подобного исследования у детей, что связано с возрастными особенностями фенотипических проявлений ПИД (возраст возникновения болезни, нозологии ПИД и, как следствие, тяжесть клинических симптомов, вероятность летального исхода в детском возрасте) [19, 20].

В данном анализе наибольшая разница между пациентами в обеих группах оказалась при наличии родственников с АИВП, АП, АЗ ($p < 0,001$). Следовательно, эти данные являются значимыми при выявлении и подозрении на ПИД. При этом разницы между группами по наличию родственников с онкологическими заболеваниями и патологией репродукции не обнаружено ($p > 0,4$). Таким образом, эти сведения не являются значимыми. При этом доля пациентов, у которых совсем не было родственников с оцениваемыми генеалогическими данными, была выше во 2-й группе.

Заключение

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- проведение генеалогического анализа у лиц с ПИД, а также при выявлении и подозрении на данное заболевание — важный этап дифференциально-диагностических мероприятий;
- данные о родственниках с атипичными инфекционно-воспалительными процессами, АЗ и АП являются наиболее информативными;
- наименее информативными являются сведения о родственниках с онкологическими заболеваниями и патологией репродуктивной системы;
- доля родственников без фенотипических проявлений оцениваемых признаков (генеалогических данных) достоверно выше в группе лиц без ПИД.

Литература

1. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2011; 2: 54. DOI: 10.3389/fimmu.2011.00054.
2. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты. М.: *Медпрактика-М*; 2005.
3. Good R.A., Zak S.J. Disturbances in gamma globulin synthesis as "Experiments of Nature". *Pediatrics.* 1956; 18: 109–149.
4. Good R.A., Zak S.J., Condie R.M., Bridges R.A. Clinical investigation of patients with agammaglobulinemia and hypoglobulinemia. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1960; 7: 397–433.
5. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952; 9 (6): 722–728.
6. Good R.A., Zak S.J., Condie R.M., Bridges R.A. Clinical investigation of patients with agammaglobulinemia and hypoglobulinemia. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1960; 7: 397–433.
7. Tsukada S., Saffran D.C., Rawlings D.J. et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell.* 1993; 72 (2): 279–290. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90667-F. PMID 8425221.
8. Vetrie D., Vorechovsky I., Sideras P. et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature.* 1993; 361 (6409): 226–233. DOI:10.1038/361226a0. PMID 8380905.
9. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2014; 5: 162. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00162.
10. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика. М.: *ГЭОТАР-Медиа*; 2011.
11. Спейчер М.Р., Антонаракис С.Е., Монтулски А.Г., ред. Генетика человека по Фогелю и Монтулски. Проблемы и подходы. Пер. с англ. СПб: *Изд-во Н-Л*; 2013.
12. Каракина М.Л., Тузанкина И.А., Истомина Е.Л. Иммунопатологические процессы при первичных иммунодефицитах. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2014; 3 (49): 29–30.
13. Тузанкина И.А. К вопросу диагностики иммунопатологии. *Медицинская иммунология.* 2010; 6: 485–496.
14. Karakina M.L., Tuzankina I.A., Vlasova E.V. Common manifestation of PID. In: Selected Abstracts from the 100th J. Project. Meeting. Antalya, Turkey (5, March 12–14, 2014). *J. Clin. Immunol.* 2014; 30. DOI: 10.1007/s10875-014-0065-9.
15. Karakina M.L., Tuzankina I.A. Clinical manifestations of primary immunodeficiency debut in adults (according to the register of Sverdlovsk region). In: Abstract book of 1st International Primary Immunodeficiencies Congress (IPIC) in Estoril (Lisbon), Portugal (November 7–8, 2013). 2013: 48.
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: *Практика*; 1999.
17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: *МедиаСфера*; 2006.
18. Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck J.M., eds. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. New York: *Oxford University Press*; 2013.

19. Tuzankina I., Vlasova E., Karakina M., Bass E. Primary immunodeficiencies in childhood and adults: The Siberian PID register. In: Selected Abstracts from the 100th J. Project. Meeting. Antalya, Turkey (5, March 12–14, 2014). *J. Clin. Immunol.* 2014; 13. DOI: 10.1007/s10875-014-0065-9.
20. Каракина М.Л., Тузанкина И.А., Бельтюков Е.К. Проблемы оказания медицинской помощи пациентам с орфанными заболеваниями в Свердловской области на примере первичных иммунодефицитов. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2013; 4: 10–14.

Поступила 03.10.14

УДК [616-09:616.017.1]-008.64-021.3

References

1. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2011; 2: 54. DOI: 10.3389/fimmu.2011.00054.
2. Kondratenko I.V., Bologov A.A. Primary immunodeficiency. Moscow: *Medpraktika-M*; 2005 (in Russian).
3. Good R.A., Zak S.J. Disturbances in gamma globulin synthesis as "Experiments of Nature". *Pediatrics.* 1956; 18: 109–149.
4. Good R.A., Zak S.J., Condie R.M., Bridges R.A. Clinical investigation of patients with agammaglobulinemia and hypoglobulinemia. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1960; 7: 397–433.
5. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952; 9 (6): 722–728.
6. Good R.A., Zak S.J., Condie R.M., Bridges R.A. Clinical investigation of patients with agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1960; 7: 397–433.
7. Tsukada S., Saffran D.C., Rawlings D.J. et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell.* 1993; 72 (2): 279–290. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90667-F. PMID 8425221.
8. Vetrie D., Vorechovsky I., Sideras P. et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature.* 1993; 361 (6409): 226–233. DOI:10.1038/361226a0. PMID 8380905.
9. Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2014; 5: 162. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00162.
10. Bochkov N.P., Puzyrev V.P., Smirnikhina S.A. Clinical genetics. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2011 (in Russian).
11. Speyher M.R., Antonarakis S.E., Montulski A.G., eds. Genetika cheloveka po Fogelyu i Montulski. Problemy i podkhody. Per. s angl. SPb.: *Izd-vo N-L*; 2013 (in Russian).
12. Karakina M. L., Tuzankina I. A., Istomina E. L. Immunopathology in primary immunodeficiency. *Vestnik uральskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2014; 3 (49): 29–30 (in Russian).
13. Tuzankina I.A. About diagnosis of immunopathology. *Meditsinskaya immunologiya.* 2010; 6: 485–496 (in Russian).
14. Karakina M.L., Tuzankina I.A., Vlasova E.V. Common manifestation of PID. In: Selected Abstracts from the 100th J. Project. Meeting. Antalya, Turkey (5, March 12–14, 2014). *J. Clin. Immunol.* 2014; 30. DOI: 10.1007/s10875-014-0065-9.
15. Karakina M.L., Tuzankina I.A. Clinical manifestations of primary immunodeficiency debut in adults (according to the register of Sverdlovsk region). In: *Abstract book of 1st International Primary Immunodeficiencies Congress (IPIC) in Estoril (Lisbon)*, Portugal (November 7–8, 2013). 2013: 48.
16. Glantz S. Medical and biological statistics. Moscow: *Praktika*; 1999 (in Russian).
17. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Use of Statistica application programme. Moscow: *Media Sfera*; 2006 (in Russian).
18. Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck J.M., eds. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. New York: *Oxford University Press*; 2013.
19. Tuzankina I., Vlasova E., Karakina M., Bass E. Primary immunodeficiencies in childhood and adults: The Siberian PID register. In: Selected Abstracts from the 100th J. Project. Meeting. Antalya, Turkey (5, March 12–14, 2014). *J. Clin. Immunol.* 2014; 13. DOI: 10.1007/s10875-014-0065-9.
20. Karakina M.L., Tuzankina I.A., Bel'tyukov E.K. Healthcare problems in patients with primary immunodeficiency as an example of orphan diseases at the Sverdlovsk region. *Vestnik uральskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2013; 4: 10–14 (in Russian).

Received 03.10.14

UDC [616-09:616.017.1]-008.64-021.3

Информация об авторах

Каракина Марина Леонидовна – к. м. н., научный сотрудник ФГБУН "Институт иммунологии и физиологии" Уральского отделения РАН, врач-иммунолог ГОБУЗ СО "Областная детская клиническая больница № 1", ГОБУЗ СО "Свердловская областная клиническая больница № 1"; тел.: (343) 351-16-62; e-mail: mkarakina@gmail.com
Шершнев Виктор Николаевич – к. ф.-м. н., зав. лабораторией системного анализа ФГБУН "Институт промышленной экологии" Уральского отделения РАН; тел.: (343) 249-33-93; e-mail: Sher@ecko.uran.ru
Тузанкина Ирина Александровна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУН "Институт иммунологии и физиологии" Уральского отделения РАН, руководитель областного центра клинической иммунологии ГОБУЗ СО "Областная детская клиническая больница № 1", главный внештатный иммунолог Минздрава СО; тел.: (343) 272-08-23; e-mail: ituzan@yandex.ru

Author information

Karakina Marina Leonidovna, PhD, Researcher, Federal Institution "Institute of Immunology and Physiology", Ural Department of Russian Academy of Medical Science; an immunologist of the State Institution "Regional Pediatric Clinical Hospital N1" and State Institution "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital N1"; tel.: (343) 351-16-62; e-mail: mkarakina@gmail.com
Shershnev Viktor Nikolaevich, PhD in Physics and Mathematics, Head of Laboratory of Systemic Analysis, Federal Institution "Institute of Industrial Ecology", Ural Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: (343) 249-33-93; e-mail: Sher@ecko.uran.ru
Tuzankina Irina Aleksandrovna, MD, Professor, Chief Scientist, Federal Institution "Institute of Immunology and Physiology", Ural Department of Russian Academy of Medical Science; Head of the Regional Center of Clinical Immunology, State Institution "Regional Pediatric Clinical Hospital N1", Chief Immunologist of Healthcare Ministry at Sverdlovsk region; tel.: (343) 272-08-23; e-mail: ituzan@yandex.ru

Раннее назначение ингаляционного тобрамицина пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой

М.Ш.Хубутия¹, А.К.Шабанов¹, Т.В.Черненко¹, Е.А.Тарабрин¹, А.Н.Кузовлев²

1 – ГБУЗ "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения города Москвы: 129010, Москва, Большая Сухаревская пл., 3;

2 – ФГБНУ "Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А.Неговского" РАН: 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2

Резюме

Цель: изучение эффективности и безопасности раннего назначения ингаляционного тобрамицина (ИТ) в дополнение к системной антибактериальной терапии (АБТ) при профилактике и лечении нозокомиальной пневмонии (НП) у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ). **Материалы и методы:** пострадавшие с ТСТ ($n = 54$) были распределены в 2 группы: 1-я ($n = 27$) – получавшие ИТ; 2-я ($n = 27$) – контрольная. Возраст, половой состав, тяжесть травмы и объем кровопотери в группах не различались. Оценка тяжести состояния по шкале экстренной оценки физиологических функций (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* – АРАСНЕ-II) и тяжести НП по шкале инфекционной легочной патологии (*Clinical Pulmonary Infection Score* – CPIS) выполнялась ежедневно. Оценивались эффективность и безопасность раннего применения ИТ в дополнение к системной АБТ у пострадавших с ТСТ. **Результаты:** у больных 1-й группы НП развивалась в 2 раза реже, чем в контрольной. Это сопровождалось двукратным снижением показателя койко-дня в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Значимых отличий в особенностях использования искусственной вентиляции легких и частоте сепсиса не установлено. В 1-е сутки группы не различались по показателям шкал CPIS ($p = 0,69$) и АРАСНЕ-II ($p = 0,23$). В 1-й группе наблюдалось отсутствие увеличения балльной оценки по CPIS и существенное снижение значений – по АРАСНЕ-II; в контрольной группе сумма баллов по CPIS нарастала, а по АРАСНЕ-II значительного улучшения состояния не наблюдалось. На 5-е сутки выявлены значимые межгрупповые различия по показателям CPIS ($p = 0,0028$) и АРАСНЕ-II ($p = 0,0004$). **Заключение:** раннее применение ИТ (600 мг в сутки) в дополнение к системной АБТ является безопасной и эффективной мерой профилактики и лечения НП у пострадавших с ТСТ, при этом снижается частота инфекционных легочных осложнений и отмечается существенное снижение длительности пребывания пациентов в ОРИТ.

Ключевые слова: тяжелая сочетанная травма, сепсис, кровопотеря, антиоксидантный статус, окислительный стресс, ISS, инфекционные осложнения, пневмония.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-211-216

Early administration of inhaled tobramycin in patients with severe multiple trauma

М.Ш.Хубутия¹, А.К.Шабанов¹, Т.В.Черненко¹, Е.А.Тарабрин¹, А.Н.Кузовлев¹

1 – State Institution "N.V.Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Care" Moscow Healthcare Department: 3, Bol'shaya Sukharevskaya ploshchad', 129090, Moscow, Russia;

2 – Federal Institution "V.A.Negovskiy Research Institute of Critical Care Medicine", Russian Academy of Medical Science: 25, build. 2 ul. Petrovka, 107031, Moscow, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate efficacy and safety of early supplemental administration of inhaled tobramycin for prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia (HAP) in patients with severe multiple trauma. **Methods.** Fifty four patients with severe multiple trauma were divided into 2 groups: the study group ($n = 27$) who took inhaled tobramycin added to systemic antibiotics and the control group ($n = 27$) who took standard systemic antibacterial treatment. Baselines characteristics did not differ between the groups. The patients' status was assessed daily using APACHE II and CPIS scales. **Results.** Frequency of HP in the study group was as twice as rare compared to the controls with correspondent reduction in days in ICU. The groups did not differ in mechanical ventilation parameters and frequency of sepsis. CPIS and APACHE II scores did not increase in the inhaled tobramycin group whereas CPIS total score increased and APACHE II score did not improve in the control group. To the 5th day, significant between-group difference was found in CPIS ($p = 0.0028$) and APACHE-II ($p = 0.0004$). **Conclusion.** Early administration of inhaled tobramycin 600 mg daily added to the standard systemic antibacterial therapy is safe and effective in prevention and treatment of HAP in patients with severe multiple trauma. Such therapy decreased frequency of pulmonary infectious complications and significantly reduced duration of treatment in ICU.

Key words: severe multiple trauma, haemorrhage, antioxidant status, oxidative stress, infective complications, pneumonia.

В общей структуре инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ), перенесших массивную кровопотерю и длительный шок, 1-е место занимают инфекционные легочные осложнения (ИЛО), в частности нозокомиальная пневмония (НП). При этом увеличиваются сроки госпитализации, стоимость лечения и летальность.

ИЛО в раннем посттравматическом периоде развиваются у 30–50 % пострадавших. При тяжести

травмы по шкале тяжести повреждений (*Injury Severity Scale* – ISS) ≥ 30 баллов и объеме кровопотери ≥ 2000 мл частота НП достигает 80 %. У 40–70 % умерших основной причиной смерти является НП [1–5].

Основными возбудителями НП в настоящее время являются ассоциации полирезистентных штаммов грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*) и грамположи-

тельных (*Staphylococcus aureus*) микроорганизмов. Многие микроорганизмы — *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Burkholderia spp.*, *Stenotrophomonas spp.* обладают способностью формировать биопленки, что защищает их от воздействия иммунной системы и антибактериальных препаратов (АБП) [6–9]. При традиционном внутривенном введении АБП широкого спектра действия бактерицидная концентрация в легких не достигается. При увеличении суточных доз и комбинировании АБП повышается риск побочных эффектов и суперинфекции, а также селекции полирезистентных штаммов [10–13]. В этой связи перспективным может оказаться ингаляционное введение АБП широкого спектра действия в составе комплексной терапии. Например, при таком использовании аминогликозидов (тобрамицин) максимально высокая концентрация препарата в альвеолах сочетается со снижением частоты типичных побочных эффектов (нефро-, нейро- и ототоксичность), т. к. абсорбция практически отсутствует [14–18].

Согласно отечественному и зарубежному опыту, ингаляционные АБП назначаются в случаях острой и хронической инфекции легких у больных муковисцидозом и бронхоэктатической болезнью [19–24]. За исключением описаний клинических случаев [25, 26], на сегодняшний день в литературе отсутствуют исследования эффективности и безопасности комбинированного системного и раннего ингаляционного применения АБП у пострадавших с ТСТ в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Пострадавшие с ТСТ исходно инфицированы, поэтому антибактериальная терапия (АБТ) начинается сразу же при поступлении в ОРИТ. Эффективность комбинированной системной и ранней (в 1-е сутки) ингаляционной терапии АБП в рассматриваемой клинической ситуации для профилактики и лечения ИЛО не изучена.

Целью исследования являлось изучение эффективности и безопасности раннего назначения ингаляционного тобрамицина (ИТ) в дополнение к системной АБТ в профилактике и лечении НП у пострадавших с ТСТ.

Материалы и методы

В исследование включены пострадавшие с ТСТ ($n = 54$), тяжесть повреждений составляла ≥ 30 баллов по шкале тяжести повреждений *Injury Severity Score* (ISS). Пострадавшие находились на лечении в ОРИТ ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения г. Москвы в 2013–2014 гг. Из исследования исключены умершие в течение 12 ч с момента травмы, пострадавшие с комбинированной травмой, повреждениями полых органов, массивным размождением мягких тканей и гнойно-септическими очагами внелегочной локализации, сформировавшимися в ранние сроки.

В 55,6 % наблюдений механизмом травмы являлись дорожно-транспортные происшествия, в 29,6 % — па-

Таблица 1
Характеристика пострадавших ($n = 54$)
Table 1
Characteristics of patients with and without early inhalation therapy with tobramycin ($n = 54$)

Показатель	Значение
Мужчины	44 (81,5)
Женщины	10 (18,5)
Возраст, годы	19–70 (36 ± 12)
Тяжесть повреждений по шкале ISS, баллы	$40,9 \pm 8,3$
Объем острой кровопотери, мл	$2\,356 \pm 997$
Самостоятельное дыхание, n (%)	4 (7,4)
Неинвазивная вентиляция легких, n (%)	3 (5,6)
ИВЛ, сутки, n (%):	
≤ 1	8 (14,8)
≤ 2	8 (14,8)
≤ 3	10 (18,5)
> 3	21 (38,9)
Частота НП, n (%)	27 (50,0)
Частота сепсиса, n (%)	2 (3,4)
Средний койко-день	≥ 12,5
Летальность, %	16,7

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

дение с высоты, в 11,1 % — поездная травма, в 3,7 % — бытовые происшествия. Аспирация на догоспитальном этапе диагностирована у 8 (14,8 %) пострадавших: в 2 (3,7 %) случаях — желудочного содержимого и в 6 (11,1 %) — крови. Клинические характеристики обследованных представлены в табл. 1.

При распределении пострадавших по объему травмы выявлено, что у одного и того же пострадавшего отмечалось сочетание травмы нескольких анатомических областей тела. При этом следует отметить, у 24 (44,4 %) пострадавших наблюдалось сочетание травмы ≥ 4 анатомических областей тела.

Пострадавшие случайным образом (метод конвертов) были разделены на 2 группы: 1-я — принимавшие ИТ ($n = 27$), 2-я — контрольная ($n = 27$). Системная АБТ в обеих группах была идентичной (ципрофлоксацин 800 мг в сутки и метронидазол 1 500 мг в сутки). Показатели возраста, половой принадлежности, тяжести травмы и объема кровопотери в группах не различались (табл. 2). Группы не различались также по числу пациентов с травмой головы и груди.

ИТ назначались в первые 24 ч с момента травмы в дозе 300 мг 2 раза в сутки. После получения пер-

Таблица 2
Показатели после ранней ингаляционной терапии АБП
Table 2
Comparison of groups

Показатель	1-я группа, $n = 27$	2-я группа, $n = 27$
Мужчины, n (%)	22 (81,5)	22 (81,5)
Женщины, n (%)	5 (18,5)	5 (18,5)
Средний возраст, годы	$36,2 \pm 14,4$	$35,7 \pm 14,4$
Шкала ISS, баллы	$40,9 \pm 8,2$	$40,8 \pm 8,3$
Кровопотеря, мл	$2\,374 \pm 1\,062$	$2\,337 \pm 927$

вых результатов микробиологического исследования и результатов чувствительности к АБП проводилась этиотропная системная АБТ. Введение ИТ пациентам на ИВЛ осуществлялось при помощи пневматического распылителя медикаментов аппаратом ИВЛ *Evita® XL* (*Dreger*, Германия). Распыление медикаментов доступно в любом режиме вентиляции и синхронизируется с фазой вдоха. В зависимости от заданной концентрации O_2 , аппарат *Evita® XL* снабжает распылитель воздухом, O_2 или смесью воздуха и O_2 . Пациентам на спонтанном дыхании ингаляции проводились с помощью компрессорных небулайзеров *Armed* (*Tyco HealthCare*, Франция) и *Omron* (*Omron Healthcare*, Япония). Длительность применения ИТ составила 7–10 суток.

Диагностика НП проводилась на основе критериев Российских национальных рекомендаций "Нозокомиальная пневмония у взрослых" [27]. Тяжесть пневмонии оценивалась по клинической шкале инфекционной легочной патологии CPIS [28], основанной на оценке 6 признаков: лихорадка, лейкоцитоз, характер мокроты, оксигенация артериальной крови, инфильтративные изменения на рентгенограмме легких и полуколичественное исследование трахеального аспирата + его окраска по Граму. Диагноз сепсиса выставлялся в соответствии с международными критериями [29]. Оценка тяжести состояния по шкале экстренной оценки физиологических функций (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* – APACHE-II) и тяжести НП по шкале CPIS выполнялась ежедневно.

Забор трахеобронхиального секрета проводился с использованием одноразовых систем *Tracheal – Absaugatz* (*Mediland GmbH*, Германия). Посев первичного материала проводился на плотные и жидкие питательные среды в соответствии с общепринятыми стандартами [30]. Определены основные возбудители и частота встречаемости грамположительной и грамотрицательной флоры среди возбудителей ИЛО, а также их чувствительность к АБП. Идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к АБП проводилась с использованием автоматического анализатора *Walkaway 40* (*Siemens*, Германия).

Критерием прекращения введения ИТ послужило сочетание положительной клинической динамики (отсутствие лихорадки, лейкоцитоза и свежих очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки, с уменьшением выделения гнойной мокроты) со снижением оценки по шкале CPIS < 6 баллов.

Полученные результаты обрабатывались методами математической статистики с использованием пакета SPSS 11.5. При характеристике случайных величин указывалось математическое ожидание (M) случайной величины $\pm$ стандартное отклонение (σ) и объем выборки (n). Для сравнения количественных данных использовался Т-критерий Стьюдента. Статистическая значимость связи признаков в группах проверялась с помощью критерия χ^2 Пирсона для таблиц сопряженности (2×2) [31, 32].

Результаты и обсуждение

У больных основной группы НП развивалась в 2 раза реже ($\chi^2 = 6,0$; $p = 0,014$), чем в контрольной (табл. 3). Это сопровождалось двукратным снижением длительности койко-дня в ОРИТ (Т-критерий Стьюдента; $p < 0,05$). Значимых отличий в особенностях использования ИВЛ и частоте сепсиса не выявлено.

Основными возбудителями пневмонии у больных на ИВЛ являлись грамотрицательные бактерии – 86,4 %. Среди них преобладали *Acinetobacter spp.* (30,5 %), *K. pneumoniae* (22,0 %), *B. cepacia* (13,2 %) и *P. aeruginosa* (10,2 %). Золотистый стафилококк встречался в 11,9 %, дрожжевые грибы рода *Candida* – в 1,7 % случаев.

Эффективность раннего применения ИТ в дополнение к системной АТ у пострадавших с ТСТ представлена в табл. 4. В 1-е сутки группы не различались по шкалам CPIS ($p = 0,69$) и APACHE-II ($p = 0,23$). У пострадавших 1-й группы наблюдалось отсутствие увеличения оценки по CPIS и существенное снижение значений APACHE-II; во 2-й группе сумма баллов по CPIS нарастала, по APACHE-II значительного улучшения состояния не отмечено. В результате на 5-е сутки зарегистрированы значимые межгрупповые различия по показателям CPIS ($p = 0,0028$) и APACHE-II ($p = 0,0004$). В 1-й группе

Таблица 3
Влияние ранней ингаляционной терапии АБП на развитие инфекционных осложнений и исходы
Table 3
Infectious complications and outcome in patients with and without early inhalation therapy with tobramycin

Показатель	1-я группа, n = 27	2-я группа, n = 27
ИВЛ > 3 суток, n (%)	7 (25,95)	13 (48,2)
Пневмония, n (%)	9 (33,3)*	18 (66,7)*
Сепсис, n (%)	–	2 (7,4)
Летальность, n (%)	3 (11,1)	6 (22,2)
Средний койко-день	8,0 $\pm$ 4,6*	17,1 $\pm$ 18,4**

Примечание: * – различия достоверны между группами по критерию Пирсона ($\chi^2 = 6,0$) для таблиц сопряженности (2×2) ($p = 0,014$); ** – различия достоверны между группами по Т-критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Notes: * – between-group difference is significant according to Pearson's chi-squared test ($\chi^2 = 6,000$; $p = 0,014$); ** – between-group difference is significant according to T-Student test ($p < 0,05$).

Таблица 4
Эффективность применения ИТ в дополнение к системной АБТ у пострадавших с ТСТ в ОРИТ в динамике
Table 4
Efficacy of inhaled tobramycin added to standard systemic antibacterial therapy in patients with severe multiple trauma admitted to ICU

Сутки с момента травмы	CPIS		APACHE-II	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1-е	3,8 $\pm$ 0,7	3,9 $\pm$ 0,6	21,2 $\pm$ 5,9	22,2 $\pm$ 6,2
3-и	4,1 $\pm$ 1,6	5,3 $\pm$ 1,8	15,3 $\pm$ 7,6	17,2 $\pm$ 6,3
5-е	5,3 $\pm$ 2,5	7,7 $\pm$ 2,1	10,5 $\pm$ 3,7	17,0 $\pm$ 6,1
7-е	5,3 $\pm$ 2,6	8,3 $\pm$ 2,7	8,4 $\pm$ 2,8	15,7 $\pm$ 6,9

практически в 2 раза снизился показатель реанимационного койко-дня.

Причинами смерти в первые 2 суток у 3 пострадавших 1-й группы с травмой груди явились: отек, ишемия и дислокация головного мозга. Во 2-й группе причиной смерти 1 пациента на 4-е сутки после травмы также явились отек, ишемия и дислокация головного мозга, а у 5 — НП.

Применение ИТ в ранние сроки (первые 24 ч) после травмы направлено на профилактику и лечение ИЛЮ, вызванных преимущественно грамотрицательными микроорганизмами. В результате проведенной терапии отмечено снижение риска жизнеугрожающих внутрибольничных бактериальных инфекций, а при их развитии — более быстрый терапевтический эффект АБТ. Введение ИТ хорошо переносилось пострадавшими и не сопровождалось нежелательными эффектами, такими как бронхоспазм, кровохарканье, ото- и нефротоксичность.

Терапия аэрозольными аминогликозидами создает высокие концентрации препаратов в легочной ткани, при этом их сывороточные концентрации очень малы. У больных муковисцидозом, получавших ИТ, концентрация препарата в мокроте практически в 25 раз превышала минимальную ингибирующую концентрацию для *P. aeruginosa*, а уровень тобрамицина в сыворотке был минимален [33]. Несомненно, что высокие дозы тобрамицина в бронхиальном секрете и ткани легких повышают эффективность терапии легочных инфекций.

Заключение

Раннее применение ИТ (600 мг в сутки) в дополнение к системной АБТ является безопасной и эффективной мерой профилактики и лечения НП у пострадавших с ТСТ. В результате снижается частота ИЛЮ и существенно уменьшается длительность пребывания пациентов в ОРИТ.

Литература

1. Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005; 36 (6): 691–709.
2. Stahel P.F., Heyde C.E., Wyrwich W., Ertel W. Current concepts of polytrauma management: from ATLS to "damage control". *Orthopade*. 2005; 34 (9): 823–836.
3. Ермолов А.С., Абакумов М.М., Соколов В.А. и др. Структура госпитальной летальности при сочетанной травме и пути ее снижения. *Хирургия*. 2006; 9: 17–20.
4. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med*. 2004; 32 (6): 1396–1405.
5. Хубутия М.Ш., Шабанов А.К., Черненькая Т.В. и др. Инфекционные легочные осложнения в реанимации и интенсивной терапии у пострадавших с сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (4): 21–27.
6. Карпун Н.А., Мороз В.В., Климова Г.М. и др. Профилактика нозокомиальных инфекций дыхательных путей. *Общая реаниматология*. 2007; III (3): 100–104.
7. Torres A., Rello J. Update in community-acquired and nosocomial pneumonia 2009. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 181 (8): 782–787.
8. Hoiby N. Recent advances in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *BMC Med*. 2011; 9: 32.
9. Голубев А.М., Смелая Т.В., Мороз В.В. и др. Внебольничная и нозокомиальная пневмония: клинико-морфологические особенности. *Общая реаниматология*. 2010; VI (3): 5–14.
10. Luna C.M., Vujacich P., Niederman M.S. et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997; 111 (3): 676–685.
11. Kollef M.H., Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1998; 113 (2): 412–420.
12. Iregui M., Ward S., Sherman G. et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002; 122 (1): 262–268.
13. Мороз В.В., Марченков Ю.В., Лысенко Д.В. и др. Антибактериальная терапия нозокомиальных пневмоний, вызванных полирезистентной флорой у больных в критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2007; III (3): 90–94.
14. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care*. 2007; 52 (7): 866–884.
15. Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е. Использование ингаляционного тобрамицина у больных муковисцидозом. *Терапевтический архив*. 2010; 8: 76–78.
16. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Родионович А.М. и др. Клиническое значение специальной аэрозольной формы тобрамицина в лечении хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2008; 3: 20–27.
17. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Никонова В.С. Опыт амбулаторного применения ингаляционных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом и синегнойной инфекцией. *Лечебное дело*. 2010; 3: 35–40.
18. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Ингаляционный тобрамицин в лечении синегнойной инфекции у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2009; 5: 120–126.
19. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Соколов А.В. Эффективность и безопасность раствора тобрамицина для ингаляций в лечении синегнойной инфекции при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2010; 2: 114–119.
20. Michalopoulos A., Fotakis D., Virtzili S. et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir. Med*. 2008; 102 (3): 407–412.
21. Michalopoulos A., Papadakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. *Infection*. 2010; 38 (2): 81–88.
22. Palmer L.B., Smaldone G.C., Chen J.J. et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit. Care Med*. 2008; 36 (7): 2008–2013.
23. Ghannam D.E., Rodriguez G.H., Raad I.I., Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2009; 28 (3): 253–259.
24. Hallal A., Cohn S.M., Namias N. et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg. Infect. (Larchmt.)*. 2007; 8 (1): 73–82.

25. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Чучалин А.Г. Опыт использования ингаляционного тобрамицина при нозокомиальной пневмонии. *Лечебное дело*. 2009; 2: 80–88.
26. Половников С.Г., Кузовлев А.Н., Ильичев А.Н. Опыт использования ингаляционного тобрамицина в лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии. *Пульмонология*. 2011; 2: 109–112.
27. Levy M.M., Fink M.P., Marshal J.C. et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (4): 1250–1256.
28. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р., ред. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.; 2009.
29. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and bronbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (5, Pt 1): 1121–1129.
30. Isenberg H.D., ed. Clinical Microbiology. Procedures Handbook. *American Society Microbiology*; 2004.
31. Афифи А., Эйзен. С. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ: пер. с англ. М.: Муп; 1982: 488.
32. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: пер. с англ. М.: ГЭОТАР–Медиа; 2003.
33. Geller D.E., Pitlick W.H., Nardella P.A. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest*. 2002; 122 (1): 219–226.
- agement of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1998; 113 (2): 412–420.
12. Iregui M., Ward S., Sherman G. et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2002; 122 (1): 262–268.
13. Moroz V.V., Marchenkov Yu.V., Lysenko D.V. et al. Antibacterial treatment of hospital pneumonia caused by multi-drug resistant pathogens in critically ill patients. *Obshchaya reanimatologiya*. 2007; III (3): 90–94 (in Russian).
14. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care*. 2007; 52 (7): 866–884.
15. Chermenskiy A.G., Gembitskaya T.E. Inhalation tobramycin in cystic fibrosis patients. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010; 8: 76–78 (in Russian).
16. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Rodionovich A.M. et al. Clinical significance of a special aerosol formulation of tobramycin for therapy of chronic pulmonary disease in cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya*. 2008; 3: 20–27 (in Russian).
17. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Nikonova V.S. An experience of outpatient administration of inhaled antibiotics in cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Lechebnoe delo*. 2010; 3: 35–40 (in Russian).
18. Amelina E.L., Chuchalin A.G. Inhaled tobramycin in treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya*. 2009; 5: 120–126 (in Russian).
19. Belousov Yu.B., Zyryanov S.K., Sokolov A.V. Efficacy and safety of inhaled tobramycin solution for therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2010; 2: 114–119 (in Russian).
20. Michalopoulos A., Fotakis D., Virtzili S. et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir. Med.* 2008; 102 (3): 407–412.
21. Michalopoulos A., Papadakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. *Infection*. 2010; 38 (2): 81–88.
22. Palmer L.B., Smaldone G.C., Chen J.J. et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (7): 2008–2013.
23. Ghannam D.E., Rodriguez G.H., Raad I.I., Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 28 (3): 253–259.
24. Hallal A., Cohn S.M., Namias N. et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg. Infect. (Larchmt.)*. 2007; 8 (1): 73–82.
25. Avdeev S.N., Karchevskaya N.A., Chuchalin A.G. An experience of administration of inhaled tobramycin in nosocomial pneumonia. *Lechebnoe delo*. 2009; 2: 80–88 (in Russian).
26. Polovnikov S.G., Kuzovlev A.N., Il'ichev A.N. An experience of administration of inhaled tobramycin in treatment of severe nosocomial pneumonia. *Pul'monologiya*. 2011; 2: 109–112 (in Russian).
27. Levy M.M., Fink M.P., Marshal J.C. et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (4): 1250–1256.
28. Chuchalin A.G., Gel'fand B.R., eds. Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines. Moscow; 2009 (in Russian).

Поступила 25.12.14
УДК 616.24-001-085.33.032.2

References

1. Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005; 36 (6): 691–709.
2. Stahel P.F., Heyde C.E., Wyrwich W., Ertel W. Current concepts of polytrauma management: from ATLS to "damage control". *Orthopade*. 2005; 34 (9): 823–836.
3. Ermolov A.S., Abakumov M.M., Sokolov V.A. et al. In-hospital mortality in multiple trauma and ways of its reduction. *Khirurgiya*. 2006; 9: 17–20 (in Russian).
4. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (6): 1396–1405.
5. Khubutiya M.Sh., Shabanov A.K., Chernen'kaya T.V. et al. Infectious pulmonary complications in ICU in patients with multiple trauma. *Obshchaya reanimatologiya*. 2011; 7 (4): 21–27 (in Russian).
6. Karpun N.A., Moroz V.V., Klimova G.M. et al. Prevention of nosocomial respiratory infections. *Obshchaya reanimatologiya*. 2007; III (3): 100–104 (in Russian).
7. Torres A., Rello J. Update in community-acquired and nosocomial pneumonia 2009. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (8): 782–787.
8. Høiby N. Recent advances in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *BMC Med.* 2011; 9: 32.
9. Golubev A.M., Smelaya T.V., Moroz V.V. et al. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia: clinical and pathological features. *Obshchaya reanimatologiya*. 2010; VI (3): 5–14 (in Russian).
10. Luna C.M., Vujacich P., Niederman M.S. et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997; 111 (3): 676–685.
11. Kollef M.H., Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic man-

29. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and bronbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (5, Pt 1): 1121–1129.
30. Isenberg H.D., ed. Clinical Microbiology. Procedures Handbook. *American Society Microbiology*; 2004.
31. Afifi A., Eyzen S. Statistical analysis using ECM. Translated from English. Moscow: *Mir*; 1982: 488 (in Russian).
32. Petrie A., Sabin K. Medical statistics at a glance. Translated from English. Moscow: *GEOTAR—Media*; 2003 (in Russian).
33. Geller D.E., Pitlick W.H., Nardella P.A. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest.* 2002; 122 (1): 219–226.

Received December 25, 2014
UDC 616.24-001-085.33.032.2

Информация об авторах

Хубутия Могели Шалвович – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (495) 621-08-12; e-mail: sklifos@inbox.ru

Шабанов Аслан Курбанович – к. м. н., старший научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (495) 620-11-83; e-mail: aslan_s@mail.ru

Черненко Татьяна Витальевна – к. м. н., зав. лабораторией клинической микробиологии ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (495) 625-76-35; e-mail: chernenkayat@rambler.ru

Тарабрин Евгений Александрович – к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (495) 620-12-85; e-mail: t_evga@mail.ru

Кузовлев Артем Николаевич – к. м. н., зав. лабораторией ФГБНУ "НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского" РАМН; тел.: (495) 694-27-08; e-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Author Information

Khubutiya Mogeli Shalvovich, MD, Professor, Associate Member of Russian Academy of Medical Science, Head of State Institution "N.V.Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Care"; Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 621-08-12; e-mail: sklifos@inbox.ru

Shabanov Aslan Kurbanovich, PhD, Senior Researcher of Department of Critical Care, State Institution "N.V.Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Care"; Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 620-11-83; e-mail: aslan_s@mail.ru

Chernen'kaya Tat'yana Vital'evna, PhD, Head of Laboratory of Clinical Microbiology, State Institution "N.V.Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Care"; Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 625-76-35; e-mail: chernenkayat@rambler.ru

Tarabrin Evgeniy Aleksandrovich, PhD, Chief Scientist of Department of Thoracoabdominal Surgery, State Institution "N.V.Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Care"; Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 620-12-85; e-mail: t_evga@mail.ru

Kuzovlev Artem Nikolaevich, PhD, Head of Laboratory, Federal Institution "V.A. Negovskiy Research Institute of Critical Care Medicine", Russian Academy of Medical Science; tel.: (495) 694-27-08; e-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Современные возможности эндоваскулярных методов в диагностике и лечении легочных кровотечений

В.Н.Яковлев, Е.Р.Хайрутдинов, А.В.Араблинский, В.Г.Алексеев

ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С.П.Боткина" Департамента здравоохранения г. Москвы: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Резюме

Легочное кровотечение (ЛК) является опасным для жизни осложнением многих заболеваний, патологических состояний и травм. Частота ЛК у больных, находящихся на лечении в многопрофильном стационаре, может достигать 5 %, а летальность — 35–85 %. Это свидетельствует о недостаточной готовности врачей разных специальностей к оказанию помощи пациентам с ЛК, отсутствию рациональной системы организационных и лечебно-профилактических мероприятий. Сложность заключается и в том, что число больных, у которых ЛК может осложнять течение уже имеющихся заболеваний — рака легкого и хронических воспалительных заболеваний легких — увеличивается. В последние годы в клинической практике все шире применяются новые, высокоэффективные и малоинвазивные методы диагностики и лечения ЛК, одним из которых является эндоваскулярная хирургия. В статье представлена информация об источниках ЛК, особенностях кровоснабжения легких, ангиографических признаках ЛК, подробно описана методика выполнения диагностической ангиографии и эмболизации источника ЛК, а также приводятся собственные результаты лечения данного вида патологии.

Ключевые слова: легочное кровотечение, бронхиальная артерия, частицы поливинилалкоголя, спирали.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-217-223

Current opportunities of endovascular diagnosis and treatment of pulmonary hemorrhage

V.N.Yakovlev, E.R.Khayrutdinov, A.V.Arablinskiy, V.G.Alekseev

State Institution "S.P.Botkin City Clinical Hospital", Moscow Healthcare Department: 5, 2-y Botkinskiy pr-d, Moscow, 125284, Russia

Summary

Pulmonary hemorrhage is a life-threatening complication of many diseases and trauma with the frequency approaching to 5 % in a multiprofile hospital and mortality of 35 to 85 %. There are an insufficient readiness of physicians to treat a patient with pulmonary hemorrhage and inappropriate healthcare provision and on the other hand there is growing number of patients with pulmonary hemorrhage complicating pre-existing disease, primarily lung carcinoma and chronic inflammatory pulmonary diseases. Recently, novel effective diagnostic and therapeutic methods have been widely applied in pulmonary hemorrhage. Endovascular surgery is a highly effective and minimally invasive method of diagnosis and treatment of pulmonary hemorrhage. Causes of pulmonary hemorrhage, pulmonary circulation and angiographic features of pulmonary hemorrhage have been discussed in the article. A technique of diagnostic angiography and bronchial artery embolization has also been described. The authors describe own results of treatment of this disease.

Key words: pulmonary hemorrhage, bronchial artery, polyvinyl alcohol particles, coils.

Массивное легочное кровотечение (МЛК) является серьезной медицинской проблемой и характеризуется высокой летальностью. В зависимости от этиологической причины смертность от легочного кровотечения (ЛК) составляет 35–85 %. Непосредственной причиной летального исхода в большинстве случаев является асфиксия кровью. ЛК считается массивным при кровопотере > 300 мл в течение 1 суток [1–3]. Без этиотропной терапии ЛК характеризуются рецидивирующим течением и сопровождаются 50%-ной смертностью в течение 6 мес. [4–6]. Результаты хирургического лечения данной патологии остаются неудовлетворительными, а в случае экстренных операций летальность достигает 40 %.

Поиск источника ЛК является основным показанием к проведению селективной ангиографии бронхиальных артерий. Согласно статистике, в > 90 % случаев источником ЛК являются бронхиальные артерии. Кровотечение из системы легочных арте-

рий (ЛА), например, легочная артериовенозная мальформация, легочный эндометриоз, аневризма ЛА и т. п. встречаются редко и составляют ≈ 5 %. В оставшихся 5 % случаев источником ЛК являются не бронхиальные системные коллатеральные артерии, а внутренняя грудная артерия, щитошейный ствол подключичной артерии, латеральные ветви подключичной и подмышечной артерий, межреберные артерии и нижняя диафрагмальная артерия [3, 7]. В большинстве случаев причиной ЛК является острое или хроническое воспалительное заболевание легкого. Этиологические причины ЛК представлены в таблице.

Основными методами диагностики ЛК являются рентгенография грудной клетки, фибробронхоскопия и компьютерная томография (КТ). Заключительным этапом диагностики источника ЛК перед выполнением эмболизации является ангиографическое исследование.

Таблица
Этиологические причины ЛК
Table
Causes of pulmonary hemorrhage

Инфекционные заболевания	Бронхоэктатическая болезнь, пневмония, хронический бронхит, абсцесс легкого, аспергиллез, мицетома, аскаридоз, туберкулез, муковисцидоз
Опухоли	Аденокарцинома, аденома бронха, карциноид бронха, эндометриоз, метастатическое поражение легких
Сердечно-сосудистые заболевания	Тяжелая сердечная недостаточность левого желудочка, митральный стеноз, тромбоз эмболия ЛА, аневризма аорты, аневризма ЛА, артериовенозная мальформация легкого, ятрогенные причины (например, травма, причиненная катетером Сван-Ганса)
Васкулиты	Гранулематоз Вегенера, системная красная волчанка, синдром Гудпасчера
Идиопатический легочный гемосидероз	
Аспирация инородного тела	
Травма легкого (контузия)	
Использование антикоагулянтов, тромболитическая терапия	



Рис. 1. Ангиография нисходящего отдела грудной аорты: определяется гиперваскуляриная область в верхней доле левого легкого (стрелка)
Figure 1. Angiography of the descending part of the thoracic aorta. There is a hypervascularized area in the upper lobe of the left lung (arrow)

Ангиографию бронхиальных артерий рекомендуют начинать с выполнения грудной аортографии, при помощи которой определяется место отхождения бронхиальных артерий от аорты, для чего катетер *Pigtail* устанавливается в нисходящем отделе аорты (рис. 1). Введение контрастного вещества осуществляется со скоростью 20–25 мл / с в течение 2–3 с в переднезадней проекции. Следующим этапом проводится селективная катетеризация бронхиальных артерий. Для этой цели используются катетеры с впередсмотрящим кончиком – *Cobra*, *Bronchial*, *Spinal*, *Mammary*, *Multi-purpose*, *Headhunter* или с обратной кривизной – *Simmons*, *Shetty*, *Shepherd Hook*, *Mikaelsson*, *Celiac Trunk*. При выполнении ангиографии бронхиальных артерий используются неионные рентгеноконтрастные препараты (йогексол, йопамидол, йодиксанол, йопромид, йоверсол) [3].

При анализе данных ангиографии необходимо принимать во внимание анатомические особенности сосудистого русла легких. Практически во всех случаях бронхиальные артерии отходят от грудного отдела аорты на уровне позвонков Т4–Т7 [8]; в 90 % случаев они берут начало на уровне межпозвонкового диска между позвонками Т5 и Т6. При этом левые бронхиальные артерии (ЛБА) в 85 % случаев отходят на уровне позвонков Th4–Th6 с вентральной стороны аорты, в то время как отхождение правых бронхиальных артерий (ПБА) более вариабельно. В 40–60 % случаев ПБА является ветвью общего межреберно-бронхиального ствола (МБС), отходящего от заднелатеральной поверхности нисходящего отдела аорты и дающего начало III правой задней межреберной артерии [9]. В 71,2 % случаев бронхиальные артерии отходят от аорты на уровне левого главного бронха, а в 22,5 % – на расстоянии ≤ 1 см от него [10]. Однако по данным патологоанатомических и ангиографических исследований вариабельность расположения бронхиальных артерий достаточно высока.

Как правило, каждое легкое кровоснабжается 1 или 2 бронхиальными артериями, однако описаны примеры кровоснабжения 1 легкого 4 бронхиальными артериями. В большинстве случаев правое легкое кровоснабжается общим МБС, встречаемость такого варианта, по разным данным, составляет 80–97 % (рис. 2 А) [11]. В ≈30 % случаев правое легкое также

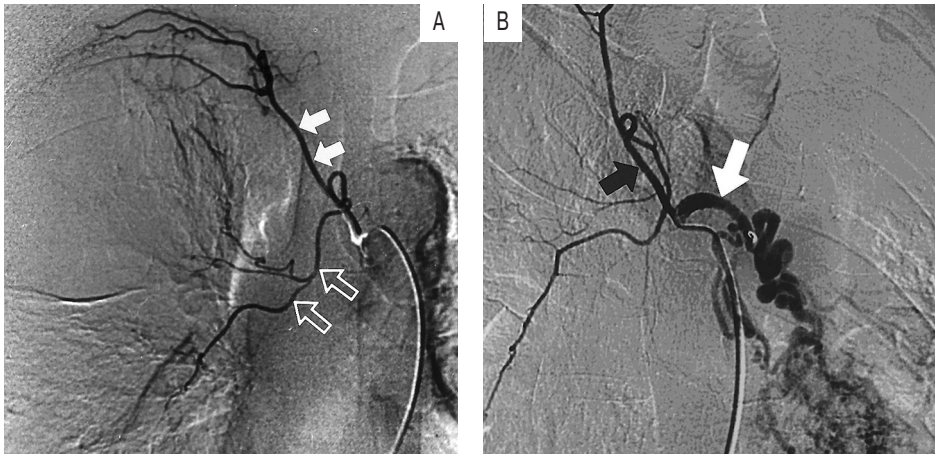


Рис. 2. А – правая МБА: межреберная ветвь (белые стрелки) и ПБА (бесцветные стрелки); В – общий бронхиальный ствол: правая МБА (черная стрелка) и ЛБА (белая стрелка)
Примечание: МБА – межреберно-бронхиальная артерия.
Figure 2. (A), the right intercostal bronchial artery: the intercostal branch (white arrows) and the right bronchial artery (unstained arrows); (B), the truncus arteriosus: the right intercostal bronchial artery (black arrow) and the left bronchial artery (white arrow)

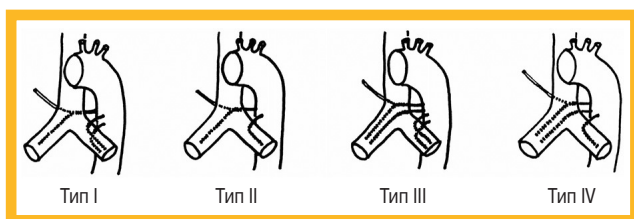


Рис. 3. Варианты кровоснабжения легких
Figure 3. Variants of pulmonary circulation

кровооснабжается ПБА, берущей начало от передней поверхности аорты. Общий бронхиальный ствол, отходящий от передней поверхности аорты и дающий начало ПБА и ЛБА, встречается в $\leq 48\%$ наблюдений (см. рис. 2 В) [11]. Левое легкое в 76 % случаев кровооснабжается ЛБА, а в 20 % – двумя ЛБА [12, 13]. Крайне редко ЛБА берет начало от МБС.

Таким образом, выделены 4 основных типа кровооснабжения легких (рис. 3) [3, 11]:

- 1-й: 2 бронхиальные артерии отходят от аорты на лево и 1 – направо (МБС) (40 % случаев);
- 2-й: 1 бронхиальная артерия отходит от аорты на лево и 1 МБА – направо (20 % случаев);
- 3-й: 2 бронхиальные артерии отходят от аорты на лево, 1 бронхиальная и 1 МБА – направо (20 % случаев);
- 4-й: 1 бронхиальная артерия отходит от аорты на лево, 1 бронхиальная и 1 МБА – направо (10 % случаев).

Существует много вариантов отхождения бронхиальных артерий, которые могут брать начало от дуги аорты, внутренней грудной артерии, щитошейного ствола (рис. 4), левой подключичной и нижней щитовидной артерий и брюшной аорты. Отличительной анатомической и ангиографической особенностью aberrantных бронхиальных от небронхиальных системных коллатеральных артерий является их расположение по ходу ветвления главных бронхов [11, 14]. Небронхиальные системные коллатеральные артерии, как правило, проникают в легочную паренхиму через близлежащую плевру или



Рис. 4. Бронхиальная артерия, берущая начало от левого щитошейного ствола
Figure 4. Bronchial artery arising from the left truncus thyrocervicalis

легочную связку и хаотично располагаются по отношению к бронхиальному дереву. У бронхиальных артерий имеется большое количество коллатералей с другими анатомическими областями, что необходимо учитывать при выполнении эмболизации. Наиболее значимыми являются коллатерали к передней мозговой артерии (рис. 5), кровооснабжающей спинной мозг, правой и левой подключичной артериям и правой коронарной артерии [11, 15].

Ангиографические признаки ЛК:

- прямые – экстравазация контрастного вещества, которая наблюдается при скорости ЛК $> 0,5$ мл / мин и встречается в 10–15 % случаев (рис. 6 А), а также тромбоз бронхиальной артерии [2, 11];
- косвенные – расширение основного ствола бронхиальной артерии > 3 мм, гиперваскуляризация области патологического очага, пропитывание паренхимы контрастным веществом, шунтирование крови в ЛА или вену, ретроградное контрастирование ветвей ЛА и аневризматические расширения бронхиальных артерий (см. рис. 6 В) [2, 11].

По результатам ангиографии бронхиальных артерий возможно не только установить источник ЛК, но и с большой долей вероятности заподозрить этиологическую причину основного заболевания. Основными ангиографическими признаками **опухолевых поражений** являются: фрагментация периферических ветвей бронхиальной артерии, их хаотичное ветвление и распределение, ампутация ветвей, пропитывание паренхимы контрастным веществом. На характер ангиографических изменений при раке легкого влияют локализация опухоли, ее распространенность и сопутствующие осложнения. Для центрального рака легкого характерно обеднение кровооснабжения, в то время как при полостной форме периферического рака нередко удается выявить периферическую гиперваскуляризацию. Для **бронхоэктатической болезни** характерно значительное расширение бронхиальных артерий, выраженная периферическая гиперваскуляризация, а также появ-



Рис. 5. Передняя мозговая артерия (стрелки), заполняющаяся по коллатералям из левой межреберной артерии
Figure 5. The anterior brachial artery (arrows) supplied via collaterals from the left intercostal artery

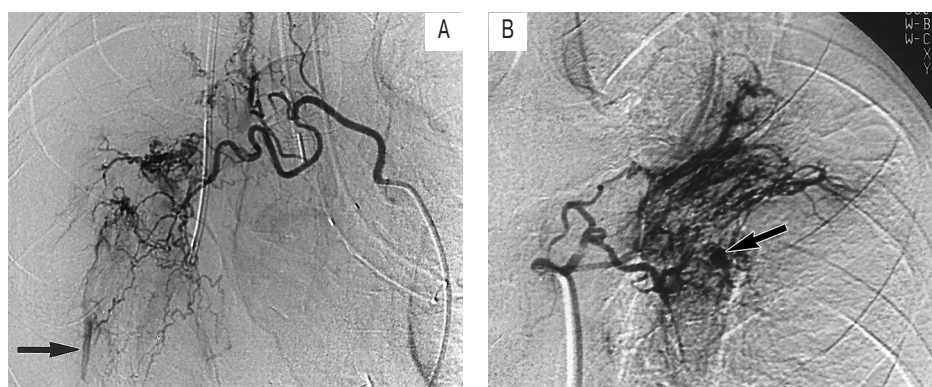


Рис. 6. Ангиограммы: А — ПБА: экстравазация контрастного вещества в правый нижнедолевой бронх (стрелка); В — ЛБА: аневризма бронхиальной артерии (стрелка)
Figure 6. (A), an angiogram of the right bronchial artery; there is an extravasation of contrast to the right lower lobe bronchus (arrow); (B), an angiogram of the left bronchial artery; an aneurysm of the bronchial artery is seen (arrow)

ление расширенных прекапиллярных бронхиально-легочных анастомозов. **Острый абсцесс легкого** характеризуется нормальным диаметром бронхиальной артерии и гиперваскуляризацией ее периферической сети. В то же время при **хроническом абсцессе** легкого наблюдается расширение бронхиальных артерий и появление прекапиллярных бронхиально-легочных анастомозов на фоне обедненного периферического кровотока. Отличительными ангиографическими признаками **хронических воспалительных заболеваний легких** являются обеднение сосудистого рисунка, уменьшение диаметра бронхиальной артерии, а также быстрое развитие и расширение бронхиально-легочных шунтов, по которым кровь из бронхиальных артерий, минуя пораженную часть легочной ткани, поступает в ЛА [16, 17].

После выявления бронхиальной артерии, ответственной за развитие ЛК, и ее эмболизации необходимо выполнить ангиографию артерий других анатомических областей, дающих коллатерали к легким: внутренней грудной артерии, щитошейного ствола подключичной артерии, латеральных ветвей подключичной и подмышечной артерий, межреберных и нижних диафрагмальных артерий [8]. Небронхиальные системные коллатеральные артерии могут быть источником МЛК, в особенности у пациентов с поражением плевры. Воспалительный процесс в плевре способствует ее утолщению с последующим развитием и расширением небронхиальных системных коллатеральных артерий. Утолщение плевры, выявленное при рентгенографии грудной клетки, является фактором, снижающим вероятность успеха эндоваскулярной эмболизации бронхиальной артерии (ЭБА) в отдаленном периоде наблюдения [17]. Источник МЛК из небронхиальных системных коллатеральных артерий возможно установить с помощью КТ. Так, у пациентов с МЛК утолщение плевры > 3 мм и выраженная извитость сосудов в параплевральной жировой клетчатке, по данным КТ с контрастированием, является признаком наличия небронхиальных системных коллатеральных артерий. У больных с МЛК с целью установления его источника перед выполнением эндоваскулярной ЭБА проводится КТ.

Лечение ЛК является сложной и актуальной проблемой современной хирургии. Результаты хирургического лечения данной патологии остаются

неудовлетворительными, в случае экстренных операций летальность достигает 40 %. В результате развития эндоваскулярной хирургии внедрены принципиально новые методы малоинвазивного лечения данной патологии.

ЭБА, со временем ставшая общепризнанным методом лечения пациентов с МЛК, впервые была выполнена *J. Remy et al.* (1973) [18], а в нашей стране — *И.Х. Рабкиным* и *Л.Н. Готманом* (1977). С внедрением в клиническую практику микрокатетеров (1988) результаты лечения существенно улучшились. При дальнейшем техническом усовершенствовании ангиографического инструментария и эмболизирующего материала ЭБА стала эффективной и безопасной процедурой [16].

В настоящее время основным методом эндоваскулярного лечения ЛК является ЭБА, проведение которой абсолютно показано у пациентов с МЛК или рецидивирующим ЛК. Выполнение ЭБА возможно через диагностический катетер (без боковых отверстий), в случае прочной фиксации кончика катетера в устье артерии и отсутствия рефлюкса контрастного вещества в аорту при контрольной ангиографии, а также через микрокатетер, установленный селективно в бронхиальную артерию [16].

В качестве эмболизирующего материала используются гемостатическая губка, микросферы и спирали. Главным преимуществом гемостатической губки является ее доступность и низкая себестоимость, а основной ее недостаток в том, что со временем она рассасывается, что приводит к реканализации эмболизированного сосуда и рецидиву кровотечения. Таким образом, гемостатическая губка может использоваться только для временной остановки ЛК. Наиболее часто используемым эмболизирующим материалом являются биосовместимые и небиодegradуемые частицы поливинилалкоголя, которые обеспечивают долговременную остановку кровотечения (рис. 7) [19, 20]. В последнее время для этой цели используются эмбосферы на основе триакрил-желатина, однако достаточный опыт применения этого материала для ЭБА отсутствует. Главным преимуществом эмбосфер перед частицами поливинилалкоголя является их лучшая проникающая способность и отсутствие возможности формирования сгустков вследствие слипания частиц между собой, что особенно важно при использовании микрокате-



Рис. 7. А — ангиография ЛБА; В — тотальная эмболизация ЛБА частицами поливинилалкоголя

Figure 7. (A), an angiogram of the left bronchial artery; (B), total embolization of the left bronchial artery by polyvinyl alcohol particles

теров. Как правило, для ЭБА используются частицы размером 350–700 мкр, применение частиц меньшего диаметра нежелательно, т. к. это может привести к эмболизации ветвей, кровоснабжающих здоровые ткани. Металлические и платиновые спирали как первичный материал для ЭБА используются редко. Это связано с тем, что они вызывают проксимальную окклюзию сосуда с последующим развитием коллатералей в пораженную область и рецидивом кровотечения. Основным показанием к их применению являются аневризмы бронхиальных артерий [7].

По завершении ЭБА рекомендуется проведение контрольной аортографии с целью выявления ранее не установленных артерий, являющихся источником кровотечения. При данном подходе снижается частота рецидивов ЛК.

Эндоваскулярная ЭБА считается эффективной в случае немедленного достижения полного гемостаза или значительного уменьшения интенсивности ЛК с последующим его прекращением в течение 1 суток. У пациентов с хроническими заболеваниями легких, помимо остановки кровотечения, при ЭБА наблюдается прекращение функционирования патологических бронхиально-легочных шунтов.

ЭБА является высокоэффективной процедурой в лечении острого ЛК. Ее эффективность в течение 1 мес. составляет 73–98 % [21–23]. Рецидивы ЛК в отдаленном периоде достигают 52 %, однако при применении повторных эмболизаций и лечении основного заболевания успех приближается к 100 %. Наиболее частыми причинами рецидива ЛК являются реканализация эмболизированного сосуда, неполная начальная эмболизация пораженного сосуда, развитие новых коллатералей и прогрессирование основного заболевания [11]. Также на частоту повторных ЛК влияет ее этиологическая причина, наиболее часто рецидивы встречаются у пациентов с онкологическими заболеваниями и хроническим туберкулезом.

Среди осложнений ЭБА наиболее часто (24–91 % случаев) встречается боль в грудной клетке, связанная с ишемией эмболизированных ветвей бронхиальной артерии; она может быть более выраженной при эмболизации ветвей межреберных артерий. Другим наиболее частым осложнением является дисфагия (0,7–18,2 % случаев), связанная с эмболизацией ветвей, кровоснабжающих пищевод [21]. Как правило, самостоятельное разрешение данных симптомов наб-

людается в течение нескольких дней. Наиболее тяжелым осложнением ЭБА является поперечный миелит вследствие ишемии спинного мозга (1,4– 6,5 % случаев). Данное осложнение развивается при попадании эмболов в спинальные артерии (артерия Адамкевича), которые могут иметь коллатерали с бронхиальными артериями. Среди редких осложнений описаны: некроз бронха, односторонний паралич диафрагмы, стеноз бронха, инфарктная пневмония легкого. Риск развития данных осложнений снижается при применении техники суперселективной эмболизации с использованием микрокатетеров и правильном выборе материала для эмболизации [16].

С января 2008 г. по июнь 2013 г. в ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С.П.Боткина" Департамента здравоохранения г. Москвы пациентам в возрасте 21 года – 77 лет с рецидивирующим ЛК ($n = 53$: 35 (66 %) – мужчины; средний возраст – $54,3 \pm 5,8$ года) при неэффективной гемостатической терапии и эндоскопическом гемостазе проводилась ангиография бронхиальных артерий. У 24 (45,3 %) больных этиологической причиной ЛК был рак легкого, у 10 (18,9 %) – абсцесс легкого, у 9 (16,8 %) – бронхоэктатическая болезнь, у 4 (7,6 %) – пневмония, у 3 (5,7 %) – туберкулез легкого, у 2 (3,8 %) – артериовенозная мальформация легкого и у 1 (1,9 %) – аскаридоз. Эндоваскулярная эмболизация источника ЛК выполнена у 51 (96,2 %) пациента. Суммарно эмболизировано 84 сосуда: 56 бронхиальных артерий (34 правых и 22 левых), 15 МБС, 7 общих бронхиальных стволов, 4 межреберные артерии и 2 ветви ЛА. В 2 (3,8 %) случаях эмболизация источника ЛК не проводилась в связи с выраженным шунтированием крови в легочную вену. В качестве эмболизационного материала у 44 (88 %) больных использовались частицы поливинилалкоголя размером 300–500 мкр, еще у 4 (8 %) пациентов с признаками шунтирования крови из бронхиальных артерий в ветви ЛА выполнена установка платиновых спиралей в дистальные отделы пораженных артерий с последующим введением частиц поливинилалкоголя. Данные вмешательства осуществлялись через микрокатетер. Эмболизация артериовенозной мальформации легкого у 2 (4 %) больных выполнялась с помощью платиновых спиралей, имплантация которых осуществлялась через диагностический катетер. Эффективность эндоваскулярной эмболизации для остановки ЛК

составила 96 %. В ближайшем послеоперационном периоде 38 (76 %) пациентов жаловались на боль в грудной клетке, 2 (4 %) — на дисфагию. Данные осложнения самостоятельно разрешились в течение 3 дней. В 4 (8,3 %) случаях в ближайшем послеоперационном периоде отмечены рецидивы ЛК, потребовавшие повторной эндоваскулярной эмболизации.

Заключение

Показано, что МЛК является тяжелым жизнеугрожающим состоянием. Эмболизация бронхиальных и небронхиальных системных коллатеральных артерий в лечении пациентов с острым ЛК — безопасная и эффективная процедура, основу успешного выполнения которой составляют знание анатомических особенностей бронхиальных артерий и ее коллатералей, правильный выбор техники и материала.

Литература

1. Астафьев В.И., Григорьев Е.Г. Ангиография и дифференцированный подход к эндоваскулярным вмешательствам в диагностике и лечении легочных кровотечений. В кн.: Эндоваскулярная терапия и хирургия легочных кровотечений. Иркутск; 1981: 51–63.
2. Carles J., Clerc F., Dubrez J. et al. The bronchial arteries: anatomic study and application to lung transplantation. *Surg. Radiol. Anat.* 1995; 17: 293–299.
3. Chun H.J., Byun J.Y., Yoo S.S. et al. Added benefit of thoracic aortography after transarterial embolization in patients with hemoptysis. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 180: 1577–1581.
4. Cowling M.G., Belli A.M. A potential pitfall in bronchial artery embolization. *Clin. Radiol.* 1995; 50: 105–107.
5. Haponik E.F., Fein A., Chin R. Managing life-threatening hemoptysis: has anything really changed? *Chest.* 2000; 118: 1431–1435.
6. Hirshberg B., Biran I., Glazer M., Kramer M.R. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest.* 1997; 112: 440–444.
7. Johnson J.L. Manifestations of hemoptysis. How to manage minor, moderate, and massive bleeding. *Postgrad. Med.* 2002; 112: 101–109.
8. Lampmann L.E., Tjan T.G. Embolization therapy in haemoptysis. *Eur. J. Radiol.* 1994; 18: 15–19.
9. Cauldwell E.W., Siekert R.G., Lininger R.E. et al. The bronchial arteries an anatomic study of 150 human cadavers. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1948; 86: 395–412.
10. Матевосов А.Л. Селективная ангиография бронхиальных артерий: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1969.
11. Yoon W., Kim J.K., Kim Y.H. et al. Bronchial and non-bronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review. *Radiographics.* 2002; 22: 1395–1409.
12. Liebow A.A. Patterns of origin and distribution of the major bronchial arteries in man. *Am. J. Anat.* 1965; 117: 19–32.
13. Miller W.S. The vascular supply of the bronchial tree. *Am. Rev. Tuberc.* 1925; 12: 87–93.
14. Jougon J., Ballester M., Delcambre F. et al. Massive hemoptysis: what place for medical and surgical treatment. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22: 345–351.
15. Remy J., Arnaud A., Fardou H. et al. Treatment of hemoptysis by embolization of bronchial arteries. *Radiology.* 1977; 122: 33–37.

16. Valji K. Vascular and interventional radiology. Philadelphia: Saunders; 2006.
17. Knott-Craig C.J., Oostuizen J.G., Rossouw G. et al. Management and prognosis of massive hemoptysis: Recent experience with 120 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993; 105: 394–397.
18. Remy J., Voisin C., Ribet M. et al. Treatment, by embolization, of severe or repeated hemoptysis associated with systemic hypervascularization. *Nouv. Presse. Med.* 1973; 2: 2060–2068.
19. Saluja S., Henderson K.J., White R.I. Embolotherapy in the bronchial and pulmonary circulations. *Radiol. Clin. N. Am.* 2000; 38: 425–448.
20. Sancho C., Escalante E., Dominguez J. et al. Embolization of bronchial arteries of anomalous origin. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1998; 21: 300–304.
21. Tadavarthy S.M., Klugman J., Castaneda-Zuniga W.R. et al. Systemic-to-pulmonary collaterals in pathological states. *Rev. Radiol.* 1982; 144: 55.
22. Uflacker R., Kaemmerer A., Picon P.D. et al. Bronchial artery embolization in the management of hemoptysis: technical aspects and long-term results. *Radiology.* 1985; 157: 637–644.
23. White R.I. Bronchial artery embolotherapy for control of acute hemoptysis: analysis of outcome. *Chest.* 1999; 115: 912–915.

Поступила 13.11.14
УДК 616.24-005.1-07

References

1. Astaf'ev V.I., Grigor'ev E.G. Angiography and differentiated approach to endovascular intervention for diagnosis and treatment of pulmonary hemorrhage. In: Endovascular therapy and surgery if pulmonary hemoprhrage. Irkutsk, 1981: 51–63 (in Russian).
2. Carles J., Clerc F., Dubrez J. et al. The bronchial arteries: anatomic study and application to lung transplantation. *Surg. Radiol. Anat.* 1995; 17: 293–299.
3. Chun H.J., Byun J.Y., Yoo S.S. et al. Added benefit of thoracic aortography after transarterial embolization in patients with hemoptysis. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 180: 1577–1581.
4. Cowling M.G., Belli A.M. A potential pitfall in bronchial artery embolization. *Clin. Radiol.* 1995; 50: 105–107.
5. Haponik E.F., Fein A., Chin R. Managing life-threatening hemoptysis: has anything really changed? *Chest.* 2000; 118: 1431–1435.
6. Hirshberg B., Biran I., Glazer M., Kramer M.R. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest.* 1997; 112: 440–444.
7. Johnson J.L. Manifestations of hemoptysis. How to manage minor, moderate, and massive bleeding. *Postgrad. Med.* 2002; 112: 101–109.
8. Lampmann L.E., Tjan T.G. Embolization therapy in haemoptysis. *Eur. J. Radiol.* 1994; 18: 15–19.
9. Cauldwell E.W., Siekert R.G., Lininger R.E. et al. The bronchial arteries an anatomic study of 150 human cadavers. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1948; 86: 395–412.
10. Matevosov A.L. Selective bronchial artery angiography: Diss. Moscow; 1969 (in Russian).
11. Yoon W., Kim J.K., Kim Y.H. et al. Bronchial and non-bronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review. *Radiographics.* 2002; 22: 1395–1409.
12. Liebow A.A. Patterns of origin and distribution of the major bronchial arteries in man. *Am. J. Anat.* 1965; 117: 19–32.

13. Miller W.S. The vascular supply of the bronchial tree. *Am. Rev. Tuberc.* 1925; 12: 87–93.
14. Jougon J., Ballester M., Delcambre F. et al. Massive hemoptysis: what place for medical and surgical treatment. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22: 345–351.
15. Remy J., Arnaud A., Fardou H. et al. Treatment of hemoptysis by embolization of bronchial arteries. *Radiology.* 1977; 122: 33–37.
16. Valji K. Vascular and interventional radiology. Philadelphia: Saunders; 2006.
17. Knott-Craig C.J., Oostuizen J.G., Rossouw G. et al. Management and prognosis of massive hemoptysis. Recent experience with 120 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993; 105: 394–397.
18. Remy J., Voisin C., Ribet M. et al. Treatment, by embolization, of severe or repeated hemoptysis associated with systemic hypervascularization. *Nouv. Presse. Med.* 1973; 2: 2060–2068.
19. Saluja S., Henderson K.J., White R.I. Embolotherapy in the bronchial and pulmonary circulations. *Radiol. Clin. N. Am.* 2000; 38: 425–448.
20. Sancho C., Escalante E., Dominguez J. et al. Embolization of bronchial arteries of anomalous origin. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1998; 21: 300–304.
21. Tadavarthy S.M., Klugman J., Castaneda-Zuniga W.R. et al. Systemic-to-pulmonary collaterals in pathological states. *Rev. Radiol.* 1982; 144: 55.
22. Uflacker R., Kaemmerer A., Picon P.D. et al. Bronchial artery embolization in the management of hemoptysis: technical aspects and long-term results. *Radiology.* 1985; 157: 637–644.
23. White R.I. Bronchial artery embolotherapy for control of acute hemoptysis: analysis of outcome. *Chest.* 1999; 115: 912–915.

Received November 13, 2014

UDC 616.24-005.1-07

Информация об авторах

Яковлев Владимир Николаевич – д. м. н., профессор, главврач ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С.П.Боткина" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (495)-945-26-16; e-mail: info@botkin-moscow.ru

Хайрутдинов Евгений Рафаилович – к. м. н., врач-рентгенолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С.П.Боткина" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (916) 830-49-64; e-mail: eugkh@yandex.ru
Араблинский Александр Владимирович – д. м. н., профессор, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С.П.Боткина" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (495) 945-37-41; e-mail: alexar-card@mail.ru

Алексеев Владимир Григорьевич – д. м. н., профессор, заместитель главного врача по терапии ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С.П.Боткина" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (495) 945-26-16; e-mail: info@botkinmoscow.ru

Author Information

Yakovlev Vladimir Nikolaevich, MD, Professor, Hospital Chief Executive Officer of State Institution "S.P.Botkin City Clinical Hospital", Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 945-26-16; e-mail: info@botkin-moscow.ru

Khayrutdinov Evgeniy Rafailovich, PhD, a radiologist of Department of Radiosurgical Diagnostic and Therapeutic Methods, State Institution "S.P.Botkin City Clinical Hospital", Moscow Healthcare Department; tel.: (916) 830-49-64; e-mail: eugkh@yandex.ru

Arablinskiy Aleksandr Vladimirovich, MD, Professor, Head of Department of Radiosurgical Diagnostic and Therapeutic Methods, State Institution "S.P.Botkin City Clinical Hospital", Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 945-37-41; e-mail: alexar-card@mail.ru

Alekseev Vladimir Grigor'evich, MD, Professor, Deputy Chief Medical Officer, State Institution "S.P.Botkin City Clinical Hospital", Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 945-26-16; e-mail: info@botkin-moscow.ru

Синдром кашлевой гиперчувствительности

С.Ю. Чикина

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

Резюме

Приводится описание новой теории патогенеза хронического кашля (ХК). В последние годы открыты специфические кашлевые рецепторы и доказана ключевая роль изменения их чувствительности в развитии ХК. На основе полученных данных сформулирована патогенетическая концепция ХК как самостоятельного заболевания. Показаны гендерные и возрастные различия в распространённости ХК и чувствительности кашлевых рецепторов.

Ключевые слова: кашель, кашлевая гиперчувствительность, рецепторы TRP, гастроэзофагеальный рефлюкс, гендерные различия, пожилые.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-224-228

Chronic cough hypersensitivity syndrome

S.Yu. Chikina

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

Summary

This article contains a review of a new concept of chronic cough. Recently, specific TRP receptors were investigated and the key role of increased sensitivity of these receptors for chronic cough development was described. Recent scientific data underlay a pathogenic concept of chronic cough as an independent pathological entity referred to as chronic cough hypersensitivity syndrome. Gender and age-related difference in pathogenesis and prevalence of chronic cough and cough receptor hypersensitivity have also reviewed in the article.

Key words: cough, cough hypersensitivity, TRP receptors, gastro-oesophageal reflux, gender difference, elderly.

Кашель представляет собой крайне важную проблему практической пульмонологии. По данным британских ученых, ежедневным или еженедельным кашлем страдают в среднем $\approx 12\%$ населения [1].

Согласно определению Британского торакального общества, острым называют кашель длительностью < 3 нед., хроническим (ХК) — > 8 нед. Кашель продолжительностью 3–8 нед. представляет собой "серую зону", поскольку, с одной стороны, нередко случаи острого кашля на фоне острой респираторной вирусной инфекции, который может продолжаться достаточно долго, но в конце концов разрешаться без специального лечения (т. н. поствирусный кашель), а с другой — любой ХК начинается как острый [2].

ХК сопровождаются многие хронические респираторные заболевания, но при этом он является причиной осложнений, не свойственных другим респираторным симптомам: гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), недержания мочи, бессонницы, психологических, социальных и семейных проблем и значительно влияет на качество жизни больных [3]. Таким образом, проблема ХК была и остается актуальной в течение не одного десятилетия.

В последние годы в мировой пульмонологии сформировалась новая концепция патогенеза ХК, суть которой изложена в данном обзоре.

Понятие ХК

По мере накопления новой научной информации о природе ХК менялся смысл, вкладываемый в это понятие. Так, первоначально к хроническому относился кашель при любых хронических заболеваниях

органов дыхания: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), раке легкого, идиопатическом легочном фиброзе. В 1990-х годах было сформировано понятие "кашлевая триада", в которой были объединены наиболее частые причины ХК — бронхиальная астма (БА), ГЭР либо синдром постназального затекания [4]. Однако у части больных симптомы ХК по-прежнему не соответствовали ни одной из этих категорий, и для таких случаев появился термин "идиопатический кашель".

Накопленная в последующие годы информация показала несостоятельность такой классификации. Во-первых, при отнесении пациента с ХК к одной из групп — БА, ГЭР, синдром постназального затекания — при последующем наблюдении нередко выявлялось атипичное течение диагностированного заболевания. Так, у больных с астматическим кашлем зачастую отсутствовали хрипы, которые считаются обязательным клиническим признаком БА. При этом выделен своеобразный кашлевый вариант БА, а также эозинофильного бронхита с присутствием эозинофильного воспаления в дыхательных путях (ДП), но при отсутствии бронхиальной гиперчувствительности. Во-вторых, существует значительная когорта больных с ХК на фоне других подтвержденных заболеваний, например, интерстициальных заболеваний легких или бронхоэктазов; при этом характер кашля у них не отличается от кашля, обусловленного другими причинами, и расценивается как самостоятельное патологическое состояние, не связанное напрямую с известными легочными и внелегочными заболеваниями, но имеющее несколько клинических фенотипов [5]. Именно этой концеп-

цией и обусловлено формирование понятия "синдром кашлевой гиперчувствительности" [6], включающий не объясняемый известными причинами кашель с постоянным ощущением щекотания или раздражения в горле или за грудиной, дисфонией / охриплостью голоса и дисфункцией голосовых связок (обструкцией верхних ДП). Данное понятие применимо к различным группам лиц с ХК: как тех, у кого причина кашля может быть обусловлена, например, ГЭР, так и у больных, у которых кашель возникает как результат кашлевой гиперчувствительности в целом, например, при воздействии раздражителей окружающей среды (табачного дыма, парфюмерных запахов и т. д.), а также у пациентов с идиопатическим ХК и во всех случаях рефрактерности к терапии ХК, в отличие от большинства людей, у которых в сходных клинических ситуациях кашель нередко прекращается без специального лечения [7]. Взаимосвязь между синдромом кашлевой гиперчувствительности и другими заболеваниями (БА, ХОБЛ, бронхоэктазы, идиопатический легочный фиброз), которые также сопровождаются ХК, требует дальнейшего уточнения.

Кашлевая гиперчувствительность отличается от бронхиальной гиперреактивности, диагностируемой при проведении бронхопровокационного теста с метахолином. Метахолин воздействует непосредственно на мускариновые рецепторы в гладкомышечном слое ДП и вызывает бронхоконстрикцию. Таким образом, бронхиальная гиперреактивность, в частности, при БА, представляет собой гиперергическую реакцию органа-мишени, в отличие от которой кашлевая гиперчувствительность — это реакция афферентных нервных окончаний на химический или механический раздражитель, активирующая специальные сенсорные нейроны и вызывающая через рефлекторную дугу экспульсивные кашлевые толчки. В отличие от больных БА, при синдроме кашлевой гиперчувствительности диапазон триггеров весьма широк: это не только химическое воздействие табачного дыма или резких запахов на рецепторы слизистой оболочки верхних ДП, но и такие физиологические процессы, как речевая нагрузка. Многие пациенты с ХК жалуются на неприятные ощущения в горле или трахее (щекотание, першение), что, скорее всего, является парестезией [7].

В то же время кашлевая гиперчувствительность труднодоказуема. В отличие от больных БА, у которых в ответ на воздействие бронхоконстрикторного стимула, например, метахолина, повышается бронхомоторный тонус, гиперчувствительность кашлевого рефлекса проявляется как усиление ответа на провоцирующие кашель стимулы — например капсаицин или лимонную кислоту, однако при этом чувствительность кашлевого рефлекса по-прежнему остается в пределах нормальных значений. Таким образом, кашлевую гиперчувствительность у конкретного пациента нельзя оценить с помощью существующих сегодня лабораторных тестов, как нельзя по однократному исследованию разграничить нормальную и повышенную чувствительность кашлево-

го рефлекса. Кроме того, тесты для оценки кашлевой гиперчувствительности не имеют диагностического значения и их результаты только в общих чертах коррелируют с клиническими проявлениями кашля [5].

Патогенез кашлевой гиперчувствительности

Гиперчувствительность кашлевого рефлекса формируется на фоне инфекций верхних отделов ДП. Это универсальный пусковой механизм кашля. У большинства людей после элиминации возбудителя кашлевого рефлекса возвращается к нормальному уровню. Эволюционно кашлевая гиперчувствительность лежит в основе патогенеза инфекций верхних ДП, позволяя вирусам распространяться в человеческой популяции воздушно-капельным путем [8]. В то же время кашель является защитным механизмом, защищающим ДП от ингаляции и аспирации раздражающих химических веществ и инородных тел [9].

Кашель является экспульсивным двигательным актом, сопровождается характерным звуком. Кашель может быть вызван активно или провоцироваться стимулами, раздражающими кашлевые рецепторы. Иными словами, кашель является сложным актом взаимодействия между центральной нервной и периферической нервной системами [8]. Кашлевым рефлексом активируются периферическими сенсорными нервами ДП, причем в этот процесс вовлекаются различные сенсорные нервы ДП, в первую очередь, вагусные и яремные ганглии. Волокна сенсорных нервов заканчиваются в эпителии ДП и подэпителиальном слое и активируются различными раздражителями, попадающими в ДП. Механизм активации включает ряд ионных каналов, расположенных в эпителии ДП; в результате возникает потенциал действия, который проводится по афферентным нервным путям в ядро солитарного тракта в продолговатом мозге.

В бронхолегочной системе существует несколько типов афферентных вагусных волокон:

- Ад-кашлевые рецепторы — вызывают ощущение механического раздражения, а также реагируют на быстрое изменение рН ткани. Вероятно, они осуществляют немедленную защиту ДП от аспирации кислого содержимого и инородных тел;
- С-волокна — реагируют на химическое раздражение и эндогенные воспалительные медиаторы. Активация С-волокон, расположенных в верхних ДП, непосредственно инициирует кашлевой рефлекс. С-волокна, расположенные в легочной ткани, наоборот, могут подавлять кашель и индуцировать апноэ;
- транзитный рецепторный потенциалный ваниллоид-1 (TRPV1) — один из наиболее хорошо изученных ноцицептивных рецепторов, участвующих в формировании кашля; реагирует на высокую температуру, низкий рН и капсаицин;
- транзитный рецепторный потенциалный анкирин-1 (TRPA1) — недавно открытый кашлевым рецептор, который реагирует непосредственно на холод и различные раздражители, включая табачный

дым. Вероятно, рецепторы семейства TRP являются основным компонентом в формировании кашлевой гиперчувствительности;

- быстро- и медленно адаптирующиеся рецепторы — сенсорные волокна, реагирующие на механические раздражители. Однако они расположены в основном в бронхиолах и, скорее всего, меньше, чем TRP, принимают участие в кашлевом рефлексе [8]. Есть мнение, что у лиц с ХК увеличивается количество рецепторов TRPV1 в подслизистом слое ДП [10]. Кроме того, функция этих рецепторов стимулируется воспалительными медиаторами [11]. В экспериментальных исследованиях *in vitro* показано, что риновирус поражает нейроны человека и активирует TRPV1 и TRPA1-рецепторы [8].

Не любой кашель является рефлекторным: в некоторых случаях человек может произвольно вызывать и подавлять кашель. Это означает, что в сознательном контроле кашля участвует кора головного мозга. Стимуляция Ад-кашлевых рецепторов не зависит от состояния коры головного мозга и может вызывать кашель даже при общей анестезии. Напротив, эффект С-волокон проявляется только у людей, находящихся в сознании. Таким образом, периферические кашлевые рефлексы по-разному связаны с центральной нервной системой: кашлевые Ад-механорецепторы осуществляют инстинктивную защиту ДП, а С-волокна связаны с ощущениями на более высоком корковом уровне.

У многих больных повышенная чувствительность слизистой оболочки горла вызывает рефлекторный или сознательный кашель. Непреодолимой потребностью покашлять подтверждается связь между центральными и периферическими путями регуляции кашля. Нередко человек не может подавить кашель волевым усилием. Предполагается, что у больного ХК имеются нарушения в ингибиторном механизме кашлевой регуляции [8].

Таким образом, в основе синдрома кашлевой гиперчувствительности лежит избыточная активация нейрональных механизмов. Воспалительные медиаторы, в частности, субстанция Р, сенсибилизируют С-волокна в афферентных окончаниях центральных и периферических нервов, что приводит к электрической нестабильности афферентных нервов, при этом снижается порог их активации. Также не исключено, что при вирусной либо бактериальной инфекции, нередко запускающей механизм ХК, может меняться экспрессия генов в нервных клетках афферентных путей, что приводит к фенотипическим изменениям [7]. Патофизиологической основой ХК может быть и генетическая предрасположенность в виде однонуклеотидного полиморфизма генов TRPV1 или нейрокининовых рецепторов [12].

Клинические проявления кашлевой гиперчувствительности

Больные ХК обычно кашляют в ответ на самые тривиальные раздражители — парфюмерные запахи,

смену температуры вдыхаемого воздуха, речевую нагрузку, смену положения тела. Кашлевая гиперчувствительность лежит в основе симптоматики многих заболеваний, проявляющихся в числе других признаков ХК — БА, хронического ринита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Однако не у каждого больного, страдающего этими заболеваниями, отмечается ХК.

При БА гиперреактивность ДП не имеет прямой связи с кашлевым рефлексом. На фоне базисной терапии БА эозинофильное воспаление ДП уменьшается, но кашель при этом не меняется. Существует теория, что при эозинофильных заболеваниях ДП (БА, хронический эозинофильный бронхит) ключевой эффекторной клеткой, медирующей кашлевую гиперчувствительность, является тучная клетка [13]. В то же время предполагается, что взаимосвязь между эозинофильным воспалением в ДП и кашлевой гиперчувствительностью все же присутствует и осуществляется она через простагландины или брадикинин, поскольку каналы TRPV1 и TRPA1 являются ключевыми регуляторами тканевого ответа на простагландин E2 и брадикинин. Показано, что рецепторы TRPV1 участвуют в патогенезе рефрактерной БА [14].

Характерной чертой эозинофильного воспаления является его реакция на терапию глюкокортикостероидами (ГКС), как системными, так и ингаляционными, поэтому на первых этапах обследования больного с идиопатическим ХК важно определить тип воспаления в ДП пациента с тем, чтобы выделить тех больных, у кого можно достичь хорошего клинического результата с помощью ГКС. При этом следует помнить, что у некоторых больных с ХК и эозинофильным воспалением в ДП ингаляционные ГКС могут оказаться недостаточно эффективными, поэтому в таких ситуациях рекомендуется назначать системные ГКС [7]. Эозинофильное воспаление в ДП можно диагностировать по числу эозинофилов в клиническом анализе крови и в цитологическом анализе индуцированной мокроты, а также по концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе [7].

При заболеваниях верхних ДП особое внимание еще недавно отводилось синдрому постназального затекания. Механическое раздражение носо- и ротоглотки назальной слизью расценивалось как потенциальный механизм ХК. Однако постназальное затекание — процесс физиологический. Сегодня взаимосвязь между хроническим ринитом и ХК объясняется нарушением регуляции назальных афферентных нервных волокон [15].

Еще одной причиной ХК длительное время считался ГЭР и аспирация кислого желудочного содержимого. Однако далеко не всегда ГЭР является кислотным. В большинстве случаев ГЭР носит не жидкостный, а воздушный характер. Воздушный некислотный ГЭР — естественное явление, препятствующее вздутию кишечника. Больные ХК нейронально гиперчувствительны к этому естественному феномену, при котором кашель может провоцироваться даже слабым раздражением рецепторов пи-

шеварительного тракта. К сожалению, сегодня отсутствуют доступные методы объективизации этого явления, и диагноз ГЭР основывается только на результатах беседы с пациентом (кашель, связанный с приемом пищи и изменением положения тела, охриплость голоса, желание "прочистить горло", неприятный вкус во рту) [7] и специальных вопросников. С другой стороны, остается не до конца ясным, каким образом при ГЭР формируется кашлевая гиперчувствительность. Основным механизмом является вызываемое рефлюксом воспаление верхних ДП в ответ на повреждение эпителия верхних ДП пепсином, желчными кислотами или низким рН желудочного сока. Нижние ДП могут вовлекаться в этот процесс за счет аспирации. Тип воспаления зависит от исходного состояния ДП [8]. ГЭР нередко может сосуществовать с эозинофильным воспалением [7].

Долгое время считалось, что при выявлении ГЭР у больного ХК следует назначать ингибиторы протонной помпы [16]. Однако *A.B.Chang et al.* в систематическом обзоре библиотеки *Cochrane* при анализе 19 рандомизированных контролируемых клинических исследований не обнаружено подтверждений эффективности этой группы лекарственных средств ни у детей, ни у взрослых с ХК [17]. Таким образом, ингибиторы протонной помпы не должны назначаться в повседневной врачебной практике для лечения всех больных с рефлюкс-индуцированным ХК, а использоваться только у больных с симптомами кислотного рефлюкса или ГЭР, сопровождающихся бронхоспазмом [7].

Таким образом, механизм ХК пока не окончательно ясен. Причиной хронизации кашля может быть различное сочетание биологических, неврологических, генетических иммунологических механизмов вместе с факторами окружающей среды (температура воздуха, инфекция, irritants, поллютанты).

Гендерные различия

ХК преобладает у женщин среднего возраста вне зависимости от региона проживания и максимально распространен в перименопаузальном периоде (40–50 лет). Женщины страдают ХК вдвое чаще мужчин [5]. Такие демографические характеристики ХК совпадают с чувствительностью к капсаицину, но не связаны с распространенностью ринита или эозинофильного бронхита. Это позволяет предположить, что чувствительность кашлевых рецепторов обусловлена биологическими процессами и именно она определяет кашлевую реакцию на различные стимулы. Этот факт подтверждается также и тем, что у женщин чаще возникает кашель на фоне лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Почему у женщин чувствительность кашлевых рецепторов выше, чем у мужчин? Одно из объяснений связано с взаимным влиянием эстрогена и рецепторов TRPV1 [18]. Женские половые гормоны принимают участие в патогенезе многих заболеваний с вовлечением в патогенез ионных каналов,

например, болевой чувствительности, аритмий. При изучении кашлевой чувствительности с помощью провокационного теста с капсаицином различия у мальчиков и девочек отсутствуют вплоть до пубертатного возраста, но затем кашлевая чувствительность у девочек начинает превышать таковую у мальчиков; эти различия сохраняются и в более старшем возрасте. Причиной тому может быть эволюционная защита от аспирации во время беременности. Эстрогены не являются единственной причиной кашлевой гиперчувствительности, т. к. у женщин в постменопаузе часто наблюдаются ХК и гиперреактивность к капсаицину [5, 19].

Согласно другой теории, преобладание ХК у женщин связано с гендерными различиями в церебральных и перцептивных реакциях. В исследованиях с использованием магнитно-резонансной томографии у женщин и мужчин наблюдались различные паттерны активации головного мозга в ответ на физические или термические раздражители [20–22] и кашель [23].

ХК у пожилых

Лица пожилого возраста чаще страдают от ХК, однако у них отмечается и большее число сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать хронизации кашля, в первую очередь — недостаточно контролируемые БА, хронический ринит, ГЭР, после адекватной терапии которых кашель нередко уменьшается [24]. Кроме того, у пожилых прослеживается четкая связь ХК с запорами и сахарным диабетом (СД) [25]. Взаимосвязь ХК и гипотонии толстого кишечника можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, и кашель, и моторика кишечника регулируются *N. vagus*. Во-вторых, помимо гипотонии толстого кишечника, у пожилых больных снижены моторика пищевода и тонус верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров. При гипотонии толстого кишечника повышается внутрибрюшное давление. Все эти процессы способствуют развитию ГЭР. Однако эти механизмы нуждаются в дальнейшем изучении [25].

Взаимосвязь СД с ХК у пожилых также объясняется присутствием ГЭР, частота которого у больных СД выше, чем в общей популяции. Возможным объяснением этой зависимости является диабетическая нейропатия, приводящая к ГЭР или ларингофарингеальному рефлюксу и как следствие — к рефлюкс-индуцированному кашлю. Пока не вполне ясно, как с этими наблюдениями сочетается доказанное снижение чувствительности кашлевых рецепторов в провокационном тесте с капсаицином или лимонной кислотой у больных диабетической нейропатией. У больных СД также наблюдается парестезия гортани, которая может быть самостоятельной причиной кашля. Кроме того, больные СД нередко принимают ИАПФ, один из распространенных побочных эффектов которых — кашель [25].

Таким образом, требуется более глубокое исследование этих механизмов.

Заключение

В последние годы сделан значительный шаг в изучении патогенеза ХК, открыты специфические кашлевые рецепторы и доказана ключевая роль изменения их чувствительности в развитии этого состояния. На основе полученных данных сформулирована новая патогенетическая концепция ХК как самостоятельного заболевания, которая позволяет объяснить возникновение ХК в практически любой клинической ситуации, включая и т. н. идиопатический кашель. Новый взгляд на эту старую, но по-прежнему актуальную проблему вселяет надежду на появление в ближайшем будущем новых лекарственных препаратов патогенетической направленности для лечения ХК.

Литература / References

- Morice A. Chronic cough: epidemiology. *Chron. Respir. Dis.* 2008; 5 (1): 43–47.
- Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. et al. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax.* 2006; 61 (Suppl. 1): 11–24.
- Ford A.C., Forman D., Moayyedi P., Morice A.H. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax.* 2006; 61 (11): 975–999.
- Plevkova J. Cough is a gender issue. Доклад на ежегодном Конгрессе Европейского респираторного общества. Мюнхен; 2014.
- Morice A.H. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough.* 2013; 9: 14–17.
- Morice A.H. The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung.* 2010; 188: 587–590.
- Morice A.H., Millqvist E., Belvisi M.G. et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1132–1148.
- Song W.J., Chang Y.S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac. Allergy.* 2014; 4 (1): 3–13.
- Morice A.H. Cough and sputum. In: Palange P., Simmonds A.K., eds. *Respiratory Medicine*. ERS Handbook. European Respiratory Society; 2013.
- Groneberg D.A., Niimi A., Dinh Q.T. et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1276–1280.
- Sadofsky L.R., Ramachandran R., Crow C. et al. Inflammatory stimuli up-regulate transient receptor potential vanilloid-1 expression in human bronchial fibroblasts. *Exp. Lung Res.* 2012; 38 (2): 75–81.
- Smit L.A., Kogevinas M., Anto J.M. et al. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respir. Res.* 2012; 13: 26.
- Niimi A., Brightling C.E., Diczpinigaitis P.V. Cough in asthma is due to eosinophilic airway inflammation: a Pro/Con Debate. *Lung.* 2014; 192 (1): 33–38.
- McGarvey L.P., Butler C.A., Stokesberry S. et al. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (3): 704–712.
- Plevkova J., Song W.J. Chronic cough in subjects with upper airway diseases: analysis of mechanisms and clinical applications. *Asia Pac. Allergy* 2013; 3: 127–135.
- Morice A.H. Chronic cough: diagnosis, treatment and psychological consequences. *Breathe.* 2006; 3 (2): 165–174.
- Chang A.B., Lasserson T.J., Gaffney J. et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. doi: 10.1002/14651858.CD004823.pub4.
- Patberg K.W. The female preponderance to cough hypersensitivity syndrome: another clue pointing to the role of TRPV1 in cough. *Lung.* 2011; 189: 257–258.
- Song W.J., Kim J.Y., Jo E.J. et al. Capsaicin cough sensitivity is related to the older female predominant feature in chronic cough patients. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6 (5): 401–408.
- Derbyshire S.W., Nichols T.E., Firestone L. et al. Gender differences in patterns of cerebral activation during equal experience of painful laser stimulation. *J. Pain.* 2002; 3: 401–411.
- Paulson P.E., Minoshima S., Morrow T.J., Casey K.L. Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain.* 1998; 76: 223–229.
- Moulton E.A., Keaser M.L., Gullapalli R.P. et al. Sex differences in the cerebral BOLD signal response to painful heat stimuli. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006; 291: R257–267.
- Chung K.F., McGarvey L., Mazzone S.B. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 414–422.
- Morice A.H., Fontana G.A., Sovijarvi A.R. et al. ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 481–492.
- Song W.J., Morice A.H., Kim M.H. et al. Cough in the elderly population: relationships with multiple comorbidity. *PLoS One* 2013; 8 (10): e78081.

Поступила 26.11.14

УДК 616.24-008.41-056.3

Received November 26, 2014

UDC 616.24-008.41-056.3

Информация об авторе

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

Author information

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

Вопросы респираторной патологии в трудах Абу Али Ибн Сино

А.М.Убайдуллаев

"Ташкентский институт усовершенствования врачей" Министерства здравоохранения Республики Узбекистан: 100007, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Паркентская, 51

Резюме

Абу Али Ибн Сино (Авиценна) — великий ученый-энциклопедист средневекового Востока, труды которого на протяжении нескольких столетий оказывали действенное влияние на развитие восточной и европейской науки и культуры. Взгляды Ибн Сино на медицину основаны на философском подходе. В своем главном медицинском труде "Канон врачебной науки" Ибн Сино излагает свою точку зрения на строение органов грудной клетки, симптомы и лечение заболеваний дыхательной системы. Особое внимание уделяется таким заболеваниям, как воспаление и отек легких, нагноительные заболевания легких, бронхиальная астма, плеврит, а также туберкулез легких. Подходы Абу Али Ибн Сино к диагностике и лечению заболеваний легких, изложенные им в далеком прошлом, не устарели и в наши дни. Можно считать, что Абу Али Ибн Сино заложил основы современной пульмонологии и фтизиатрии, не говоря о его значительном влиянии на развитие других отраслей медицины в целом.

Ключевые слова: философия, Канон врачебной науки, заболевания легких, туберкулез.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-229-231

Issues of respiratory pathology in the writings of Abu Ali Ibn Sino

A.M.Ubaydullaev

Tashkent Institute of Postgraduate Education of Physicians, Healthcare Ministry of Uzbekistan Republic: 51, Parkentskaya ul., Tashkent, 100007, Uzbekistan Republic

Summary

Abu Ali Ibn Sina (Avicenna) was the great scientist of the medieval East, whose writings have provided an active influence on development of the Eastern and European science and culture over several centuries. His medical opinion was based on a philosophical approach. In his main medical work "The Canon of Medicine", Ibn Sina described the chest structure, signs and treatment of respiratory diseases. He paid special attention to inflammation and pulmonary edema, purulent lung diseases, asthma, pleuritis and pulmonary tuberculosis. His diagnostic and therapeutic approaches described long ago has been still actual and could be applied in the current medicine. Abu Ali Ibn Sina laid the basis for the current pneumology and phthisiology and greatly contributed to the development of other fields of medicine.

Key words: philosophy, "The Canon of Medicine", lung diseases, tuberculosis.

Одним из важнейших аванпостов научной мысли средневекового Востока в X веке были Бухара и Хорезм, где жил и творил великий Абу Али Ибн Сино (Авиценна).

Абу Али Ибн Сино родился в 980 г. в селе Афшана близ Бухары. Его отец состоял на службе у бухарского эмира в должности начальника налоговой службы и смог дать сыну разностороннее образование.

В 1002 г. после смерти отца ученый покинул Бухару и в течение 10 лет жил в столице Хорезмского государства Гурганже, где был создан крупный научный центр — Мамунская академия под руководством гениального мыслителя Абу Райхана ал-Беруни*, с которым Ибн Сино связывали давние отношения. Академия Мамуна, названная в честь создавшего ее хорезмшаха Али Мамуна Ибн Мухаммада, являлась признанной сокровищницей знаний, в ее работе участвовали ведущие ученые естествоиспытатели, медики, математики, астрономы, логики,



философы, историки, поэты и литературоведы. Этот период жизни Ибн Сино был наиболее плодотворным.

В дальнейшем в течение 25 лет Ибн Сино был вынужден скитаться, скрываясь от преследований султана Махмуда Газневи. Он жил в Иране в — Рее, Хамадане и Исфахане.

Абу Али Ибн Сино скончался 18 июня 1037 г. на 57-м году жизни от тяжелого заболевания кишечника. Ученый был похоронен у южной стены города Хамадан, где над его гробницей был построен мавзолей. По решению Всемирного конгресса (1954) останки Ибн Сино были перенесены в центр Хамадана в новый мавзолей, купол которого держится на 12 колоннах, по идее архитектора Хушенга Сайхуна олицетворяющих 12 наук, которые ученый считал основными и знал их в совершенстве [1].

Абу Али Ибн Сино много времени уделял делу врачевания, был придворным врачом у разных пра-

* Абу Райхан Мухаммад ибн Ахмад ал-Беруни (973–1048) — один из крупнейших средневековых ученых, автор многочисленных капитальных трудов по философии, истории, географии, филологии, астрономии, математике, механике, геодезии, минералогии, фармакологии, геологии и др. В Западной Европе известен под именем Алборона.

вителей, что приходилось совмещать и с обязанностями визиря.

Ибн Сино с высоким почтением называли аш-Шейх ар-Раис (по-арабски "глава ученых"), ведь он оставил после себя огромное творческое наследие, включающее 450 уникальных трудов по философии, медицине, языкознанию, логике, психологии, этике, естествознанию, астрономии, математике, химии, музыке, литературе, которое на протяжении нескольких столетий оказывало действенное влияние на развитие восточной и европейской науки и культуры.

Медицинские взгляды Ибн Сино основаны на философском подходе, т. к. вначале он тщательно изучал философию. Юный Авиценна прочитал "Метафизику" Аристотеля и "Комментарии к "Метафизике"" виднейшего философа и врача Аль Фараби**. Прочитав книгу Аль Фараби "Теоретическая и практическая медицина", он увлекся медициной.

Его главный труд по медицине — "Китаб ал-Канун фит-тиб" ("Канон врачебной науки") [2], в котором обобщены медицинское наследие прошлого и результаты личного опыта по вопросам здоровья и болезней человека. Эта медицинская энциклопедия создавалась ученым в течение 20 лет и состоит из 5 томов, в каждом из которых описываются разные направления медицины:

- теория медицины; представлены сведения по анатомии, физиологии, диагностике острых и хронических болезней, способах их лечения и сохранения здоровья;
- фармакология простых лекарственных веществ; в нем содержатся 800 наименований лечебных средств растительного, животного и минерального происхождения, способы их получения и применения;
- описание отдельных болезней и методов их лечения (воспаление легких и другие заболевания органов грудной полости, заболевания кишечника, глаз, носа, ушей, полости рта и др.);
- хирургия и общие болезни человека (лихорадка, опухоли, язвы), а также заразные болезни — оспа, корь, чума;
- фармакология сложных лекарств (приводятся способы их изготовления и применения).

В XII веке "Канон врачебной науки" был переведен на латинский язык и в средние века стал самым изучаемым трудом. После изобретения книгопечатания по числу изданий он соперничал с "Библией". В XV веке "Канон" издавался 16 раз, в XVI — 20 раз.

Таким образом, труд Абу Али Ибн Сино "Канон врачебной науки" являлся основным источником медицинских знаний и руководством, согласно которому проводилось обучение медиков во всех университетах Европы XII–XVII вв. По "Канону" Ибн Сино учились видные ученые эпохи Возрождения — Андре Везалий и Леонардо да Винчи.

В "Каноне врачебной науки" рассматривается строение человеческого организма — от топографи-

ческой анатомии скелета, мышц, сосудов и нервов до анатомо-физиологических особенностей внутренних органов. Подробно излагается анатомия сердца, легких и плевры.

Указывается, что легкие состоят из 2 частей — правой и левой, что правая имеет 3, а левая — 2 доли, покрытые плеврой.

Ибн Сино изложены симптомы заболеваний дыхательной системы и указано, что дыхание при патологии легких может быть горячим, холодным, глубоким, зловонным и т. п. Подробно охарактеризованы кашель, кровохарканье, число сердечных сокращений и частота пульса при разных патологиях. Можно утверждать, что Ибн Сино первым установил функциональное единство кардиореспираторной системы.

В развитии и течении заболеваний органов дыхания Ибн Сино придавал определенное значение погодным условиям и времени года. Он писал: "Знай, что смена времени года производит во всяком климате какой-нибудь вид заболевания. Врачу необходимо хорошо это знать в отношении каждого климата, чтобы меры предосторожности и назначение режима были основаны на знании"; "Зимой часто болеют насморками. Они начинаются с переменой осеннего воздуха (на зимний); за насморком следует воспаление легких, хрипота, боль в горле"; "Весной возбуждаются хронические болезни"; "Осень — самое вредное время для больных бугорчаткой легких, то есть чахоточных".

Большое значение Ибн Сино придавал передаче болезней через "испорченный воздух" и допускал за разность отдельных болезней дыхательных органов.

В своем труде Ибн Сино особое внимание уделил воспалению и отеку легких, нагноительным заболеваниям легких, бронхиальной астме, плевриту, а также туберкулезу легких. Воспаление легких, или "воспалительная опухоль легкого", как указывал он, начинается внезапно и остро, наблюдается лихорадка, частое дыхание, боль в грудной клетке, кашель, учащенный пульс и одышка. Глаза больных блестящие, беспокойные, лицо одутловатое, щеки покрасневшие, кончики пальцев холодные и бледные. Общее состояние больного тяжелое.

Ибн Сино при нагноительных заболеваниях органов грудной клетки различал 2 формы: первая из них — это переход воспалительной болезни легких в нагноение, вторая — заболевание плевральной полости с гноем (эмпиема).

Ибн Сино считал, что в возникновении бронхиальной астмы большое значение имеют климат, внешняя среда и наследственность. Он описывал бронхиальную астму как врожденное (т. е. генетически обусловленное) заболевание: "...Это прирожденное повреждение дыхания". Он описал и триггеры заболевания — дым, резкие запахи и т. п.; клиническую картину астматического приступа: "В начале приступа наблюдается стеснение, сопро-

** Абу Наср Мухаммад Аль Фараби (872–951) — философ, математик, теоретик музыки. Автор комментариев к сочинениям Аристотеля (отсюда его почетное прозвище Второй учитель).

вождающееся откашливанием, хрипом, задержкой остановившейся материи, ощущениями тяжести и отхаркиванием мокроты". В лечении бронхиальной астмы большое значение ученый придавал отхаркивающим препаратам, рекомендовал кровопускание при тяжелом приступе.

Ибн Сино дал полное и точное описание клинической картины плеврита и туберкулеза. При этом он выделил 5 клинических признаков плеврита: постоянная лихорадка, боль в грудной клетке, частое малое дыхание, малый пульс и кашель. Указал и на возможность перехода плеврита в туберкулез, а также в эмпиему плевры.

Ибн Сино впервые внедрил плевральную пункцию, трахеостомию с помощью серебряной канюли и интратрахеальное введение лекарственных средств. Следует отметить, что немногим врачам известно, что Авиценна первым применял перкуссию, которую впоследствии связывали с именем венского врача и музыканта Леопольда Ауэнбруггера (1722–1809) [3].

О туберкулезе ученый писал, что это инфекционное заболевание, и больных надо изолировать. Туберкулез он характеризовал как болезнь бедных. Ибн Сино описал клинику и общий вид туберкулезного больного, особо выделив наблюдающиеся у него кашель с мокротой, выраженную интоксикацию и похудение. Фенотип людей, предрасположенных к чахотке, по сложению и облику Ибн Сино описал так: "...эти люди сутулые, узкогрудые, у которых лопатки почти лишены мяса, особенно сзади, и выдвигаются вперед... с длинной и наклоняющейся вперед шеей, горло у них иногда выдается вперед и подпрыгивает. В холодных странах эта болезнь бывает чаще... Время года, когда это заболевание учащается – осень".

Ибн Сино считал, что в лечении больных туберкулезом большое значение имеют режим, питание и лекарства. Больным туберкулезом легких с кровохарканием он назначал строгий постельный режим (в положении полулежа), в первые дни – голод, запрещал смотреть на красное. Особое внимание он уделял режиму питания больных туберкулезом, широко рекомендовал молоко (козье, ослиное, женское), сливочное масло, яйца, фрукты и соки, при плохом аппетите – вино.

Для укрепления здоровья при заболеваниях органов дыхания Ибн Сино рекомендовал покой, перемену климата, массаж, различные натирания, горчичники, грязелечение и т. д. В комплексе лечения воспалительных заболеваний легких ученый применял постуральный дренаж.

Особого внимания заслуживает не потерявший своего значения и в настоящее время подход Ибн Сино к использованию дыхательных упражнений для восстановления сил, а также разработанные им

специальные дыхательные упражнения при отдельных заболеваниях органов дыхания: усиление вдоха и выдоха, тембровая и звуковая гимнастика, дренажные упражнения и др.

Ему принадлежат строки:

*"С гимнастикой дружи, всегда веселым будь,
И проживешь сто лет, а может быть и боле.
Микстуры, порошки – к здоровью ложный путь.
Природою лечись – в саду и в чистом поле".*

Можно вполне согласиться с американским ученым Г.Хавзером, который назвал Гиппократ "отцом медицинского мира", а Авиценну – "солнцем этого мира". Подходы Абу Али Ибн Сино к диагностике и лечению заболеваний легких, изложенные им в далеком прошлом, не устарели и в наши дни. Можно считать, что Абу Али Ибн Сино заложены основы современной пульмонологии и фтизиатрии, не говоря уже о его значительном влиянии на развитие других отраслей медицины.

Литература

1. Врачи-труэнты, родившиеся в год Дракона: Авиценна. *Медицинская газета*. 2000; 1: 3.
2. Ибн Сино Абу Али. Канон врачебной науки (в 10 томах). Ташкент: *Издательство медицинской литературы им. Абу Али ибн Сино*; 1995.
3. Ubaydullaev A. Role of the heritage of Avicenna in the development of sciences. In: VII International Scientific-practical Conference "Avicenna' Readings". Bukhara; 2013. 91–92.

Поступила 05.03.14

УДК 616.2(091)(092 Абу Али Ибн Сино)

References

1. Physicians-truents Born in the Year of the Dragon: Avicenna. *Meditinskaya gazeta*. 2000; 1: 3 (in Russian).
2. Ibn Sino Abu 'Ali. The Canon of Medicine (in 10 volumes). Tashkent: *Izdatel'stvo meditsinskoy literatury im. Abu Ali ibn Sino*; 1995 (in Russian).
3. Ubaydullaev A. Role of the heritage of Avicenna in the development of sciences. In: VII International Scientific-practical Conference "Avicenna' Readings". Bukhara; 2013. 91–92.

Received March 05, 2014

UDC 616.2(091)(092 Абу Али Ибн Сино)

Информация об авторе

Убайдуллаев Абдулла Мухаррамович – д. м. н., профессор, академик Академии наук Республики Узбекистан, зав. кафедрой пульмонологии и клинической аллергологии "Ташкентского института усовершенствования врачей" Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; тел.: (99 898) 809-10-65; e-mail: pulmonologiya78@mail.ru

Author information

Ubaydullaev Abdulla Mukharromovich, MD, Professor, Academician of the Science Academy of Uzbekistan Republic, Head of Department of Pulmonology and Clinical Allergology, Tashkent Institute of Postgraduate Education of Physicians, Healthcare Ministry of Uzbekistan Republic; tel.: (99 898) 809-10-65; e-mail: pulmonologiya78@mail.ru

Случай хронически текущего саркоидоза: вопросы терапии

И.Ю.Визель

ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России": 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Резюме

Представлен клинический случай рецидивирующего течения саркоидоза органов дыхания и кожи у больной 43 лет с гистологически подтвержденным диагнозом. Проводилось лечение системными глюкокортикостероидами, а затем метотрексатом. Случай обсуждается с позиций персонализированной медицины и современных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: саркоидоз, лечение, обострение, рецидив.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-232-238

A case of chronic sarcoidosis: current issues of therapy

I.Yu.Vizel

State Institution Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 49, Butlerova ul., Kazan', 420012, Tatarstan Republik, Russia

Summary

We presented a clinical case of 43-year woman with relapsing course of sarcoidosis affecting the lungs and the skin. The diagnosis was confirmed by biopsy. The initial treatment included systemic corticosteroids which then were withdrawn due to insufficient efficacy with subsequent administration of methotrexate. This case demonstrates a personalized approach to treatment based on modern clinical guidelines and highlights difficulty to develop standard therapeutic strategy for a disease with unknown etiology.

Key words: sarcoidosis, treatment, relapse, personalized approach.

Саркоидоз — системное воспалительное заболевание неизвестной природы. Характеризуется образованием неказеифицирующихся гранул, мультисистемным поражением с определенной частотой вовлечения различных органов и активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления с высвобождением различных хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [1]. Системные глюкокортикостероиды остаются основой терапии саркоидоза с момента их первого применения в 1950-х годах, однако это лечение направлено на предупреждение поражения органов и развития их недостаточности, а не на причину болезни. Терапия этого заболевания остается эмпирической и должна рассматриваться с современных позиций персонализированной медицины. В последние годы среди средств 2-й линии лечения саркоидоза в качестве препарата альтернативной терапии применяется метотрексат [2]. По мнению отечественных экспертов, большинство ошибок касаются лечения больных саркоидозом с точки зрения как времени начала терапии, так и выбранных препаратов [3].

В представленном клиническом наблюдении случая саркоидоза лечение проводилось на разных этапах как преднизолоном, так и метотрексатом.

Клиническое наблюдение

Больная Г. 43 лет после проведения флюорографии 17.10.03 была приглашена в противотуберкулезный диспансер в связи с выявлением расширения корней легких и ограниченной легочной диссеминации. Первичное обследование проведено фтизиатром.

Больная социально благополучна, нормального питания, без значимой сопутствующей патологии; никогда не курила, работала раскройщицей тканей, состоит в браке, родила здорового ре-

бенка (1991). Незадолго до выявления заболевания перенесла стресс — умерли родители. Обследование на инфицирование вирусами иммунодефицита человека и гепатита, а также реакция Вассермана — отрицательные. Наследственность по легочной патологии и саркоидозу не отягощена. Какой-либо терапии до выявления заболевания не получала.

При опросе отмечены субфебрильная температура в течение последнего месяца и снижение массы тела на 5 кг за 2 мес. Кашля и одышки не выявлено. Отмечались проходящие боли в голеностопных суставах, на обеих голених имелись элементы узловой эритемы (от свежих до увядающих). При пальпации доступные периферические лимфатические узлы не увеличены. Пульс ритмичный, нормального наполнения, 72 в минуту. Артериальное давление на предплечье — 110 / 70 мм рт. ст. Форма грудной клет-

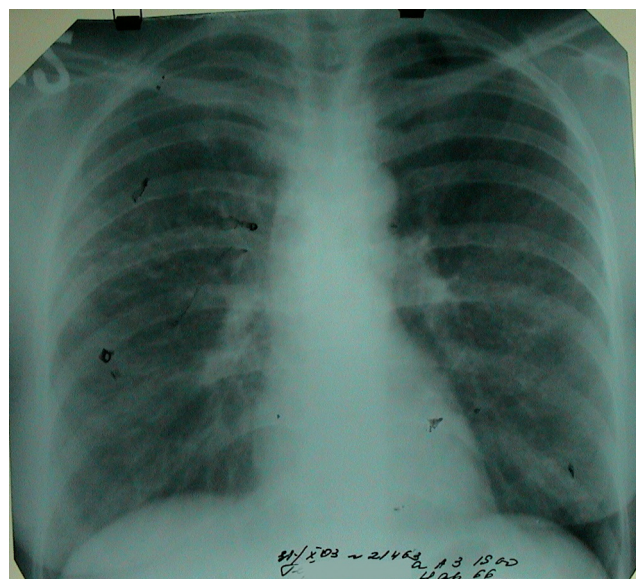


Рис. 1. ПОРГ больной Г. при выявлении заболевания
Figure 1. Plane chest X-ray of the patient G. at presentation

ки — в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются. При аускультации: дыхание везикулярное, хрипов нет. Перкуторный звук — легочный. Печень при перкуссии — в пределах нормы. Живот мягкий, безболезненный. Перкуторные границы печени — в пределах нормы. Симптом Пастернацкого — отрицательный с обеих сторон. Естественные отправления не нарушены. Неврологический статус в норме.

При выполнении прямой обзорной рентгенографии (ПОРГ) органов грудной клетки (ОГК) (рис. 1) подтвердились изменения, выявленные при проведении флюорографии: расширение и деформация корней легких и ограниченная двусторонняя диссеминация. При УЗИ органов брюшной полости патологии не установлено.

Проба Манту в 2 туберкулиновых единицах (ТЕ) очищенного белкового деривата (*Purified Protein Derivative* — ППД-Л) и 2-кратное исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии — отрицательные. Функция дыхания в норме (форсированная жизненная емкость легких — ФЖЕЛ — 104 % долж.; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ1 — 112 % долж., отношение ОФВ1 / ФЖЕЛ — 88 %), диффузионная способность легких (DL_{CO}) — 90 % долж.

Выставлен клинический диагноз: саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) и легких, II стадия. С больной была проведена беседа о возможной биопсии, от которой она отказалась. Назначен витамин Е в дозе 200 мг утром и вечером, рекомендовано наблюдение с прохождением рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) в плановом порядке.

29.03.04 пациентка отметила улучшение состояния: температура тела стала нормальной, элементы узловой эритемы исчезли. Сохранились боль в голеностопах и быстрая утомляемость. Улучшились параметры спирограммы (DL_{CO} 92 % долж.). Однако при проведении РКТ высокого разрешения (РКТВР) выявлено двустороннее увеличение ВГЛУ и диссеминация (рис. 2), т. е. в течение 6 мес. спонтанного разрешения не наблюдалось. Был продолжен прием витамина Е (α -токоферол), рекомендована видеоторакоскопическая биопсия, которая и была проведена 05.04.04 в условиях Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Татарстана. В биоптатах легких и лимфатического узла описано гранулематозное воспаление саркоидного типа без некроза, представленное эпителиоидными клетками и многоядерными клетками Пирогова—Лангханса.

24.05.04. Состояние оставалось неизменным, больной была предложена терапия системными глюкокортикостероидами, от которой пациентка отказалась. Продолжен прием α -токоферола, а при болях в суставах применялись нестероидные противовоспалительные препараты. На визитах к пульмонологу 19.07.04 и 23.11.04 динамики не отмечено, т. е. в течение 1 года, согласно

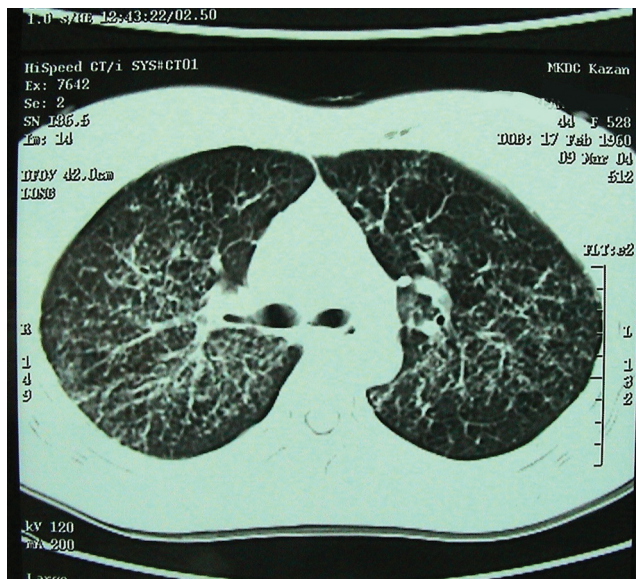


Рис. 2. РКТВР от 09.03.04. Подтверждена II стадия внутригрудного саркоидоза
Figure 2. HRCT confirmed stage II thoracic sarcoidosis (09.03.04)

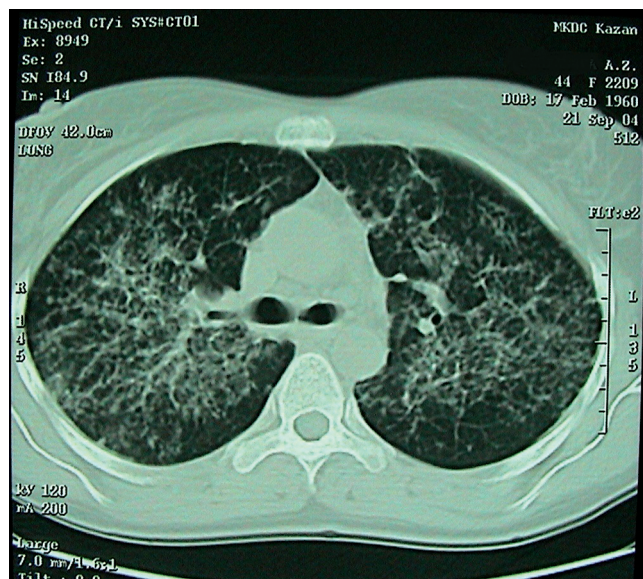


Рис. 3. РКТВР от 21.09.04. Прогрессирование II стадии саркоидоза
Figure 3. HRCT: stage II thoracic sarcoidosis progression (21.09.04)

данным РКТВР, диссеминация и лимфаденопатия были неизменными (рис. 3). Больная продолжала работать в контакте с пылью от тканей. К лечению был добавлен пентоксифиллин внутрь по 200 мг 3 раза в день. Однако принимать его больная не смогла, развились сильные головные боли и падение артериального давления (АД), которые купировались после отмены препарата.

12.05.05. Состояние стабильное, одышки нет, температура тела нормальная. Отмечались преходящие боли в голеностопах, утомляемость к вечеру, иногда слабость по утрам, головная боль, колебания АД от 90 / 60 до 130 / 80 мм рт. ст. При осмотре на предплечьях и голенях выявлены пигментированные плотные участки изменений кожи диаметром до 7 мм, сходные с саркоидозом кожи. На консультации хирургом онкологического диспансера данные изменения также расценены как саркоидоз кожи, биопсия не рекомендована. Физикальные данные оставались нормальными, функция дыхания — в пределах нормы. Пациентка принимала α -токоферол и N-ацетилцистеин (600 мг в сутки).

30.09.05 состояние ухудшилось, кашель усилился. Пациентка предъявляла жалобы на боли в коленных суставах (ранее болели голеностопы), боль и заложенность в груди. На коже голеней

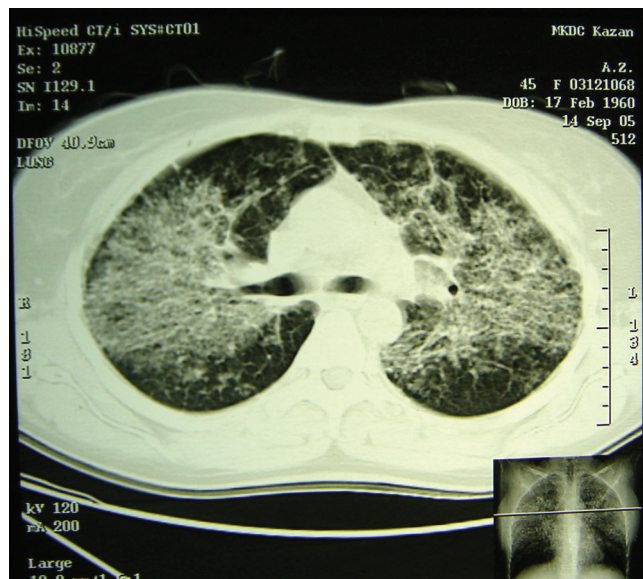


Рис. 4. РКТВР от 14.09.05. Прогрессирование II стадии саркоидоза. Перед 1-м курсом терапии преднизолоном
Figure 4. HRCT: stage II thoracic sarcoidosis progression (before the first administration of prednisolone, 14.09.05)

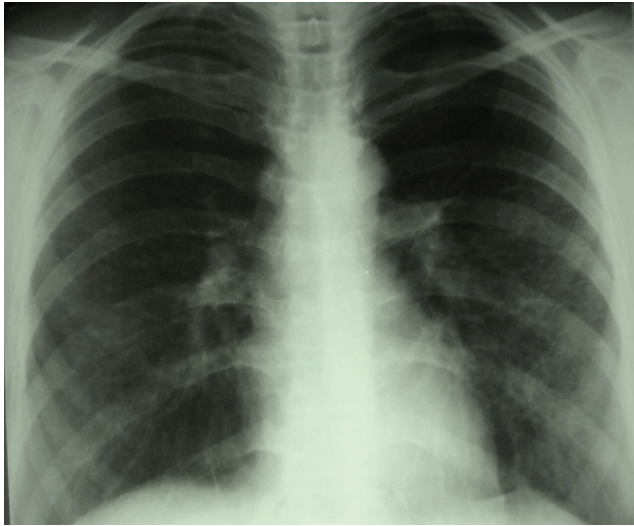


Рис. 5. ПОРГ от 30.05.06. Ремиссия после 1-го курса преднизолон
Figure 5. Plane chest X-ray: regression after the first course of prednisolone (30.05.06)

сохранялись единичные темно-бурые, плотные узелковые изменения до 4 мм в диаметре. Дыхание везикулярное, хрипов не отмечено. При РКТВР выявлена дальнейшая отрицательная динамика (рис. 4): ухудшилась пневматизация легочных полей, увеличилось количество очагов, тогда как размеры ВГЛУ не изменились (≤ 14 мм). При ультразвуковом исследовании обнаружены признаки мочекаменного диатеза, остеопения костей нижних конечностей. Селезенка однородная, нормальных размеров. Понижались спирометрические показатели. Состояние расценивалось как прогрессирование саркоидоза органов дыхания и кожи. Впервые был назначен преднизолон 30 мг в сутки внутрь со снижением по 1 таблетке в месяц до 15 мг в сутки в сочетании с α -токоферолом. Даны рекомендации по диете. Лечение проводилось амбулаторно.

12.12.05. В течение 1 нед. после начала приема преднизолон наступило облегчение, прошли сонливость, слабость, кашель, уменьшились проявления саркоидоза кожи. Однако при фиброгастроуденоскопии выявлена язва двенадцатиперстной кишки (ДПК). Принимала омепрозол и алмагель. Затем развились герпес на губах и опоясывающий лишай. Физикально: дыхание жесткое, хрипов нет. Отмечена положительная динамика спирометрических показателей, уменьшение изменений в легких по данным РГ.

09.06.06. По завершении 9-месячного курса системной стероидной терапии, на фоне которой пациентка поправилась на 8 кг,

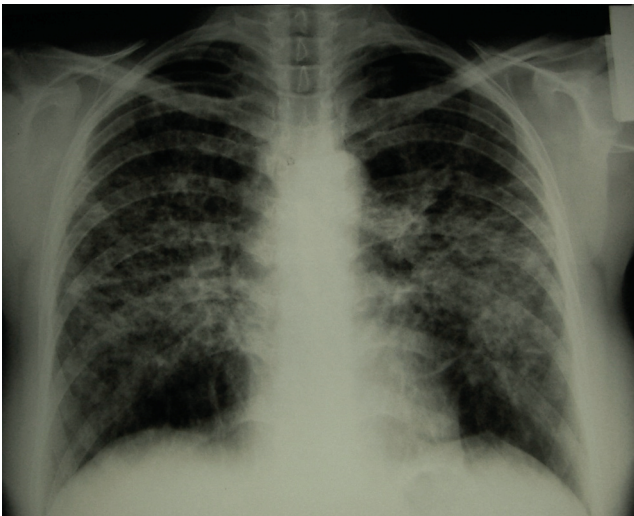


Рис. 6. ПОРГ от 13.11.06. Первый рецидив после лечения преднизолоном
Figure 6. Plane chest X-ray: the first relapse after treatment with prednisolone (13.11.06)



Рис. 7. ПОРГ от 14.06.07. Результат 2-го курса лечения преднизолоном
Figure 7. Plane chest X-ray: results of the second course of prednisolone (14.06.07)

появились симптомы синдрома Иценко—Кушинга. Одышка и слабость значительно уменьшились, вентиляционная способность легких улучшилась, была достигнута отчетливая положительная рентгенологическая динамика (рис. 5). Был назначен пентоксифиллин (200 мг 3 раза в день), но ввиду развития слабости, тошноты и головной боли курс отменен. Пациентка получала α -токоферол и до декабря 2006 г. состояние было стабильным.

08.12.06. Пациентка стала отмечать одышку при быстрой ходьбе и разговоре. При аускультации дыхание жесткое, хрипов не отмечено. Повторная реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л и исследование мокроты на кислотоупорные микобактерии — отрицательные. При спирометрии выявлено значительное ухудшение вентиляционной способности легких, а по данным РГ органов дыхания вновь появилась двусторонняя диссеминация (рис. 6). Констатируется обострение саркоидоза после отмены преднизолон и предложена альтернативная терапия метотрексатом. Однако после прочтения инструкции к метотрексату и обсуждения состояния с фтизиатром пациентка предпочла госпитализацию в диагностическое отделение противотуберкулезного диспансера, где получила 2-й курс преднизолон, начиная с 30 мг в сутки со снижением в течение 6 мес., аевит и изониазид, затем еще 6 мес. получала 5 мг преднизолон в сутки. Отмечалось улучшение состояния, рентгенологически подтверждена положительная динамика (рис. 7). В ноябре 2007 г. курс преднизолон завершен. Принимала только витамин Е. Наблюдались у фтизиатра каждые 6 мес.

16.05.08 во время консультации фтизиатром выявлено ухудшение по данным РГ (рис. 8), а самой пациенткой с марта 2008 г. отмечались слабость, кашель, сонливость, утомляемость. 20.06.08 пациентка повторно госпитализирована в противотуберкулезный диспансер. На фоне терапии преднизолоном, начиная с 40 мг в сутки, отмечено ректальное кровотечение и обострение тромбоза вен нижних конечностей. Достигнуто улучшение рентгенологической картины, однако при снижении дозы стероида до 20 мг в сутки больная стала жаловаться на слабость. Лечение было продолжено с дальнейшим снижением дозы преднизолон в течение 2 лет. У пациентки стало повышаться АД до 140 / 90 мм рт. ст., вновь развились внешние признаки синдрома Иценко—Кушинга, обострилась язва ДПК с последующей терапией. По данным РГ ОГК отмечена ремиссия легочного процесса (рис. 9).

18.10.10. Через 6 мес. после завершения длительного курса стероида состояние ухудшилось: появились одышка, потеря аппетита, тошнота, подъем скорости оседания эритроцитов до 25 мм / ч. По данным лучевой диагностики и спирометрии динамики не выявлено. Пациентка принимала α -токоферол. Пыталась принимать пентоксифиллин, но вновь развились нежелательные явления.

02.02.11. Состояние больной значительно ухудшилось: появились слабость, субфебрилитет, потливость, боли в суставах, одышка при физической нагрузке. Дыхание жесткое, хрипов не

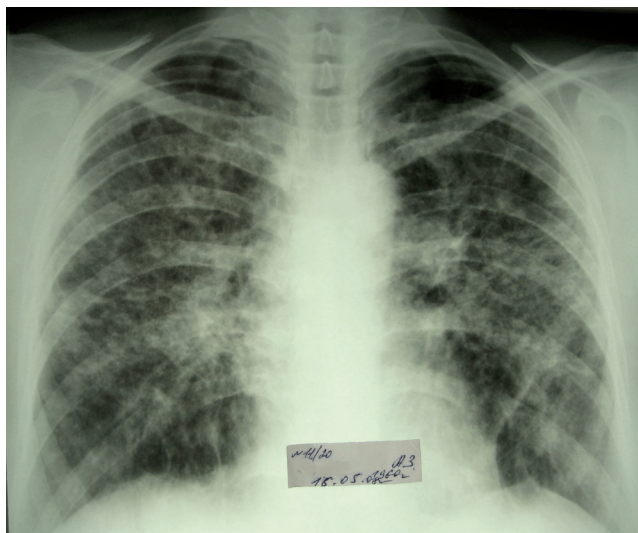


Рис. 8. ПОРГ от 16.05.08. 2-е обострение после курса преднизолон
Figure 8. Plane chest X-ray: the second relapse after course of prednisolone (16.05.08)

отмечено. Проба Манту в 2 ТЕ ППД-Л и 2-кратное исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии — отрицательные. По данным РГ ОГК выявлены двусторонние изменения (рис. 10) с преобладанием интерстициального компонента. Спирометрические показатели свидетельствовали о нарастании ограничительного компонента (снижение ФЖЕЛ и увеличение ОФВ₁ / ФЖЕЛ). С больной была проведена беседа об опасности очередного курса преднизолон, и с ее согласия была начата терапия метотрексатом — 1 раз в неделю с повышением дозы от 5 до 10 и 15 мг (терапевтическая доза). Однако к концу месяца развилась тошнота, повысились показатели аланинаминотрансферазы до 70,8 Ед / л, аспартатаминотрансферазы до 60 Ед / л. Лейкопении и лимфопении не установлено. Доза метотрексата была снижена до 10 мг в неделю, назначены эссенциальные фосфолипиды. Переносимость метотрексата в дозе 10 мг в неделю улучшилась на фоне постоянного приема гепатопротекторов, больная получала этот цитостатик в течение 6 мес. с хорошими клиническим, лучевым и функциональным эффектами.

14.11.11. По окончании иммуносупрессорной терапии — состояние удовлетворительное, но появились субфебрилитет, слабость, головная боль и ночная потливость (на фоне метотрексата этих симптомов не отмечалось), кашель со слизистой скудной мокротой. Объективно: дыхание жесткое, хрипов не отмечено. По

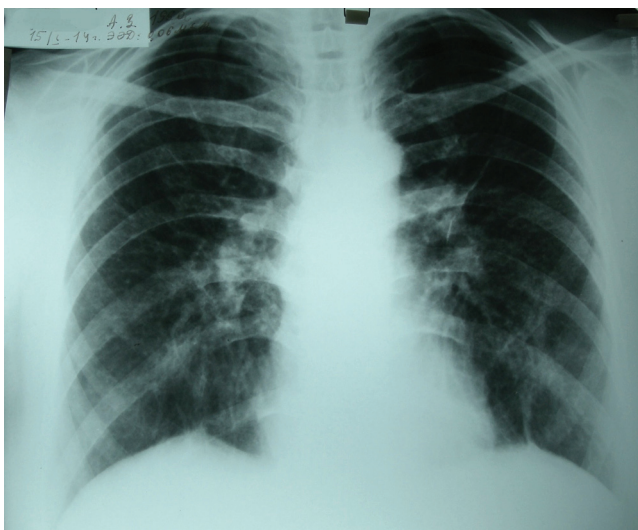


Рис. 10. ПОРГ от 04.02.11. 3-е обострение после курса преднизолон
Figure 10. Plane chest X-ray: the third relapse after course of prednisolone (04.02.11)

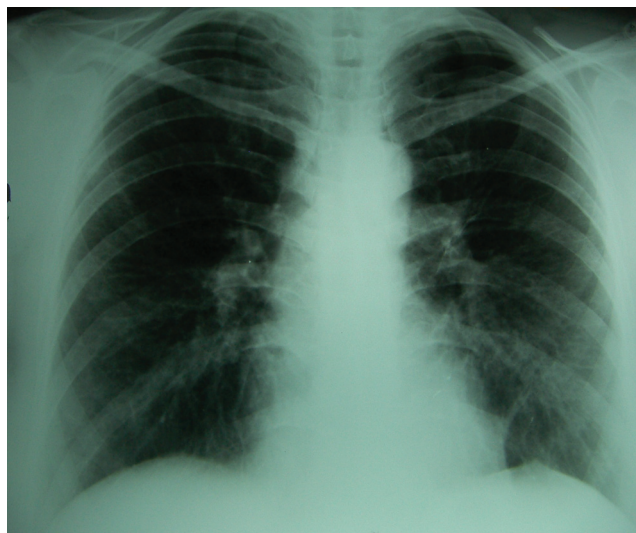


Рис. 9. ПОРГ от 25.03.10. Результат 3-го курса лечения преднизолоном
Figure 9. Plane chest X-ray: results of the third course of prednisolone (25.03.10)

данным РГ: грубая деформация и уплотнение легочного рисунка (интерстициальные фиброзные изменения), деформация и уплотнение корней легких. Данных за новые очаги или инфильтрацию не получено, это позволило проводить терапию α -токоферолом (200 мг 2 раза в день) и N-ацетилцистеином (600 мг в сутки).

Следует отметить, что пациентка сменила работу и более не находилась в контакте с тканями.

28.01.14. Состояние удовлетворительное. Лечение не получала в течение 2 лет. Сохранились одышка при физической нагрузке и ночная потливость. Дыхание жесткое, хрипов нет. При выполнении ПОРГ ОГК (рис. 11) — двусторонние интерстициальные изменения и плотные очаги, корни деформированы, что соответствует III стадии с переходом в фиброзирование (IV стадия). Динамики при проведении лучевых методов обследования за последний год не отмечалось. С 15.06.11 до 28.01.14 ФЖЕЛ увеличилась с 2,15 до 2,54 л. Больная оставалась под наблюдением пульмонолога. Рекомендовано провести РКТВР в динамике.

Начало заболевания было типичным — внутригрудная лимфаденопатия, диссеминация, синдром Лефгrena. Диагноз "саркоидоз" установлен фтизиатром и пульмонологом своевременно, а подтверждение на

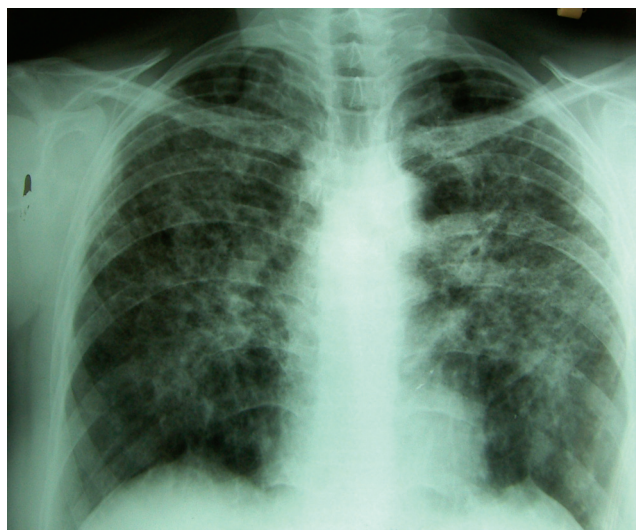


Рис. 11. ПОРГ от 15.01.14. Отдаленный результат лечения метотрексатом
Figure 11. Plane chest X-ray: long-term results of therapy with methotrexate (15.01.14).

тканевом уровне проведено в первые 6 мес. без так называемой пробной терапии. Щадящая выжидательная тактика на 1-м этапе, а при прогрессировании — начало стероидной терапии в амбулаторных условиях также соответствуют современным представлениям о ведении пациентов с данным гранулематозом. Попытки врачей применить пентоксифиллин были связаны с влиянием этого препарата на активность $\text{TNF-}\alpha$, способствующего формированию гранул. При его применении снижается стероидная нагрузка на пациентов, однако нередко сопровождается значимыми нежелательными реакциями [4]. В данном случае на протяжении 10 лет прием пентоксифиллина трижды сопровождался непереносимостью препарата. Первый курс стероидной терапии (2005) был адекватен по дозировке и длительности. Но после отмены преднизолона вскоре развилось обострение. С точки зрения организации оказания медицинской помощи трудно признать рациональным повторные госпитализации в противотуберкулезное учреждение пациентки, требовавшей иммуносупрессорной терапии. Применение изониазида (2006) носило превентивный характер и было связано только с пребыванием в противотуберкулезном учреждении, а не с оптимизацией терапии саркоидоза. У больной не установлено тяжелой дыхательной или другой органной недостаточности, требующей интенсивной стационарной помощи. Вне противотуберкулезного стационара показания к применению туберкулостатических препаратов отсутствовали, поскольку при бактериологических исследованиях дважды не было

обнаружено кислотоупорных бактерий, а реакция на туберкулин дважды была отрицательной.

Повторный курс применения преднизолона был вновь проведен в противотуберкулезном стационаре; 3-й курс стероидов проводился высокой дозой преднизолона и продолжался 2 года. Стероидная терапия сопровождалась нежелательными явлениями — увеличение массы тела, развитие синдрома Иценко–Кушинга, обострение язвенной болезни ДПК, кишечное кровотечение, системная артериальная гипертензия.

Если первые 2 курса применения преднизолона вполне логичны, то 3-й курс у пациентки со 2-м рецидивом трудно признать рациональным. В таких ситуациях как в отечественных, так и международных рекомендациях показана стероид-заместительная или альтернативная терапия [1] метотрексатом [2]. В соответствии с последними международными рекомендациями [5] показаниями к применению метотрексата при саркоидозе является лечение:

- 2-й линии — при рефракторности к стероидам;
- 2-й линии — при побочных реакциях, вызванных стероидами;
- 2-й линии — как средство снижения дозы стероида;
- 1-й линии — как монотерапия или комбинированная со стероидами терапия.

В данном случае применение метотрексата стал 4-м курсом иммуносупрессорной терапии, который был столь же эффективен, как и преднизолон. Со стороны системы крови нежелательных явлений не отмечалось, однако развилась нетяжелая гепатотоксическая реакция, компенсированная гепатопротекторами.

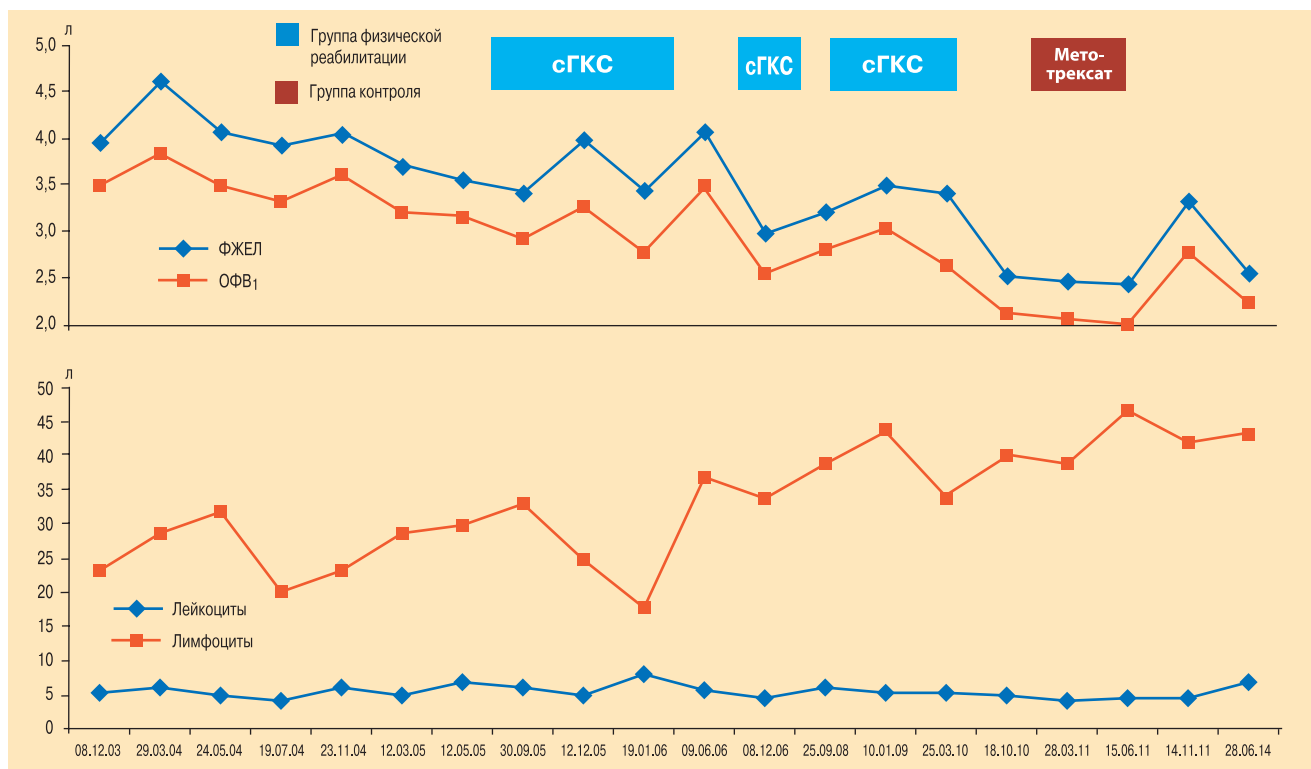


Рис. 12. Динамика ФЖЕЛ и ОФВ₁, л; лейкоциты периферической крови, 10⁹ / л; лимфоциты в лейкоцитарной формуле, %
Примечание: сГКС — системные глюкокортикостероиды.

Figure 12. Change in FVC and FEV₁ (L), peripheral blood leukocytes (10⁹ / л) and lymphocytes (%)

тектором. Можно предположить, что если бы метотрексат был назначен при 1-м обострении после курса преднизолона, а пациентка при этом ранее не получала бы туберкулостатических препаратов, то переносимость могла бы быть лучше. Тем не менее клинический эффект был получен при дозе 10 мг в неделю и 6-месячный курс оказался достаточным для обеспечения длительной ремиссии (2 года на момент написания данной статьи).

Клинические проявления изменений со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при саркоидозе могут быть вызваны как самим заболеванием (с поражением ЖКТ), так и реакцией на лекарственную терапию [6]. В данном случае наиболее вероятной причиной была терапия и сопутствующая язва ДПК, поскольку значимых органических изменений (прежде всего со стороны печени, которая часто является мишенью саркоидоза) не выявлено.

При наблюдении пациентки в течение 10 лет прослежена динамика ряда показателей (рис. 12). По данным РГ и РКТВР показано, что за это время сформировались фиброзные необратимые изменения, однако степень их выраженности была умеренной, что не создавало угрозы жизни пациентки. Жизненная емкость легких понизилась на 1 л. Доля лимфоцитов периферической крови в лейкоцитарной формуле возросла вдвое. Отчетливое улучшение функции внешнего дыхания происходило при 1-м применении преднизолона и лечении метотрексатом, тогда как повторные курсы стероида не были столь эффективны в отношении параметров форсированного выдоха. После каждого курса иммуносупрессорной терапии нарастали необратимые фиброзные изменения. В целом при применении метотрексата отмечены меньшие нежелательные явления, чем в случае терапии преднизолоном. Более того, при каждом курсе преднизолона снижался уровень лимфоцитов в лейкоцитарной формуле, а в случае применения метотрексата их доля увеличивалась. Конечная точка в данном наблюдении свидетельствует об относительно благополучном исходе заболевания. У больной сохранилась трудоспособность, достигнута довольно стойкая ремиссия.

Заключение

В данном клиническом примере подтверждается важность индивидуального подхода в каждом случае саркоидоза и сложность создания стандартов терапии для заболевания, этиология которого неизвестна. В предшествующих наблюдениях сотрудников Казанского медицинского университета отмечались возможность спонтанной ремиссии этого заболевания [7], а также случаи применения ингаляционных глюкокортикостероидов [8]. Все эти факты вместе с результатами длительного наблюдения больных саркоидозом в течение > 10 лет в 12 медицинских центрах России, где у большей части пациентов отмечен благополучный исход [9], свидетельствуют о необходимости развития позиций персонализированной медицины.

Литература

1. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Федеральные согласительные клинические рекомендации. М.: Российское респираторное общество; 2014. www.pulmonology.ru
2. Vorselaars A.D., van Moorsel C.H., Deneer V.H., Grutters J.C. Current therapy in sarcoidosis, the role of existing drugs and future medicine. *Inflam. Allergy Drug Targets*. 2013; 12 (6): 369–377.
3. Степанян И.Э. Саркоидоз в практике врача-терапевта. *Доктор.Ру*. 2014; 2 (90): 17–22.
4. Park M.K., Fontana Jr., Babaali H. et al. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoid. Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2009; 26 (2): 121–131.
5. Cremers J.P., Drent M., Bast A. et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2013; 19 (5): 545–561.
6. Визель А.А., Амиров Н.Б. Саркоидоз и поражение органов системы пищеварения. *Вестник современной клинической медицины*. 2010; 3 (1): 43–50.
7. Визель И.Ю. Саркоидоз: возможность спонтанной ремиссии. *Вестник современной клинической медицины*. 2012; 5 (2): 54–60.
8. Визель А.А., Яушев М.Ф. Случай эффективного лечения саркоидоза легких ингаляционным стероидом ингакортон. В кн.: Сборник резюме VIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Пульмонология; 1998. XLVIII.5: 387.
9. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Баранова О.П. и др. Мультицентровой ретроспективный анализ состояния больных саркоидозом с 10-летним интервалом наблюдения. *Клиническая медицина*. 2014; 6: 28–34.

Поступила 21.07.14
УДК 616.24-002.28-085

References

1. Chuchalin A.G., Vize' A.A., Il'kovich M.M. et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis Federal Clinical Guidelines. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2014. Available at: www.pulmonology.ru (in Russian).
2. Vorselaars A.D., van Moorsel C.H., Deneer V.H., Grutters J.C. Current therapy in sarcoidosis, the role of existing drugs and future medicine. *Inflam. Allergy Drug Targets*. 2013; 12 (6): 369–377.
3. Stepanyan I.E. Sarcoidosis in therapeutic practice. *Doktor.Ru*. 2014; 2 (90): 17–22 (in Russian).
4. Park M.K., Fontana Jr., Babaali H. et al. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoid. Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2009; 26 (2): 121–131.
5. Cremers J.P., Drent M., Bast A. et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2013; 19 (5): 545–561.
6. Vize' A.A., Amirov N.B. Sarcoidosis and digestive system injury. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2010; 3 (1): 43–50 (in Russian).
7. Vize' I.Yu. Sarcoidosis: possibility of spontaneous regression. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2012; 5 (2): 54–60 (in Russian).

8. Vizel' A.A., Yaushev M.F. A case of effective treatment of pulmonary sarcoidosis using an inhaled steroid. In: The 8th Russian National Congress on Respiratory Disease. Abstract book. Moscow, *Pul'monologiya*; 1998. XLVIII.5: 387 (in Russian).
9. Vizel' I.Yu., Shmelev E.I., Baranova O.P. et al. Multicenter retrospective analysis of sarcoidosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 6: 28–34 (in Russian).

Received July 21, 2014
UDC 616.24-002.28-085

Информация об авторе

Визель Ирина Юрьевна – к. м. н, профессор РАЕ, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (843) 279-80-03; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Author information

Vizel' Irina Yur'evna, PhD, Assistant Lecturer at the Department of Phthisiology and Pulmonology, State Institution Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (843) 279-80-03; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Обзор тезисов по теме "Пневмония", опубликованных в сборниках трудов XXIV Конгресса Российского респираторного общества и XXIV Конгресса Европейского респираторного общества

Р.И.Шаймуратов

ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет Минздрава России": 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Резюме

Проведен реферативный анализ тезисов XXIV Национального конгресса по заболеваниям органов дыхания, опубликованных в разделе "пневмония", и XXIV Международного конгресса по заболеваниям органов дыхания Европейского респираторного общества (по ключевым словам "внебольничная пневмония" — ВП). Проанализировано 28 тезисов Российского и 95 — Европейского респираторного обществ. Подавляющее большинство работ было посвящено этиологии и методам выделения возбудителя ВП: в практику все активнее входят экспресс-тесты (мочевой антигенный тест и полимеразная цепная реакция) для выделения бактериальных и вирусных возбудителей. Представлены данные по устойчивости типичных и атипичных возбудителей к основным антибактериальным препаратам (АБП), а также по влиянию возбудителя на исход ВП. В работах зарубежных исследователей особое внимание уделено нозокомиальной пневмонии. Рассмотрены вопросы применения клинических шкал для оценки состояния пациентов и прогноза течения ВП, представлены как классические шкалы (решение о месте лечения больных ВП CRB-65 / CURB-65), критерии Американского общества инфекционистов и Американского торакального общества и т. п.), так и новые разработки. Затронуты вопросы клинической оценки состояния пациента с ВП и инструментальная диагностика. Представлены прогностические факторы развития неблагоприятного исхода по результатам анализа данных стационарных и амбулаторных больных. Тематика ряда работ посвящена уже вошедшим в практику лабораторным маркерам ВП, представлены также данные по новым молекулам и метаболизму активных форм кислорода. Опубликованы серии работ по сопутствующим заболеваниям при ВП (включая сердечно-сосудистую патологию, хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет и т. п.). Представлены опыт эмпирической терапии АБП, оценка влияния смены АБП и данные рандомизированных клинических исследований как при ВП, так и при госпитальных и вентилятор-ассоциированных пневмониях, а также данные по сопутствующей и интенсивной терапии. Среди отечественных и зарубежных работ обнаружены опубликованные данные по анализу качества лечения. Пневмония на сегодняшний день является острой проблемой пульмонологии, привлекающей различных специалистов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, госпитальная пневмония, этиология, диагностика, лечение, интенсивная терапия, обзор.
DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-239-254

A review of abstracts on pneumonia published at abstract books of the XXIV Russian Congress on Respiratory Diseases and the XXIV Annual Congress of the European Respiratory Society

R.I.Shaymuratov

State Institution Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 49, Butlerova ul., Kazan', 420012, Tatarstan Republik, Russia

Summary

Community-acquired pneumonia (CAP) is a widespread acute respiratory infectious disease. *The aim* of this article was to analyze recent achievements in diagnosis, management and prevention of CAP. *Methods.* A search of abstracts on pneumonia published at abstract books of the XXIV Russian Congress on Respiratory Diseases and the XXIV Annual Congress of the European Respiratory Society was performed using "community acquired pneumonia" keyword. *Results.* A total of 28 Russian and 92 European abstracts were found. The majority of abstracts were dealt with etiology and pathogen identification methods; rapid tests (urine antigen test for *Streptococcus pneumoniae* and polymerase chain reaction for identification of bacteria and viruses) are actively implementing in the clinical practice. Data on antibacterial resistance of typical and atypical pathogens and data on pathogen influence on the outcome of CAP have also been shown. European investigators paid particular attention to nosocomial pneumonia. Clinical scales, both classic (CRB-65 / CURB-65 criteria IDSA / ATS, etc.) and novel, for assessment of CAP severity and prognosis were introduced. Clinical evaluation of the patient with CAP and use of instrument diagnostic methods were also presented. Predictors of poor outcome were determined based on inpatient and outpatient data analysis. In some studies, investigations on routinely used biomarkers and new molecules and reactive oxygen species metabolism were described. Several papers have been published about CAP and comorbidity including cardiovascular diseases, COPD, diabetes, etc. Empirical antibiotic therapy and its change in randomized clinical trials both in the CAP and in hospital acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia, non-antibacterial and intensive therapies of pneumonia were widely discussed. An analysis of quality of care was done in some Russian and European abstracts. *Conclusion.* Pneumonia today is a crucially important problem involving a wide range of specialists.

Key words: community-acquired pneumonia, nosocomial pneumonia, etiology, diagnosis, treatment, intensive therapy, review.

Этиологии и микробиологическим методам выделения возбудителя посвящено 29 тезисов Европейского респираторного общества; на эту же тему было опубликовано 3 тезиса Российского респираторного об-

щества. Наиболее частым возбудителем внебольничной пневмонии (ВП) является пневмококк — *Streptococcus pneumoniae*. Т.Биличенко и соавт. изучалась частота рентгенологически подтвержденной ВП

у взрослых пациентов, вызванной пневмококком в 3 регионах (Республика Саха, Новгородский регион и Самара). Была проведена диагностика 2 различными методами — при помощи бактериоскопического и мочевого тестов на присутствие антигенов пневмококка в моче. По данным мочевого теста (*Binax NOW*, США) показана чувствительность 64,3 % и специфичность 90,9 %. Пневмококк был выявлен у 25,7 % пациентов с тяжелой ВП и у 37,9 % умерших от ВП [1].

В работе испанских авторов продемонстрирована возможность нового мочевого пневмококкового теста UAD (*Pfizer*, США), с помощью которого диагностируются серотипы пневмококка, присутствующие в 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцине (ПКВ-13). Выявлено, что как минимум у 20 % иммунокомпетентных взрослых пациентов ВП была вызвана серотипами ПКВ-13 [2].

A. Torres et al. изучены серотипы пневмококка, вызывающие инвазивные пневмококковые ВП у взрослых, вакцинированных 23-валентной неконъюгированной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ-23). У 120 (95 %) вакцинированных отмечены сопутствующие заболевания, которые рассматривались как риск развития инвазивной пневмококковой инфекции. Наиболее частым сопутствующим заболеванием была хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). У 68 (56,7 %) из 120 вакцинированных развилась инвазивная пневмококковая инфекция, в связи с чем поставлен вопрос об эффективности вакцины ППВ-23 [3]. Серотипирование пневмококковой инфекции у пациентов с ВП ($n = 193$), госпитализированных в палату интенсивной терапии, было проведено итальянскими исследователями. Наличие > 1 серотипа выявлено в 31 случае; обнаружено, что ПКВ-13 покрывает > 40 % выделенных серотипов [4].

Верификация этиологического агента необходима для коррекции эмпирической терапии ВП. Рутинное использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики возбудителя ВП еще не применяется в российской практике, а в Японии уже опробован метод множественной ПЦР в реальном времени (*Multiplex real-time polymerase chain reaction* — MRT-PCR). В исследовании *M. Aoshima* методом MRT-PCR у 12,9 % из 3 566 пациентов с пневмонией, вызванной *S. pneumoniae*, было выявлено совпадение серотипов с вакциной ПКВ-13, а ведущими возбудителями оказались *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [5]. По результатам исследования больных с рентгенологически подтвержденной ВП ($n = 92$) методом MRT-PCR было выявлено, что *S. pneumoniae* оказался наиболее часто выявляемым возбудителем (23 %), 22 % составляли вирусы, 13 % — атипичные патогены. Продemonстрирована статистически достоверная большая чувствительность (78 %); подчеркивалось преимущество теста — возможность одновременной идентификации > 2 патогенов одновременно [6]. *M. Gabrilovich et al.* на примере пациентов с ВП ($n = 2$), вызванной вирусом гриппа А и *S. aureus*, показано преимущество MRT-PCR: был

идентифицирован лейкоцидин *S. aureus* (токсин Пантона—Валентайна). Благополучный исход был обусловлен быстрой диагностикой и таргетной терапией [7].

Вирусные агенты вносят ощутимый вклад в этиологию ВП. *В.В.Ивановым и соавт.* изучалась этиология бактериально-вирусных пневмоний ($n = 50$); помимо бактериальных вирусов, в 60 % случаев были выявлены аденовирусы, в 10 % — возбудители гриппа H1N1, в 20 % — респираторно-синцитиальный вирус (РСВ). Определение этиологического агента в дебюте заболевания позволило существенно облегчить тактику лечения и не допустить осложнений [8, 9].

Роль смешанной этиологии в течении ВП оценено также *B. Montull et al.* Среди пациентов с верифицированной ВП ($n = 1\,507$) у 57 % был выявлен *S. pneumoniae*, у 71,1 % — *S. pneumoniae* совместно с другим бактериальным возбудителем. ВП, вызванная несколькими бактериальными возбудителями, протекала тяжелее, пациенты чаще всего переводились в отделение интенсивной терапии (ОИТ), исход у таких пациентов чаще был неблагоприятным [10].

Этиологические аспекты ВП у детей обсуждались в работе словенских исследователей *V. Berce et al.* попытались найти связь вирусной инфекции и рентгенологически верифицированной пневмонией. В исследовании были включены дошкольники ($n = 278$) с инфекцией нижних дыхательных путей. Положительные ПЦР-тесты обнаружены в 198 случаях (использовались назофарингеальные смывы); рентгенологическая картина пневмонии выявлена у 71,4 % детей с коронавирусной инфекцией, у 70 % — с метапневмовирусом, у 38,9 % — с парагриппом, у 33,3 % — с РСВ, у 23,1 % — с аденовирусом, у 13,6 % — с бокавирусом и у 7,7 % — с риновирусом [11]. Однако наличие вирусной этиологии не исключает бактериальную. *V. Picot et al.* опубликованы предварительные результаты многоцентрового международного стационарного исследования этиологии пневмонии у детей младше 5 лет по типу "случай—контроль" под руководством французских ученых, начиная с 2010 г. Выявлено, что у заболевших ($n = 821$) и здоровых ($n = 791$) преобладает *S. pneumoniae* (58 и 40 % соответственно); атипичные возбудители были представлены в 18 и 0,1 % случаев соответственно. Среди вирусов преобладал РСВ — у 18 % у заболевших и у 5 % здоровых. Отмечено, что серотипы как вирусов, так и бактерий различались в зависимости от страны проживания ребенка [12]. В результате исследования этиологии ВП у детей 1–14 лет ($n = 166$), представленного российскими учеными, показаны сходные с предыдущим исследованием данные о преобладании пневмококка — 60 % (выделено методом ПЦР из трахеобронхиального аспирата). Но в спектре вирусной этиологии данные различаются: чаще всего определялась ДНК аденовируса (15 %), распределение вирусов парагриппа, РСВ, риновируса составило по 5 % на 1 больного. В 15 % случаев пневмококковая флора сочеталась с вирусной [13].

О.С.Паниной и соавт. изучена этиология внутриутробных пневмоний у новорожденных ($n = 63$). При бактериологическом обследовании верхних дыхательных путей в большинстве случаев высевалась кокковая флора — 58 % (эпидермальный стафилококк — 32,5 %, энтерококки — 24 %, кишечная палочка — 1,5 %). При обследовании на внутриутробную инфекцию хламидии выявлены у 13,5 %, цитомегаловирусная инфекция — у 5,8 %, вирус простого герпеса у — 5,8 % [14].

При диагностике респираторных патогенов предполагается, что микроорганизмы обладают изменчивостью и разной чувствительностью. В лаборатории Национального медицинского центра Казахстана было проведено 3-летнее исследование резистентных штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов с ВП ($n = 103$). Продемонстрировано, что резистентность пневмококка к макролидам растет: 60 % штаммов оказались резистентными к кларитромицину, 51,8 % — к азитромицину, 37,0 % — к пенициллину, 36,3 % — к ципрофлоксацину. Не установлено значимого роста устойчивости к цефтриаксону и левофлоксацину, а к ванкомицину не выявлено устойчивости вообще [15]. Испанскими учеными сравнивалась резистентность возбудителей пневмонии и потребление антибактериальных препаратов (АБП) в стационаре. Большинство выделенных штаммов *S. pneumoniae* были чувствительны к β -лактамам АБП, включая амоксициллина клавуланат. Чувствительность к левофлоксацину была несколько больше, чем к β -лактамам [16].

Влияние возбудителя на исход ВП оценивалось в работах голландских и английских ученых. T.Rehman et al. проведено ретроспективное исследование микробиологических данных мокроты ($n = 49$). Показано, что возраст и наличие сопутствующих заболеваний предрасполагали к выделению *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 16$) и другой грамотрицательной флоры [17]. S.Spoorenberg et al. исследованы случаи ВП ($n = 505$). В спектре возбудителей лидировал *S. pneumoniae* (25 %), другими наиболее распространенными патогенами оказались *Coxella burnetii* (6 %) и *H. influenzae* (5 %). Показано, что наибольшие затраты на лечение и уход возникают при тяжелой пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [18]. Датскими исследователями продемонстрировано, что при эмпирии плевры часто присоединялись анаэробные инфекции [19].

Важнейшую роль в развитии обострений ХОБЛ играют респираторные инфекции, однако ХОБЛ является наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием при ВП. Немецкими исследователями изучалась связь микробной этиологии при ВП с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) при ХОБЛ. По результатам анализа была описана картина микробной флоры у данных пациентов ($n = 264$). Сочетание *H. influenzae* и *S. pneumoniae* чаще встречалось у лиц с сочетанной патологией (ВП + ХОБЛ), тогда как *S. pneumoniae* превалировал у пациентов без ХОБЛ. Для *Enterobacteriaceae* достоверных различий не обнаружено.

Прием иГКС в дозе $\geq 1\,000$ мкг по флутиказону был связан со 180-дневной смертностью при ХОБЛ, при этом связи с этиологией возбудителя не установлено [20].

Роль вирусной этиологии была показана в работах японских ученых. Среди 55 изученных случаев ВП у пациентов с сочетанной патологией (ВП + ХОБЛ) ($n = 10$) чаще выявлялись вирусные коинфекции (50 %), что и являлось основной причиной смерти [21]. Испанскими авторами был предложен перспективный метод выявления патогенных микроорганизмов по "отпечаткам вдоха" при помощи анализа выдыхаемого воздуха "электронным носом". Несмотря на отсутствие достоверных различий в выходных данных у пациентов с обострением ХОБЛ и ВП, получены значимые различия у лиц со стабильным течением ХОБЛ и обострением ХОБЛ или с ВП [22].

Серия тезисов была посвящена атипичным возбудителям ВП. Из когорты больных ($n = 4\,549$) испанскими исследователями отобраны лица ($n = 1\,597$) с установленным возбудителем. В 94 (6 %) случаях ВП была вызвана атипичной флорой, среди которой чаще встречались *P. aeruginosa* ($n = 72$); *Enterobacteriaceae*-продуцирующая β -лактамаза ($n = 15$); метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA) ($n = 21$). В основном это были пациенты пожилого возраста, в анамнезе которых отмечены прием АБП и острая почечная недостаточность; все исследованные возбудители были связаны с 30-дневной смертностью [23]. A.Ghodousi et al. приведены данные многоцентрового исследования пациентов ($n = 269$) с вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП) из 3 госпиталей Ирана. Выявлен MRSA ($n = 86$); устойчивость к оксациллину составила 80,9 %, а к ванкомицину — 12,3 % [24].

Иорданскими учеными в ретроспективном исследовании ВАП форма *Acinetobacter baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью установлена у 119 (98,3 %) из 121 пациента. Продемонстрировано, что этиотропная терапия редко была предиктором 14-дневной смертности, а применение ипратропия бромид и альбутерола сульфата при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) оказалось независимым фактором, влияющим на благополучный исход [25]. Португальскими учеными у 139 пациентов с *A. baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью отмечено преимущество применения аэрозольной формы колистина перед внутривенной: при внутривенном введении чаще возникали расстройства функции почек, что и послужило причиной смерти [26].

Особенности течения легионеллезной пневмонии ($n = 208$; 60 — пожилого возраста) изучались испанскими учеными. У пожилых часто встречаются сопутствующие заболевания и расстройства сознания; несмотря на более тяжелый статус, не выявлено различий в частоте переводов в ОИТ. Установлена тенденция к увеличению смертности, но без достоверных различий [27]. Немецкими учеными на экспериментальной модели доказано, что *L. pneumo-*

philae, реплицируясь в альвеолярных макрофагах, нарушают экспрессию микро-РНК последних, а те, в свою очередь, влияют на мРНК и продукцию цитокинов [28].

ВП, вызванная *P. aeruginosa* у госпитализированных ($n = 68$), по данным португальских исследователей, была ассоциирована с наличием нескольких сопутствующих заболеваний и характеризовалась более тяжелым течением [29]. По данным анализа итальянских ученых, ВП, вызванная *P. aeruginosa* у пациентов ($n = 246$), находящихся в ОИТ, не была связана с высокой смертностью или неудачами терапии по сравнению с другими патогенами. Колонизация *P. aeruginosa* или терапия АБП в анамнезе являлись предикторами наличия *P. aeruginosa*; однако употребление алкоголя было связано с меньшим риском развития ВП, вызванной синегнойной палочкой [30].

Классу *Chlamydiae* было посвящено 2 тезиса. Бельгийскими учеными опубликован 1-й в мире верифицированный случай ВП, вызванной *C. caviae* — микроорганизмом, вызывающим конъюнктивит морских свинок. У пациента развилась тяжелая пневмония после контакта с животными; выздоровление протекало медленно [31]. Другой представитель класса *Chlamydiae* — *Parachlamydia acanthamoebae* — был описан в работе швейцарских ученых. В экспериментальном заражении телят была показана возможность *P. acanthamoebae* как респираторного патогена [32].

Клинико-лабораторные шкалы для оценки тяжести ВП, выбора места лечения и прогноза приобретают все большую популярность. Наиболее простой и доступной для использования в практической деятельности является шкала о решении места лечения больных ВП (CRB-65 / CURB-65), по которой определяется место лечения пациента.

S. Ullah et al. продемонстрировано, что, согласно показаниям шкал, из 352 пациентов отсутствовала необходимость в госпитализации 37,5 % из них, а в 40 % случаев отмечено расхождение между показателями шкал и рекомендациями врача об амбулаторном или стационарном лечении [33]. Эти данные подтверждены голландскими авторами, проанализировавшими 197 случаев ВП: установлено, что в случае присоединения к шкале CURB-65 клинической оценки не увеличивается предикативная ценность исхода заболевания на 30-е сутки [34]. По результатам ретроспективного исследования ($n = 1\,278$), проведенного в Болгарии, прогностическая ценность шкал CRB-65 / CURB-65 сопоставима с критериями IDSA / ATS [35]. Согласно исследованию Р.И. Шаймуратова типа "случай—контроль" случаев смертельных исходов ($n = 160$) и выживших ($n = 160$), самые доступные для немедленной оценки шкалы основаны на клинических параметрах, а их прогностическая ценность сопоставима. Расчет шкал CRB-65 / CURB-65 был доступен в 100 и 80,6 % случаев. Большие критерии IDSA / ATS были оценены у всех пациентов, малые — у 77,5 %. Возможность рассчитать шкалы *Community-Acquired Pneumonia — Predisposition*,

Infection, Response, and Organ Disfunction (CAP-PIRO) была доступна в 90,6 % случаев, малые и большие критерии SCAP — в 42,5 и 74,4 % случаев соответственно. Шкала A-DROP (*Age, Dehydration, Respiratory failure, Orientation disturbance (confusion), and low blood Pressure*) была доступна в 82,5 % случаев [36]. По данным *D. Miteva et al.*, критерии IDSA / ATS являются лучшим прогностическим параметром развития раннего летального исхода, чем шкала *Pneumonia Severity Index (PSI)*, хотя обе шкалы имеют одинаковую силу в прогнозе общей внутрибольничной смертности [37].

Согласно данным турецких исследователей, показатели шкалы PSI у пациентов с внутригоспитальной пневмонией существенно выше, чем у пациентов с ВП [38]. По данным *M. Carriba*, критерии IDSA / ATS при ВП, вызванной возбудителем с множественной лекарственной устойчивостью, оказались наименее точны по сравнению со шкалами *Shorr* и *Aliberty* по результатам сравнения 3 шкал у пациентов с ВП ($n = 454$), госпитальной пневмонией и иммунокомпрометированных [39]. Испанскими учеными была разработана шкала SIPP для прогноза риска смерти у пациентов с пневмонией госпитализированных в ОИТ. По результатам анализа пациентов ($n = 1\,090$) было выявлено, что новая шкала также хорошо работает в выборе места лечения (ОИТ) как и критерии IDSA / ATS, превышает по чувствительности шкалы PSI и CURB-65, а в прогнозировании летального исхода не было выявлено различий между 3 шкалами [40].

Использование клинических шкал не отменяет врачебную оценку проявлений болезни. Субъективная оценка степени тяжести изучалась *В.А. Добрых и соавт.* Отмечено, что для односторонней нетяжелой ВП при левосторонней локализации процесса выраженность симптомов была выше (оценивались температура, озноб, слабость, головная боль, заложенность и выделения из носа). При сравнении односторонней тяжелой и двусторонней ВП различий не выявлено [41]. В другой работе этих же авторов продемонстрировано более тяжелое, чем у мужчин, течение левосторонней пневмонии у женщин; у мужчин — правосторонней [42].

Среди инструментальных методов исследования были представлены 2 работы. Выявление кровотока в зоне инфильтрата с помощью ультразвукового исследования позволяет уверенно отклонить инфарктный генез пневмонии с высокой чувствительностью (100 %), но недостаточной специфичностью [43]. Японскими преподавателями было доказано, что при достаточном знании рентгеноанатомии на снимках органов грудной клетки диагностика пневмонии значительно улучшается [44].

Возможности прогнозирования течения пневмонии и анализ предикторов благоприятного и неблагоприятного исходов были представлены во многих работах.

По данным анализа микробного пейзажа ротоглотки и дыхательных путей в динамике у пациентов с затяжной пневмонией ($n = 29$), выполненного

О.Д.Зайцевой и соавт., следует, что уменьшение микробиологических нарушений сочетается с благоприятным течением затяжной пневмонии [45]. По данным греческих авторов, наличие плеврального выпота, мультилобарной инфильтрации, показатель ≥ 3 баллов по шкале CURB-65 связаны с затяжным течением и большим сроком госпитализации [46]. Предикторам неблагоприятного исхода при тяжелой ВП посвящены 2 тезиса из Татарстана и Молдовы. Факторами неблагоприятного исхода были признаны: мужской пол, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, хронический алкоголизм, нарушения сознания, недостаточная диагностика, недооценка состояния при поступлении [47, 48]. По данным S.Aliberi, 44 % пациентов с делирием при поступлении погибают от ВП [49]. И.В.Балацкой и соавт. на основе анализа данных пациентов с тяжелой ВП ($n = 169$) выделены основные фенотипы: ВП с тяжелым сепсисом (92,9 %), ВП с септическим шоком (26,6 %), ВП с сепсисом (7,1 %), ВП с острой дыхательной недостаточностью (4,1 %) [50]. Острый респираторный дистресс-синдром развивался в ≤ 3 % случаев из ≈ 5 тыс. проанализированных данных больных ВП. Развитие острого респираторного дистресс-синдрома больше характерно для тяжелой ВП с увеличением уровня С-реактивного белка и характеризуется 6-кратным увеличением риска смерти [51].

При анализе 25 амбулаторных карт, проведенном Р.Ф.Хамитовым, показано, что наличие сердечно-сосудистой патологии, поздние обращение и начало антимикробной терапии расцениваются как предикторы летального исхода [52]. Согласно данным анализа 95 амбулаторных карт пациентов с ВП, направленных на консультацию, С.П.Завражновым и соавт. в 50 % случаев выявлено отступление от протоколов лечения ВП в амбулаторных условиях [53].

В 2 работах были представлены прогностические факторы развития тяжелой ВП у пациентов с ХОБЛ. Корейскими исследователями изучались случаи ВП у пациентов с ХОБЛ ($n = 161$). Выявлено, что степень нарушения функции дыхания не влияла на неблагоприятный исход, а наличие эмфиземы и тяжелое состояние при поступлении были предикторами тяжелой ВП [54]. В Египте было проведено исследование у больных ВАП ($n = 92$), страдающих ХОБЛ. Установлено, что факторами, способствующими летальному исходу, оказались пожилой возраст, позднее начало ВАП, реинтубация, длительный прием АБП [55].

С развитием высоких технологий большое внимание уделяется биохимическим и лабораторным маркерам при ВП, ведется непрерывный поиск новых диагностических маркеров, уточняется прогностическая ценность, чувствительность и специфичность используемых. По данным исследования L.Gurina, активность эластаз сыворотки пуповинной крови достоверно показывает наличие врожденной пневмонии у новорожденных (чувствительность — 81 %, специфичность — 91 %) [56]. По результатам обследования детей раннего возраста ($n = 60$) Н.А.Ильенковой и соавт. выявлено, что показатели прокальци-

тонина и С-реактивного белка могут служить дополнительными маркерами в диагностике бронхиолита и пневмонии [57].

При анализе данных пациентов с ВП ($n = 1\,079$) голландскими исследователями показано, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам не имеет ценности в прогнозировании летального исхода [58]. Британскими исследователями на когорте больных ВП ($n = 198$) при отсутствии хронических заболеваний легких доказано, что эозинопения является строгим предиктором летального исхода [59]. В работе И.В.Балацкой и соавт. при наблюдении пациентов ($n = 68$) с тяжелой ВП (группу контроля составили лица ($n = 26$) без признаков заболевания) отмечается снижение интенсивности образования тромбина, что свидетельствует о гипокоагуляции; данные изменения были более выражены при летальном исходе [60]. А.А.Савченко и соавт. представлены результаты изучения хемилюминисцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с ВП. Уровень синтеза супероксид-радикала отражает синтез первичных и вторичных активных форм кислорода, слабая бактерицидная активность может служить причиной затяжного течения, а нарушение хемилюминисцентной активности можно отнести к маркерам тяжелой ВП [61, 62]. Эти данные подтверждаются в работе А.М.Мирхайдарова и соавт.: при ВП нарушается продукция активных форм кислорода и повышено содержание маркеров эндотоксикоза. Доказано, что при применении нормального иммуноглобулина (Ig) человека нормализуется продукция активных форм кислорода [63].

Тематика ряда работ посвящена уже вошедшим в практику лабораторным маркерам ВП. Коллективом авторов из Украины представлены 2 тезиса, посвященных изучению течения тяжелой пневмонии ($n = 51$). Сделан вывод о том, что наилучшим способом использования маркеров является их оценка в динамике. Повышение уровня прокальцитонина и снижение CD4 в ответ на терапию АБП является предиктором неблагоприятного исхода [64, 65]. Напротив, группой исследователей из Норвегии при изучении данных пациентов с ВП ($n = 112$) были получены данные, что CD4 не обладает информативной ценностью при диагностике ВП и обострении ХОБЛ [66]. При изучении данных пациентов с пневмонитом ($n = 75$) и ВП ($n = 199$) японскими учеными доказана возможность использования прокальцитонина в дифференцировке лекарственного пневмонита и ВП [67].

J.Almirall et al. при оценке результатов уровня Ig у больных ($n = 418$) продемонстрировано, что снижение уровней общего Ig G, -G1, -G2 во время течения пневмонии связано с более высокой смертностью [68]. Ю.Е.Никитиным и соавт. оценивалась регуляция железа у больных ВП ($n = 64$) с выявленной анемией. Показано, что концентрация гепцидина при этом резко увеличивается, синтез гепцидина регулируется воспалением, IL-6, анемией и гипоксией [69]. Египетскими учеными продемонстрировано достоверное преимущество комплексной оцен-

ки маркеров в бронхоальвеолярном лаваже ($n = 66$); 6 маркеров (растворимый рецептор, экспрессирующийся на миелоидных клетках sTREM-1, рецептор плазминогена растворимой урокиназы suPAR, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов MIF, С-реактивный белок, нейтрофилы, прокальцитонин) обладали значительно большей информативностью [70]. О.Штепа *et al.* показано, что уровни прокальцитонина и белка сурфактанта D значительно повышаются у пациентов с ВП и снижаются при терапии АБП и улучшении клинических показателей; не выявлено достоверных различий в уровне сурфактанта при обострении ХОБЛ и при ВП; уровень С-реактивного белка при ВП был достоверно выше, чем при обострении ХОБЛ [71, 72].

Помимо известных маркеров ВП, были представлены работы с редко встречающимися молекулами. По данным авторского коллектива из Швеции, уровень хитиназа-подобного белка YKL-40 повышается при инвазивных инфекциях дыхательных путей, таких как пневмония и РСВ у детей [73]. Немецкими учеными при эксперименте *in vivo* доказано, что уровень компонента комплемента C5a в крови повышается; C5a играет роль протектора легких при ВП и сепсисе [74]. При воздействии рецептора, активируемого протеиназами (PAR-1), снижается уровень раннего нейтрофильного воспаления, обеспечивая защиту альвеолярной мембраны от ее повреждения пневмококком (эксперимент *in vivo*) [75].

Исход ВП сильно зависит от *сопутствующих заболеваний и состояния* и уровня контроля. R.Amaro *et al.* проведено когортное исследование и доказано, что курение ассоциируется с парапневмоническим выпотом [76]. Турецкими исследователями продемонстрировано, что смертность в группе курильщиков превышала таковую у некурящих, несмотря на то, что курение не влияло на продолжительность госпитализации, показатели шкалы CURB-65, уровни прокальцитонина и С-реактивного белка [77].

Обострение ХОБЛ всегда представляет собой вызов для терапевта. В Дании > 40 % обострений ХОБЛ связаны с ВП [78]. По данным ретроспективного анализа медицинских карт, больные ХОБЛ с тяжелыми нарушениями функции дыхания ($n = 36$) подвержены ВП; течение ВП у больных затяжное, в лечении необходимо учитывать микрофлору, специфичную для ХОБЛ [79]. Однако F.Dusemund *et al.* установлено меньше осложнений пневмонии для больных ХОБЛ и бронхиальной астмой, чем в контрольной группе; у пациентов с идиопатическим фиброзом легких осложнений пневмонии зарегистрировано такое же количество, как и в контроле, но смертность была заметно выше (13,8 % vs 6,8 %) [80].

Несколько работ было посвящено сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В Румынии среди пациентов с ВП ($n = 84$) сердечно-сосудистая патология была выявлена в 38,09 % случаев; преобладали сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца [81]. Итальянскими учеными в проспективном исследовании продемонстрировано, что сердечно-сосудистые события, связанные с отрывом

бляшки, развивались реже, чем не связанные с таковыми (3 и 21 % соответственно), а летальность и 30-дневная смертность у лиц с сердечно-сосудистыми событиями, связанными с отрывом бляшки, — чаще [82]. И наоборот, по данным Д.В.Одинцовой и соавт., подтверждена высокая частота пневмонии у пациентов с сердечно-сосудистыми катастрофами (53,6 %) [83]. У принимавших варфарин продемонстрировано менее тяжелое течение ВП, снижение длительности госпитализации и 30-дневной смертности по сравнению с контролем [84]. С.П.Григорьевым и соавт. показано, что при ингаляции термогелиокса (подогреваемой кислородно-гелиевой смеси) снижается вариабельность сердечного ритма за счет уменьшения напряжения регуляторных систем [85].

По результатам исследования, проведенного у пациентов с сахарным диабетом ($n = 96$) и без такового ($n = 55$) J.Costa *et al.* сделан вывод, что при сахарном диабете утяжеляется течение ВП, однако при соответствующем лечении исход адекватен [86].

Е.Б.Клестер и соавт. была описана клиническая картина ВП у инъекционных наркоманов. Пневмония характеризовалась тяжестью течения, наличием сопутствующих инфекций (вирус иммунодефицита человека — ВИЧ, вирусные гепатиты), развитием тяжелого сепсиса и септического шока [87]. По статистике португальских исследователей, $\approx 1/4$ пациентов с ВИЧ в стадии синдрома приобретенного иммунодефицита умирают от ВП [88, 89].

Проблемы терапии АБП широко обсуждались в 12 тезисах. Оказалось, что в Голландии при поступлении в стационар в ≈ 50 % случаев меняются АБП, назначенные пациентам с ВП; наименьшая смена назначений наблюдалась в случае амбулаторно назначенных β -лактамов; в основном, к β -лактамам добавлялся другой АБП [90], а ступенчатая терапия проводилась в 11–23 % случаев [91]. Японскими исследователями было показано, что при добавлении макролида к β -лактаму при тяжелой ВП существенно снижается смертность [92]. По данным исследования, проведенного в США, успех терапии макролидами связан только с чувствительными к ним микроорганизмами, одинаково как для высоко-, так и низкочувствительных микроорганизмов [93]. В российском исследовании у больных ВП ($n = 62$) установлено, что монотерапия моксифлоксацином (Авелокс) не уступала комбинированной терапии (макролид + β -лактамы) [94]. По данным португальских ученых, модификация эмпирической терапии требовалась у ≈ 30 % пациентов [95]. Итальянскими исследователями показано, что снижение длительности терапии АБП при наступлении клинически стабильного течения ВП не влияет на неблагоприятный исход [96].

Особое внимание зарубежных исследователей было уделено терапии АБП при госпитальной пневмонии и пневмонии в учреждениях длительного ухода. При опросе у ≈ 50 % английских врачей были отмечены расхождения в выборе эмпирической терапии госпитальной пневмонии и ВП у иммунокомпрометированных пациентов [97]. Рациональная

терапия АБП при госпитальной пневмонии имеет решающее значение; согласно данным японских исследователей, при назначении АБП широкого спектра не улучшается прогноз заболевания; шансы выжить при назначении целевых АБП выше [98]. В Пакистане за 1 год исследований у 76,77 % пациентов с госпитальной пневмонией ($n = 155$) отмечена с широкая лекарственная устойчивость возбудителей [99]. Немецкими исследователями были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного исследования (NCT00210964) нового АБП группы цефалоспоринов. Применение цефтобипрола у пациентов с госпитальной пневмонией (исключая ВАП) показало большую эффективность по сравнению с комбинацией цефтазидим / линезолид [100].

Помимо терапии АБП, широко представлены работы по различным вариантам сопутствующей и патогенетической терапии. По результатам ретроспективного анализа ($n = 49$) британских ученых выявлено, что у 50 % больных, умерших от ВП ($n = 18$), проводилась комбинированная терапия иГКС и β_2 -агонистами длительного действия по поводу ХОБЛ, бронхоэктатической болезни и идиопатического легочного фиброза [101]. Голландскими исследователями была проведена оценка связи приверженности пациента лечению иГКС и частотой госпитализаций. При субоптимальной приверженности риск госпитализации повышается в 1,4 раза, тогда как при сравнении показателей частоты госпитализации пациентов, у которых использовались низкие дозы препаратов или отмечалась передозировка, статистически значимых различий не выявлено [102].

В работе Д.Поваляева продемонстрировано, что при добавлении низкомолекулярных гепаринов снижаются сроки терапии АБП ВП за счет нормализации микроциркуляции и улучшения биодоступности препаратов [103].

Коллективом авторов из Ханты-Мансийска представлено 2 работы по применению сурфактанта-БЛ у пациентов с вирусно-бактериальной ВП с верифицированным H1N1. Наиболее выраженный положительный терапевтический эффект отмечался у пациентов основной группы, получавших сурфактант-БЛ и тамифлю (больным контрольной группы сурфактанты не назначались, был назначен арбидол) [104, 105].

Коллективом авторов из Уфы было представлено 2 работы по применению у больных ВП нормально-го Ig человека. По сравнению с контрольной группой была устранена иммунологическая реактивность, улучшились клинические, лабораторные, рентгенологические показатели; сократились сроки пребывания в стационаре [106, 107]. По данным украинских исследователей, глутамил-цистеинил-глицин-динатрия при тяжелой ВП увеличивает содержание CD4 на $\approx 75\%$ $\%_{\text{исх}}$. [108].

Японскими исследователями при ретроспективном анализе было выявлено, что пациенты, которым назначалось энтеральное питание, в основном стра-

дают заболеваниями нервной системы (инсульт, болезнь Паркинсона и т. п.) [109].

L. Novelli et al. показана важность оценки оксигенации артериальной крови при ВП. При сопутствующих сердечно-сосудистых и неврологических заболеваниях показатели значимо снижаются, что, как правило, происходит при развитии острой почечной недостаточности и является предиктором летального исхода [110]. Напротив, в работе S. Peiman et al. показано, что парциальное давление углекислого газа в артериальной крови при поступлении имеет низкую прогностическую ценность по сравнению со шкалой CURB-65 [111].

Применению неинвазивной вентиляции легких при ВП посвящается все больше публикаций, где ее воздействие характеризуется в положительном аспекте. По данным C. Cillonez et al., применение как инвазивной, так и неинвазивной вентиляции является независимым предиктором летального исхода. Самая высокая — 30-дневная — летальность была отмечена у интубированных пациентов, меньше — при неинвазивной вентиляции, а наименьшая — у больных, не нуждающихся во вспомогательной вентиляции [112]. Японскими исследователями показано, что из 176 больных ВП, получавших неинвазивную вентиляцию легких, успешно завершили ее 97 человек [113]. В США применение неинвазивной вентиляции легких у пожилых (старше 65 лет) пациентов ($n = 717$) было отмечено снижением 90-дневной летальности; 30-дневная летальность не отличалась от показателей у интубированных [114]. Е.Вдовушкиной и соавт. продемонстрировано снижение летальности при успешной неинвазивной вентиляции легких у пациентов с H1N1 [115].

Также были представлены работы, посвященные анализу качества ведения пациентов с ВП. По результатам анализа 2 053 медицинских карт за 9 лет В.Я.Ивановым сделан вывод о снижении показателей среднего койко-дня с 15,6 до 14,5 и больничной летальности [116]. По данным D. Coutinho et al., среднее число койко-дней в португальском пульмонологическом центре составило 10 дней; при смене эмпирической терапии увеличивалась продолжительность госпитализации [117]. V. Baldo et al. отмечено, что лечение является значительной нагрузкой на систему здравоохранения, а максимальные затраты приходится на лечение детей и пожилых [118].

При анализе данных пациентов одного из стационаров штата Эссен (США) показано, что при внедрении федеральной программы улучшилось оказание помощи больным ВП. Необходимые диагностические мероприятия — анализ артериальной крови и время введения АБП после госпитализации выполняются в срок, пациенты распределялись согласно показаниям шкалы CRB-65, значительно снизилась смертность [119].

По результатам ретроспективного анализа британских ученых установлено, что качество выполняемых диагностических и лечебных процедур у пациентов с ВП ухудшается, если госпитализация осуществляется в нерабочие дни: выявлена недо-

оценка степени тяжести, снижение койко-дней, нерациональная антибактериальная терапия [120]. Другой группой авторов из Великобритании было проведено исследование всех неправильно закодированных диагнозов ВП. Из 620 случаев неправильно было закодировано 163. Были диагностированы неинфекционное обострение ХОБЛ, инфекции нижних дыхательных путей, сердечная недостаточность, госпитальная пневмония и т. п. Неправильная диагностика и кодирование диагнозов приводило к увеличению показателей койко-дня и затрат [121].

В 2 опубликованных работах А.А.Старченко и соавт. охарактеризованы критерии ненадлежащего ведения и терапии АБП у пациента с нозокомиальной пневмонией в системе общего медицинского страхования: отсутствие формулировки диагноза нозокомиальной пневмонии, оценки факторов риска, мониторинга по шкале CPIS, микробиологической диагностики, торакоцентеза, критериев тяжелого течения, мониторинга пациентов с ИВЛ [122, 123].

Заключение

Пневмония на сегодняшний день — это острая проблема пульмонологии, привлекающая внимание различных специалистов. В опубликованных работах обсуждаются практически все вопросы, касающиеся современного понимания проблемы: от этиологии и методов выделения возбудителя до устойчивости типичных и атипичных возбудителей к основным АБП; влияние возбудителя на исход ВП. Рассмотрены вопросы применения клинических шкал для оценки состояния пациентов и прогноза течения ВП, а также клинической оценки состояния больного ВП и инструментальной диагностики. Изучены прогностические факторы развития неблагоприятного исхода, лабораторные маркеры ВП. Представлен опыт терапии АБП при ВП, госпитальных пневмониях и ВАП. Представлены данные по сопутствующей, интенсивной терапии и анализу качества лечения.

Литература

1. Bilichenko T., Argunova A., Antonova O. et al. Pneumococcal pneumonia frequency in adult patients at three Russian Regions. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1057.
2. Menéndez R., Torres A., España P.P. et al. LATE-BREAKING ABSTRACT: Pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia (CAP) among hospitalized adults in Spain using a new urinary antigen detection (UAD) test. The CAPA study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1810.
3. Torres A., Bouza E., Pallarés R. et al. Clinical presentations and serotypes causing invasive pneumococcal disease in adults vaccinated with the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) in Spain. The ODIN study (2010–2013). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1050.
4. Blasi F., Aliberti S., Mantero M. et al. PICTURE: Clinical pattern and pneumococcal infections in patients with community-acquired pneumonia (CAP) admitted to emergency department. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2545.
5. Aoshima M., Ariyoshi K., Asoh N. The two years of prospective hospital based multicenter adult pneumonia surveillance in Japan; the final year report of APSG-Japan. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1054.
6. Yoshii Y., Shimizu K., Morozumi M. et al. Multiplex real-time polymerase chain reaction is useful in diagnosing pathogens causing community-acquired pneumonia including atypical bacteria and viruses. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4935.
7. Gabrilovich M., Quinter C., Bacheller C. et al. Utilization of target enriched multiplex PCR for detection of panton-valentine leukocidin in necrotizing pneumonia complicating influenza A. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2497.
8. Иванов В.В., Харитонов М.А., Журкин М.А. и др. Современное лечение инфекций нижних дыхательных путей. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 214.
9. Иванов В.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В. и др. Структура возбудителей вирусно-бактериальных внебольничных пневмоний у военнослужащих в современных условиях. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 215.
10. Montull B., Menendez R., Mendez R. et al. The impact of mixed etiology in community acquired pneumonia (CAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4649.
11. Berce V., Unuk S., Duh D. et al. Viral infections of the lower respiratory tract and the presence of pneumonia in preschool children. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 391.
12. Picot V., Messaoudi M., Telles J.N. et al. Preliminary results of the pilot pneumonia multicentric study in the GABRIEL network for etiological agents identification. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1052.
13. Скачкова М.А., Попкова Н.И., Корнеев В.Г. и др. Этиологические аспекты внебольничной пневмонии у детей. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 197–198.
14. Панина О.С., Черненко Ю.В., Архангельский С.М. и др. Важность мониторинга этиологической структуры внутриутробных пневмоний для подбора стартовой терапии. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 197.
15. Bisenova N., Yergaliev A. Monitoring of antimicrobial resistance respiratory strains of Streptococcus pneumoniae. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2555.
16. Hurtado E.J.S., Fernández M.J.G., Fernández D.G. et al. Relationship between bacterial sensitivity pattern and hospital antibiotic consumption, in patients with community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2575.
17. Rehman T., Somani V., McGeary C. et al. Microbiology and outcomes in patients with pneumonia in an English Hospital. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3642.
18. Spoorenberg S., Bos W.J., Heijligenberg R. et al. Microbial aetiology, outcomes, and costs of hospitalization for community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 203.
19. Armbruster K., Meyer C., Kemp M. et al. Clinical and bacterial characteristics in Danish adults with pleural empyema. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4931.
20. Braeken D., Franssen F., Schütte H. et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia and its relation

- with ICS use in patients with COPD – Results from the German competence network CAPNETZ. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2476.
21. Kurai D., Saraya T., Ishii H. et al. Respiratory viral infections in community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD: One year survey at a Japanese university hospital. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2563.
22. Shafiek H., Merino J., Fiorentino F. et al. LATE-BREAKING ABSTRACT: A novel method to detect infection in COPD exacerbations: the electronic nose. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2566.
23. Prina E., Ranzani O.T., Polverino E. et al. Pseudomonas, enterobacteriaceae ESBL positive and staphylococcus MRSA: When to suspect them in CAP? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2475.
24. Ghodousi A., Omrani M., Feizabadi M.M. Methicillin-resistant staphylococcus aureus: The most prevalent cause of ventilator associated pneumonia in Tehran hospitals. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2558.
25. Almomani B., Al-Gharaibeh R., Al-Mahasneh F. et al. Multidrug resistant acinetobacter baumannii in ventilator associated pneumonia: Prevalence and predictors of mortality. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2071.
26. Abreu S., Silveira I., Ferreira J.P. et al. Multidrug resistant acinetobacter baumannii pneumonia: Mortality analysis and comparison of intravenous versus aerosolized therapy. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4691.
27. Ruiz L.A., Castro S., Gómez A. et al. Community acquired legionella pneumophila pneumonia in elderly patients. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2474.
28. Herkt C., Marsico A., Bertrams W. et al. Differentially expressed miRNAs after Legionella pneumophila infection of human macrophages. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4943.
29. Lacerda C., Rolo R., Majar M. Pseudomonas aeruginosa pneumonia in the community. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2581.
30. Ferrer M., Rosa F., Fernandez L. et al. ICU acquired pneumonia due to pseudomonas aeruginosa with and without multidrug resistance. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2078.
31. Lie N., Heddema E., Linssen C. A new 'bird' in town; severe pneumonia as a new zoonotic disease transmitted by guinea pigs. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2522.
32. Lohr M., Prohl A., Ostermann C. et al. Parachlamydia acanthamoebae as a respiratory pathogen: Challenge dose titration in a bovine model. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2539.
33. Ullah S., Khan J.A., Khan A. et al. Assessing decision of inpatient or outpatient care in community acquired pneumonia patients: Results of APT care study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2481.
34. Duijkers R., Snijders D., Boersma W. Clinical judgment on top of CURB65-score in predicting 30 days clinical outcome in patients with community acquired pneumonia (CAP) admitted to the hospital. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4934.
35. Kostadinova V., Miteva D., Radkov Y. et al. In-hospital mortality risk assessment in patients with community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2477.
36. Шаймуратов Р.И. Практика применения шкал оценки состояния при внебольничной пневмонии: клинические исследования и реальность. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 211.
37. Miteva D., Kostadinova V., Radkov Y. et al. Comparison of the prognostic value of different severity scales in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2479.
38. Gündüz C., Tasbakan S., Sayiner A. et al. Comparison of health care associated pneumonia and community acquired pneumonia in Turkish Thoracic Society pneumonia database. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2524.
39. Carrabba M., Colombo A., Zarantonello M. et al. Drug-resistant pathogens prediction scores in CAP, HCAP and immunocompromised. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4687.
40. Sanz F., Fernandez-Fabrellas E., Briones M.L. et al. Physiological score SIPF (shock index and hypoxemia) is an accurate predictor of ICU admission in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4648.
41. Добрых В.А., Мун И.Е., Ю К.В. и др. Связь субъективных симптомов в дебюте острых инфекций нижних дыхательных путей (ОИН ДП) с дальнейшим течением заболевания. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 216.
42. Добрых В.А., Мун И.Е., Ю К.В. и др. Гендерные особенности течения односторонней внебольничной пневмонии (ОВП). В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 217.
43. Бачурина М.А. Значение ультразвукового исследования легочного инфильтрата для диагностики инфарктной пневмонии. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 208.
44. Mastuo T., Kitamura A., Nishimura N. et al. Use of a learning tool to enhance the ability of residents to diagnose pneumonia on chest radiographs. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4820.
45. Зайцева О.Д., Ефимова Е.Г., Саргина А.П. Возможности прогнозирования затяжного течения внебольничной пневмонии. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 193–194.
46. Makrodimitri S., Melaxroinidou M., Dimakou K. et al. Prognostic factors related with prolong length of stay in community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2516.
47. Шаймуратов Р.И. Факторы риска развития летального исхода от внебольничной пневмонии: анализ 160 летальных исходов. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 211–212.
48. Брокоская В.Л. Факторы риска неблагоприятного исхода внебольничных пневмоний, потребовавших госпитализации. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 194–195.
49. Aliberti S., Bellelli G., Belotti M. et al. Delirium symptoms during hospitalization predict long-term mortality in patients with severe pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4937.
50. Балацкая И.В., Мартыненко Т.И., Гребенюк А.А. и др. Фенотипы тяжелой пневмонии в реальной клинической практике. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 204.

51. Moisés J., Badia J.R., Ferrer M. et al. Acute respiratory distress syndrome in patients admitted for community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4894.
52. Хамитов Р.Ф., Григорьева И.В., Пальмова Л.Ю. и др. Амбулаторный этап ведения пациентов с внебольничными пневмониями с летальным исходом. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 198–199.
53. Завражнов С.П., Казаков А.И., Баландина Е.Д. Лечение внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях у больных, направляемых на консультацию к врачу-фтизиатру. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 196.
54. Eom J.S., Song W., Ryu D.H. et al. Factors contributing to severe pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2511.
55. Badawy M., Mohamed H., Ali H. Evaluation of risk factors of ventilator associated pneumonia on outcome of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2077.
56. Gurina L. Diagnostics of congenital pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3308.
57. Ильенкова Н.А., Прокопцева Н.Л., Чикунов В.В. и др. Определение диагностических маркеров в проведении дифференциальной диагностики пневмонии и бронхоолита у детей. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 207–208.
58. Postma D., Schuurman J., van Werkhoven C. et al. The neutrophil / lymphocyte ratio in predicting outcome for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2489.
59. Echevarria C., Hartley T., Nagarajan T. et al. 30 day mortality and eosinopenia in patients with pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2550.
60. Балацкая И.В., Мартыненко Т.И., Гребенюк А.А. и др. Особенности генерации тромбина у больных тяжелой пневмонией с пневмогенным сепсисом. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 203–204.
61. Савченко А.А., Дресвянкина Л.Б., Гринштейн Ю.И. и др. Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов крови и мокроты у больных внебольничной пневмонией средней тяжести. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 201.
62. Савченко А.А., Дресвянкина Л.Б., Гринштейн Ю.И. и др. Люминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных внебольничной пневмонией. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 202.
63. Мирхайдаров А.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Особенности свободнорадикальных процессов, возможности их коррекции при внебольничной пневмонии. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 209–210.
64. Bielosludtseva K., Pertseva T., Kireeva T. et al. Clinical and laboratory predictors of survival in patients with severe community-acquired pneumonia (CAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2521.
65. Bielosludtseva K., Pertseva T. Survival predictors of severe community-acquired pneumonia (CAP): Multivariate analysis of immunological and inflammatory parameters. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2529.
66. Titova E., Aune M.W., Fonn K. et al. Neutrophil CD 64 expression as a diagnostic marker of pneumonia in patients with acute COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 576.
67. Nishiyama A., Tachibana H., Arita M. et al. Serum procalcitonin is useful in differentiating between drug-induced pneumonitis and bacterial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3772.
68. Almirall J., De la Torre M., Palomera E. et al. Immunoglobulin levels and severity of community-acquired pneumonia (CAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4941.
69. Никитин Ю.Е., Никитин Е.Н., Шкляев А.Е. Роль пептидного гормона гепцидина у больных внебольничной пневмонией, осложненной анемией. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 192.
70. Affara N., Refaat A., Hussein T. et al. Diagnostic accuracy of inflammatory biomarkers in bronchoalveolar lavage from patients with ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2538.
71. Shtepa O., Pertseva T. Surfactant protein D (SPD) and C-reactive protein (CRP) levels in patients (pts) with community acquired pneumonia (CAP) during the treatment program. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3645.
72. Shtepa O., Pertseva T. The difference between surfactant protein D (SPD) and C-reactive protein (CRP) levels in patients (pts) with chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbations (AE COPD) and community acquired pneumonia (CAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3576.
73. James A., Stenberg-Hammar K., Reinius L. et al. Serum YKL-40 is elevated in children with pneumonia and RSV infection. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 395.
74. Holger M.R., Ute K., Tschernig T. et al. Neutralizing the complement component C5a protects against lung injury and extrapulmonary organ injury in pneumococcal pneumonia induced sepsis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1385.
75. José R., Williams A., Sulikowski M. et al. LSC 2014 abstract – Proteinase activated receptor-1 (PAR1) plays a key role in the early inflammatory response to streptococcus pneumoniae pulmonary infection. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 478.
76. Amaro R., Sellarés J., Riesco J.A. et al. LATE-BREAKING ABSTRACT: Smoking is associated with higher incidence of parapneumonic effusion in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 318.
77. Durmaz F., Coskun A.S., Havlucu Y. et al. Effect of smoking on prognosis and mortality in patients hospitalized due to community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2523.
78. Søgaard M., Madsen M., Løkke A. et al. Incidence and outcomes of hospitalized for COPD exacerbations with and without pneumonia, 2006–2012: A nationwide cohort study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2471.
79. Амирова Э.Ф., Фархутдинов У.Р., Киреева Г.М. Внебольничная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 200.

80. Dusemund F., Chronis J., Batty F. et al. The outcome of community-acquired pneumonia in patients with COPD, asthma and ILD – a case-control study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2470.
81. Marincu L., Bertici N., Mihaicuta S. et al. The prevalence of cardiac diseases in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2577.
82. Aliberti S., Morlacchi L.C., Giuliani F. et al. Plaque-related vs. plaque-unrelated cardio and cerebrovascular events (CCVE) in hospitalized patients with community-acquired pneumonia (CAP): Preliminary results from the FAILCAP study (ClinicalTrials: NCT01143155). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 485.
83. Одинцова Д.В., Малявин А.Г., Зайратьянц О.В. Пневмонии в танатогенезе у больных с инфарктом миокарда и инсультами. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 205.
84. Gouder C., Agius M., Gamoudi D. et al. Does previous warfarin treatment effect complications and outcome in hospitalised patients with community-acquired pneumonia? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2573.
85. Григорьев С.П., Красновский А.Л., Золкина И.В. и др. Влияние комплексной терапии с курсом ингаляций термоделикса на вариабельность сердечного ритма у пациентов с внебольничной пневмонией. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 193.
86. Costa J., Almeida J., Marques A. Impact of diabetes mellitus on inflammatory markers and severity scales in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2531.
87. Клестер Е.Б., Гервазиев Д.В., Проскурин С.Н. и др. Поражение легких у парентеральных наркоманов. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 195.
88. Marçõa R., Dias M., Coutinho D. et al. Prognostic factors of 30 day mortality in HIV infected patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 254.
89. Marçõa R., Coutinho D., Dias M. et al. Community-acquired pneumonia in HIV-infected patients: The relevance of CD4+ cell count. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4940.
90. Van de Garde E., Natsch S., Van der Linden P. Patterns of antibiotic prescribing for pneumonia at the outpatient to inpatient transition. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4683.
91. Van der Linden P., Natsch S., Van de Garde E. Comparative evaluation of timing of antibiotic intravenous-to-oral switch in pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4692.
92. Ito A., Ishida T., Tachibana H. et al. Beta lactam plus macrolide antibiotic combination therapy reduces the mortality of community-acquired pneumococcal pneumonia more than beta lactam antibiotics alone. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4696.
93. Kaplan A., Zhanel G., Calciu C. et al. Clinical cure rates in patients treated with azithromycin (AZ) for lower respiratory infections (LRTI) caused by AZ-susceptible (AZ-S) and AZ-resistant (AZ-R) organisms: Analysis of phase 3 clinical trials. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3817.
94. Герасимец Е.А. Сравнительная эффективность антибактериальной терапии внебольничной пневмонии тяжелой степени тяжести. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 199–200.
95. Coutinho D., Vaz D., Brito M. et al. Modification of empirical antibiotic therapy in community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2574.
96. Chirino A., Peyrani P., Wiemken T. et al. Shortening duration of antibiotic therapy according to clinical stability in patients with community-acquired pneumonia (CAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4642.
97. Brown K., Chalmers J. Clinicians demonstrate substantial uncertainty in antibiotic management of HCAP and CAP with immunosuppression- a survey study *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2527.
98. Umeki K., Komiya K., Mizukami E. et al. Can the broad-spectrum antibiotics improve the prognoses of high-risk nursing- and healthcare-associated pneumonia? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2478.
99. Shahzad T., Ahmed Khan J., Irfan M. Frequency of multidrug resistant pathogens in healthcare associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2526.
100. Welte T., Scheeren T.W.L., Rodriguez A. et al. Efficacy of ceftobiprole in intensive care unit (ICU) patients with hospital-acquired pneumonia (HAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4643.
101. Rehman T., Somani V., McGeary C. et al. Inhaled steroids in patients admitted to hospital with pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2554.
102. Koehorst-ter Huurne K., Movig K., VanderValk P. et al. Is therapy adherence to inhaled corticosteroids related to hospitalization, pneumonia or mortality in COPD? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2424.
103. Povalyaev D. The efficacy of adjuvant use low molecular weight heparins in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2503.
104. Савш П.А., Ушаков В.Ф., Фомин И.В. и др. Изменение систолической и диастолической функции сердца на фоне применения сурфактанта-БЛ у взрослых больных с вирусно-бактериальной пневмонией на севере. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 212–213.
105. Савш П.А., Ушаков В.Ф., Фомин И.В. и др. Применение сурфактанта-БЛ у взрослых больных с вирусно-бактериальной пневмонией на севере. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 213–214.
106. Мирхайдаров А.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Влияние иммуновенина на показатели иммунологической реактивности у больных внебольничной пневмонией. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 209.
107. Мирхайдаров А.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Эффективность иммуновенина в комплексном лечении больных внебольничной пневмонией. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Дизайнпресс; 2014: 210–211.
108. Bielosludtseva K., Kireeva T. Effectiveness of immune stimulatory therapy in patient with severe community-acquired pneumonia (CAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2552.
109. Nakao S., Tomioka H., Mamesaya N. et al. Clinical features of nursing and healthcare-associated pneumonia in

- patients who underwent tube feeding. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2570.
110. Novella L., Sanz F., Fernandez-Fabrellas E. et al. Arterial oxygen content could reflect acute organ damage in community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4647.
 111. Peiman S., Abtahi H., Yassin Z. Significance of first arterial carbon dioxide pressure in patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2578.
 112. Cilloniz C., Ferrer M., Polverino E. et al. Invasive mechanical ventilation in community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4932.
 113. Jinta T., Nishimura N., Ohde S. et al. Clinical application of non-invasive positive-pressure ventilation in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2961.
 114. Johnson C., Metersky M., Anzueto A. et al. Non-invasive mechanical ventilation and mortality in immunocompromised patients hospitalized with pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 239.
 115. Vdoushkina E., Chernogayeva G., Povalyaeva L. et al. Noninvasive ventilation support in treatment of pneumonia A (H1N1). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2962.
 116. Иванов В.Я. Внебольничная пневмония в структуре терапевтического отделения. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: *Дизайнпресс*; 2014: 215–216.
 117. Coutinho D., Oliveira M.J., Marçôa A.R. et al. Length of hospital stay in community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2513.
 118. Baldo V., Cocchio S., Saia M. Hospitalization for pneumonia in the Veneto Region (North-East Italy), 2004–2012. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1055.
 119. Wolf K., Bosing M., Misselwitz B. et al. Results of nationwide performance measurement programme for community-acquired pneumonia in German federal state Hessen in 2012. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1058.
 120. Harding L., Davies E., Sundar R. et al. Out of hours vs standard working hour care; a retrospective comparison of pneumonia care. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2549.
 121. Gildeh N., Errington T., Maxwell I. et al. The impact of miscoding of community -acquired pneumonia in a UK district general hospital. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 204.
 122. Старченко А.А., Тарасова О.В., Морозов С.Ю. и др. Критерии ненадлежащей антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в системе ОМС. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: *Дизайнпресс*; 2014: 205–206.
 123. Старченко А.А., Тарасова О.В., Морозов С.Ю. и др. Критерии ненадлежащего качества ведения больного с госпитальной пневмонией в системе ОМС. В кн.: Сборник трудов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: *Дизайнпресс*; 2014: 206–207.
 2. Menéndez R., Torres A., España P.P. et al. LATE-BREAKING ABSTRACT: Pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia (CAP) among hospitalized adults in Spain using a new urinary antigen detection (UAD) test. The CAPA study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1810.
 3. Torres A., Bouza E., Pallarés R. et al. Clinical presentations and serotypes causing invasive pneumococcal disease in adults vaccinated with the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) in Spain. The ODIN study (2010–2013). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1050.
 4. Blasi F., Aliberti S., Mantero M. et al. PICTURE: Clinical pattern and pneumococcal infections in patients with community-acquired pneumonia (CAP) admitted to emergency department. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2545.
 5. Aoshima M., Ariyoshi K., Asoh N. The two years of prospective hospital based multicenter adult pneumonia surveillance in Japan; the final year report of APSG-Japan. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1054.
 6. Yoshii Y., Shimizu K., Morozumi M. et al. Multiplex real-time polymerase chain reaction is useful in diagnosing pathogens causing community-acquired pneumonia including atypical bacteria and viruses. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4935.
 7. Gabrilovich M., Quinter C., Bacheller C. et al. Utilization of target enriched multiplex PCR for detection of panton-valentine leukocidin in necrotizing pneumonia complicating influenza A. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2497.
 8. Ivanov V.V., Kharitonov M.A., Zhurkin M.A. et al. Current treatment of lower respiratory tract infection. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpress*; 2014: 214 (in Russian).
 9. Ivanov V.V., Kharitonov M.A., Rudakov Yu.V. et al. Current spectrum of pathogens in viral and bacterial community-acquired pneumonia in military population. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpress*; 2014: 215 (in Russian).
 10. Montull B., Menendez R., Mendez R. et al. The impact of mixed etiology in community acquired pneumonia (CAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4649.
 11. Berce V., Unuk S., Duh D. et al. Viral infections of the lower respiratory tract and the presence of pneumonia in pre-school children. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 391.
 12. Picot V., Messaoudi M., Telles J.N. et al. Preliminary results of the pilot pneumonia multicentric study in the GABRIEL network for etiological agents identification. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1052.
 13. Skachkova M.A., Popkova N.I., Korneev V.G. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in children. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpress*; 2014: 197–198 (in Russian).
 14. Panina O.C., Chernenkov Yu.V., Arkhangel'skiy S.M. et al. An importance of etiology monitoring for a choice of starting therapy in prenatal pneumonia. V kn.: Sbornik trudov XXIV Natsional'nogo kongressa po boleznyam organov dykhaniya. Moscow: *Dizaynpress*; 2014: 197 (in Russian).
 15. Bisenova N., Yergalieva A. Monitoring of antimicrobial resistance respiratory strains of streptococcus pneumoniae. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2555.

Поступила 13.11.14
УДК 616.24-002(063)

References

1. Bilichenko T., Argunova A., Antonova O. et al. Pneumococcal pneumonia frequency in adult patients at three Russian Regions. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1057.

16. Hurtado E.J.S., Fernández M.J.G., Fernández D.G. et al. Relationship between bacterial sensitivity pattern and hospital antibiotic consumption, in patients with community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2575.
17. Rehman T., Somani V., McGeary C. et al. Microbiology and outcomes in patients with pneumonia in an English Hospital. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3642.
18. Spoorenberg S., Bos W.J., Heijligenberg R. et al. Microbial aetiology, outcomes, and costs of hospitalization for community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 203.
19. Armbruster K., Meyer C., Kemp M. et al. Clinical and bacterial characteristics in Danish adults with pleural empyema. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4931.
20. Braeken D., Franssen F., Schütte H. et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia and its relation with ICS use in patients with COPD – Results from the German competence network CAPNETZ. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2476.
21. Kurai D., Saraya T., Ishii H. et al. Respiratory viral infections in community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD: One year survey at a Japanese university hospital. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2563.
22. Shafiek H., Merino J., Fiorentino F. et al. LATE-BREAKING ABSTRACT: A novel method to detect infection in COPD exacerbations: the electronic nose. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2566.
23. Prina E., Ranzani O.T., Polverino E. et al. Pseudomonas, enterobacteriaceae ESBL positive and staphylococcus MRSA: When to suspect them in CAP? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2475.
24. Ghodousi A., Omrani M., Feizabadi M.M. Methicillin-resistant staphylococcus aureus: The most prevalent cause of ventilator associated pneumonia in Tehran hospitals. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2558.
25. Almomani B., Al-Gharaibeh R., Al-Mahasneh F. et al. Multidrug resistant acinetobacter baumannii in ventilator associated pneumonia: Prevalence and predictors of mortality. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2071.
26. Abreu S., Silveira I., Ferreira J.P. et al. Multidrug resistant acinetobacter baumannii pneumonia: Mortality analysis and comparison of intravenous versus aerosolized therapy. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4691.
27. Ruiz L.A., Castro S., Gómez A. et al. Community acquired legionella pneumophila pneumonia in elderly patients. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2474.
28. Herkt C., Marsico A., Bertrams W. et al. Differentially expressed miRNAs after Legionella pneumophila infection of human macrophages. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4943.
29. Lacerda C., Rolo R., Majar M. Pseudomonas aeruginosa pneumonia in the community. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2581.
30. Ferrer M., Rosa F., Fernandez L. et al. ICU acquired pneumonia due to pseudomonas aeruginosa with and without multidrug resistance. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2078.
31. Lie N., Heddema E., Linssen C. A new 'bird' in town; severe pneumonia as a new zoonotic disease transmitted by guinea pigs. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2522.
32. Lohr M., Prohl A., Ostermann C. et al. Parachlamydia acanthamoebae as a respiratory pathogen: Challenge dose titration in a bovine model. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2539.
33. Ullah S., Khan J.A., Khan A. et al. Assessing decision of inpatient or outpatient care in community acquired pneumonia patients: Results of APT care study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2481.
34. Duijkers R., Snijders D., Boersma W. Clinical judgment on top of CURB65-score in predicting 30 days clinical outcome in patients with community acquired pneumonia (CAP) admitted to the hospital. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4934.
35. Kostadinova V., Miteva D., Radkov Y. et al. In-hospital mortality risk assessment in patients with community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2477.
36. Shaymuratov R.I. Use of prognostic scales in community-acquired pneumonia: clinical trials and real-life practice. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: Dizaynpress; 2014: 211 (in Russian).
37. Miteva D., Kostadinova V., Radkov Y. et al. Comparison of the prognostic value of different severity scales in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2479.
38. Gündüz C., Tasbakan S., Sayiner A. et al. Comparison of health care associated pneumonia and community acquired pneumonia in Turkish Thoracic Society pneumonia database. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2524.
39. Carrabba M., Colombo A., Zarantonello M. et al. Drug-resistant pathogens prediction scores in CAP, HCAP and immunocompromised. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4687.
40. Sanz F., Fernandez-Fabrellas E., Briones M.L. et al. Physiological score SIPF (shock index and hypoxemia) is an accurate predictor of ICU admission in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4648.
41. Dobrykh V.A., Mun I.E., Yu K.V. et al. A relation of symptoms at the onset of acute lower respiratory infections to the further course of the disease. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: Dizaynpress; 2014: 216 (in Russian).
42. Dobrykh V.A., Mun I.E., Yu K.V. et al. Gender difference in the course of unilateral community-acquired pneumonia. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: Dizaynpress; 2014: 217 (in Russian).
43. Bachurina M.A. An ultrasound examination of pulmonary infiltrate in the diagnosis of pulmonary embolism. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: Dizaynpress; 2014: 208 (in Russian).
44. Mastuo T., Kitamura A., Nishimura N. et al. Use of a learning tool to enhance the ability of residents to diagnose pneumonia on chest radiographs. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4820.
45. Zaytseva O.D., Efimova E.G., Sargina A.P. Predicting slowly-resolving course of community-acquired pneumonia. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: Dizaynpress; 2014: 193–194 (in Russian).
46. Makrodimitri S., Melaxroinidou M., Dimakou K. et al. Prognostic factors related with prolong length of stay in community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2516.
47. Shaymuratov R.I. Risk factors of death in community-acquired pneumonia: an analysis of 160 cases. In: The 24th

- Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 211–212 (in Russian).
48. Brokovskaya V.L. Risk factors of poor outcome in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 194–195 (in Russian).
49. Aliberti S., Bellelli G., Belotti M. et al. Delirium symptoms during hospitalization predict long-term mortality in patients with severe pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4937.
50. Balatskaya I.V., Martynenko T.I., Grebenyuk A.A. et al. Severe pneumonia phenotypes in real clinical practice. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 204 (in Russian).
51. Moisés J., Badia J.R., Ferrer M. et al. Acute respiratory distress syndrome in patients admitted for community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4894.
52. Khamitov R.F., Grigor'eva I.V., Pal'mova L.Yu. et al. Outpatient management of community-acquired pneumonia with lethal outcome. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 198–199 (in Russian).
53. Zavrazhnov S.P., Kazakov A.I., Balandina E.D. Outpatient treatment of patients with community-acquired pneumonia referred to a TB specialist. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 196 (in Russian).
54. Eom J.S., Song W., Ryu D.H. et al. Factors contributing to severe pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2511.
55. Badawy M., Mohamed H., Ali H. Evaluation of risk factors of ventilator associated pneumonia on outcome of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2077.
56. Gurina L. Diagnostics of congenital pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3308.
57. Il'enkova N.A., Prokoptseva N.L., Chikunov V.V. et al. Diagnostic markers for differentiation between pneumonia and bronchiolitis in children. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 207–208 (in Russian).
58. Postma D., Schuurman J., van Werkhoven C. et al. The neutrophil/lymphocyte ratio in predicting outcome for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2489.
59. Echevarria C., Hartley T., Nagarajan T. et al. 30 day mortality and eosinopenia in patients with pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2550.
60. Balatskaya I.V., Martynenko T.I., Grebenyuk A.A. et al. Thrombin generation in patients with severe pneumonia and sepsis. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 203–204 (in Russian).
61. Savchenko A.A., Dresvyankina L.B., Grinshteyn Yu.I. et al. Chemiluminescent activity of neutrophil granulocytes in sputum and blood of patients with community-acquired non-severe pneumonia. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 201 (in Russian).
62. Savchenko A.A., Dresvyankina L.B., Grinshteyn Yu.I. et al. Luminescent activity of neutrophil granulocytes in patients with community-acquired pneumonia. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 202 (in Russian).
63. Mirkhaydarov A.M., Farkhutdinov U.R., Farkhutdinov R.R. Free radical-related mechanisms and their correction in community-acquired pneumonia. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 209–210 (in Russian).
64. Bielosludtseva K., Pertseva T., Kireeva T. et al. Clinical and laboratory predictors of survival in patients with severe community-acquired pneumonia (CAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2521.
65. Bielosludtseva K., Pertseva T. Survival predictors of severe community-acquired pneumonia (CAP): Multivariate analysis of immunological and inflammatory parameters. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2529.
66. Titova E., Aune M.W., Fonn K. et al. Neutrophil CD 64 expression as a diagnostic marker of pneumonia in patients with acute COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 576.
67. Nishiyama A., Tachibana H., Arita M. et al. Serum procalcitonin is useful in differentiating between drug-induced pneumonitis and bacterial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3772.
68. Almirall J., De la Torre M., Palomera E. et al. Immunoglobulin levels and severity of community-acquired pneumonia (CAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4941.
69. Nikitin Yu.E., Nikitin E.N., Shklyayev A.E. A role of the peptide hormone hepcidin in patients with community-acquired pneumonia complicated by anaemia. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 192 (in Russian).
70. Affara N., Refaat A., Hussein T. et al. Diagnostic accuracy of inflammatory biomarkers in bronchoalveolar lavage from patients with ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2538.
71. Shtepa O., Pertseva T. Surfactant protein D (SPD) and C-reactive protein (CRP) levels in patients (pts) with community acquired pneumonia (CAP) during the treatment program. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3645.
72. Shtepa O., Pertseva T. The difference between surfactant protein D (SPD) and C-reactive protein (CRP) levels in patients (pts) with chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbations (AE COPD) and community acquired pneumonia (CAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3576.
73. James A., Stenberg-Hammar K., Reinius L. et al. Serum YKL-40 is elevated in children with pneumonia and RSV infection. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 395.
74. Holger M.R., Ute K., Tschernig T. et al. Neutralizing the complement component C5a protects against lung injury and extrapulmonary organ injury in pneumococcal pneumonia induced sepsis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1385.
75. José R., Williams A., Sulikowski M. et al. LSC 2014 abstract – Proteinase activated receptor-1 (PAR1) plays a key role in the early inflammatory response to streptococcus pneumoniae pulmonary infection. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 478.
76. Amaro R., Sellarés J., Riesco J.A. et al. LATE-BREAKING ABSTRACT: Smoking is associated with higher incidence of parapneumonic effusion in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 318.

77. Durmaz F., Coskun A.S., Havlucu Y. et al. Effect of smoking on prognosis and mortality in patients hospitalized due to community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2523.
78. Søgaard M., Madsen M., Løkke A. et al. Incidence and outcomes of hospitalized for COPD exacerbations with and without pneumonia, 2006–2012: A nationwide cohort study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2471.
79. Amirova E.F., Farkhutdinov U.R., Kireeva G.M. Community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 200 (in Russian).
80. Dusemund F., Chronis J., Baty F. et al. The outcome of community-acquired pneumonia in patients with COPD, asthma and ILD – a case-control study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2470.
81. Marincu L., Bertici N., Mihaicuta S. et al. The prevalence of cardiac diseases in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2577.
82. Aliberti S., Morlacchi L.C., Giuliani F. et al. Plaque-related vs. plaque-unrelated cardio and cerebrovascular events (CCVE) in hospitalized patients with community-acquired pneumonia (CAP): Preliminary results from the FAILCAP study (ClinicalTrials: NCT01143155). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 485.
83. Odintsova D.V., Malyavin A.G., Zayrat'yants O.V. Pneumonia in tanatogenesis of patients with myocardial infarction and stroke. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 205 (in Russian).
84. Gouder C., Agius M., Gamoudi D. et al. Does previous warfarin treatment effect complications and outcome in hospitalised patients with community-acquired pneumonia? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2573.
85. Grigor'ev S.P., Krasnovskiy A.L., Zolkina I.V. et al. An influence of inhaled thermoheliox on heart rate variability in patients with community-acquired pneumonia In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 193 (in Russian).
86. Costa J., Almeida J., Marques A. Impact of diabetes mellitus on inflammatory markers and severity scales in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2531.
87. Klester E.B., Gervaziev D.V., Proskurin S.N. et al. Lung injury in parenteral drug abusers. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 195 (in Russian).
88. Marçôa R., Dias M., Coutinho D. et al. Prognostic factors of 30 day mortality in HIV infected patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 254.
89. Marçôa R., Coutinho D., Dias M. et al. Community-acquired pneumonia in HIV-infected patients: The relevance of CD4⁺ cell count. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4940.
90. Van de Garde E., Natsch S., Van der Linden P. Patterns of antibiotic prescribing for pneumonia at the outpatient to inpatient transition. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4683.
91. Van der Linden P., Natsch S., Van de Garde E. Comparative evaluation of timing of antibiotic intravenous-to-oral switch in pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4692.
92. Ito A., Ishida T., Tachibana H. et al. Beta lactam plus macrolide antibiotic combination therapy reduces the mortality of community-acquired pneumococcal pneumonia more than beta lactam antibiotics alone. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4696.
93. Kaplan A., Zhanel G., Calciu C. et al. Clinical cure rates in patients treated with azithromycin (AZ) for lower respiratory infections (LRTI) caused by AZ-susceptible (AZ-S) and AZ-resistant (AZ-R) organisms: Analysis of phase 3 clinical trials. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 3817.
94. Gerasimets E.A. Comparative efficacy of antibacterial treatment of severe community-acquired pneumonia. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 199–200 (in Russian).
95. Coutinho D., Vaz D., Brito M. et al. Modification of empirical antibiotic therapy in community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2574.
96. Chirino A., Peyrani P., Wiemken T. et al. Shortening duration of antibiotic therapy according to clinical stability in patients with community-acquired pneumonia (CAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4642.
97. Brown K., Chalmers J. Clinicians demonstrate substantial uncertainty in antibiotic management of HCAP and CAP with immunosuppression- a survey study *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2527.
98. Umeki K., Komiya K., Mizukami E. et al. Can the broad-spectrum antibiotics improve the prognoses of high-risk nursing- and healthcare-associated pneumonia? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2478.
99. Shahzad T., Ahmed Khan J., Irfan M. Frequency of multidrug resistant pathogens in healthcare associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2526.
100. Welte T., Scheeren T.W.L., Rodriguez A. et al. Efficacy of ceftobiprole in intensive care unit (ICU) patients with hospital-acquired pneumonia (HAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4643.
101. Rehman T., Somani V., McGeary C. et al. Inhaled steroids in patients admitted to hospital with pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2554.
102. Koehorst-ter Huurne K., Movig K., VanderValk P. et al. Is therapy adherence to inhaled corticosteroids related to hospitalization, pneumonia or mortality in COPD? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2424.
103. Povalyaev D. The efficacy of adjuvant use low molecular weight heparins in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2503.
104. Savsh P.A., Ushakov V.F., Fomin I.V. et al. Systolic and diastolic cardiac function under the surfactant BL therapy of adult patients with viral and bacterial pneumonia at the North. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 212–213 (in Russian).
105. Savsh P.A., Ushakov V.F., Fomin I.V. et al. Use of surfactant BL in adult patients with viral and bacterial pneumonia at the North. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 213–214 (in Russian).
106. Mirkhaydarov A.M., Farkhutdinov U.R., Farkhutdinov R.R. An influence of Immunovenin on immunologic reactivity in patients with community-acquired pneumonia. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 209 (in Russian).
107. Mirkhaydarov A.M., Farkhutdinov U.R., Farkhutdinov R.R. Efficacy of Immunovenin in patients with community-acquired pneumonia. In: The 24th Russian Congress on

- respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 210–211 (in Russian).
108. Bielosludtseva K., Kireeva T. Effectiveness of immune stimulatory therapy in patient with severe community-acquired pneumonia (CAP). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2552.
109. Nakao S., Tomioka H., Mamesaya N. et al. Clinical features of nursing and healthcare-associated pneumonia in patients who underwent tube feeding. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2570.
110. Novella L., Sanz F., Fernandez-Fabrellas E. et al. Arterial oxygen content could reflect acute organ damage in community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4647.
111. Peiman S., Abtahi H., Yassin Z. Significance of first arterial carbon dioxide pressure in patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2578.
112. Cilloniz C., Ferrer M., Polverino E. et al. Invasive mechanical ventilation in community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 4932.
113. Jinta T., Nishimura N., Ohde S. et al. Clinical application of non-invasive positive-pressure ventilation in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2961.
114. Johnson C., Metersky M., Anzueto A. et al. Non-invasive mechanical ventilation and mortality in immunocompromised patients hospitalized with pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 239.
115. Vdoushkina E., Chernogayeva G., Povalyaeva L. et al. Noninvasive ventilation support in treatment of pneumonia A (H1N1). *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2962.
116. Ivanov V.Ya. Community-acquired pneumonia in a therapeutic department of a hospital. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 215–216 (in Russian).
117. Coutinho D., Oliveira M.J., Marçôa A.R. et al. Length of hospital stay in community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2513.
118. Baldo V., Cocchio S., Saia M. Hospitalization for pneumonia in the Veneto Region (North-East Italy), 2004–2012. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1055.
119. Wolf K., Bosing M., Misselwitz B. et al. Results of nationwide performance measurement programme for community-acquired pneumonia in German federal state Hessen in 2012. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 1058.
120. Harding L., Davies E., Sundar R. et al. Out of hours vs standard working hour care; a retrospective comparison of pneumonia care. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 2549.
121. Gildeh N., Errington T., Maxwell I. et al. The impact of miscoding of community -acquired pneumonia in a UK district general hospital. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 204.
122. Starchenko A.A., Tarasova O.V., Morozov S.Yu. et al. Criteria of inappropriate antibacterial therapy of nosocomial pneumonia at a governmental insurance system. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 205–206 (in Russian).
123. Starchenko A.A., Tarasova O.V., Morozov S.Yu. et al. Criteria of inappropriate antibacterial therapy of hospital-acquired pneumonia at a governmental insurance system. In: The 24th Russian Congress on respiratory disease. Collected scientific papers. Moscow: *Dizaynpres*; 2014: 206–207 (in Russian).

Поступила 13.11.14
UDC 616.24-002(063)

Информация об авторе

Шаймуратов Рустем Ильдарович – аспирант кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (917) 900-55-10; e-mail: russtem@gmail.com

Author information

Shaymuratov Rustem Il'darovich, PhD student at Department of Phthisiology and Pulmonology, State Institution Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917) 900-55-10; e-mail: russtem@gmail.com



Спирива® Респимат®

БУДЬ НА ШАГ
ВПЕРЕДИ АСТМЫ!



* Тиотропий Респимат® рекомендован для поддерживающей терапии у взрослых пациентов с бронхиальной астмой в дополнение к терапии, включающей ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)¹ или ИГКС/β₂-агонисты длительного действия^{1,2}



1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Ненашева Н.М. и др. от лица Российского респираторного общества. Согласованные рекомендации по применению антихолинэргического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы // Практическая пульмонология. 2015. №1. С. 58–63.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2015 // www.ginasthma.com.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата **Спирива® Респимат®**
Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. **Регистрационный номер:** ЛП-000890. **Торговое название:** Спирива Респимат. **Международное название:** тиотропия бромид.
Лекарственная форма: раствор для ингаляций. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит тиотропий - 2,5 мкг (тиотропия бромид моногидрат – 3,1235 мкг). **Фармакотерапевтическая группа:** М-холиноблокатор. **Показания:** - для поддерживающего лечения пациентов с ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких; поддерживающей терапии при сохраняющейся одышке; улучшения качества жизни, нарушенного вследствие ХОБЛ, и снижения частоты обострений; - в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с бронхиальной астмой, с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема, по крайней мере, ингаляционных глюкокортикостероидов; для уменьшения симптомов бронхиальной астмы, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений. **Противопоказания:** препарат противопоказан больным, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к атропину или его производным, например, ипратропию бромиду, окситропию бромиду или к любому компоненту этих препаратов. Препарат не рекомендуется к применению у детей до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности). Препарат не должен применяться у беременных или кормящих грудью женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода и ребенка. **С осторожностью:** закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляционные дозы (по 2,5 мкг) спрея из ингалятора Респимат один раз в день, в одно и то же время дня. **Побочное действие:** часто (1–10%): незначительная преходящая сухость слизистой оболочки глотки. Нечасто (0,1–1%): головокружение; мерцательная аритмия; тахикардия (включая суправентрикулярную тахикардию), ощущение сердцебиения; кашель, носовое кровотечение, фарингит, дисфония; запор, кандидоз полости рта, дисфагия; сыпь, зуд; дизурия, задержка мочи (чаще у мужчин с наличием предрасполагающих факторов). С полным списком побочных действий можно ознакомиться в полной инструкции по применению. **Срок годности:** 3 года.



Российское респираторное общество

**РОССИЙСКОЕ
РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО –
МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ,
ОБЪЕДИНЯЮЩАЯ ВРАЧЕЙ, РАБОТАЮЩИХ
В ОБЛАСТИ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ:

- » образование врачей
- » развитие научных идей
- » поддержка молодых ученых
- » международная интеграция

Общество ежегодно проводит национальные конгрессы по болезням органов дыхания, конкурсы молодых ученых, выставки, региональные конференции, школы для врачей, издает монографии, руководства и клинические рекомендации.

105077, г. Москва, ул. 11 Парковая, д. 32, корп. 4.
Тел./факс: (495) 465-52-64, 396-06-52