



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 посвящен актуальным вопросам терапии пневмонии и других воспалительных заболеваний респираторного тракта.

В передовой статье *А.А.Бобылева и соавт.* "Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста" на основании данных современных исследований рассмотрены особенности диагностики и лечения пневмонии, связанные с воздействием факторов риска, характерных для лиц старшего возраста. Особое внимание уделено особенностям течения пневмонии при сопутствующей хронической сердечной недостаточности, распространенность которой в пожилом и старческом возрасте достаточно высока. При сочетании этих заболеваний для своевременного назначения адекватной терапии большое значение придается молекулярно-генетической этиологической диагностике, включающей исследование уровня С-реактивного белка и прокальцитонина крови, а также проведение мультиспиральной компьютерной томографии.

В данном номере опубликованы Рекомендации Европейского респираторного общества "Оценка физической активности у больных хронической обструктивной болезнью легких", представляющие интерес не только для клиницистов, но и для научных работников, поскольку в них указаны направления будущих исследований.

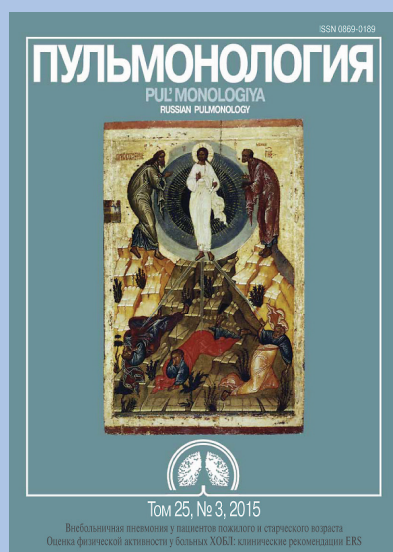
В работе *Е.В.Ивановой и соавт.* "Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста России по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг." проведен анализ официальной статистической информации Министерства здравоохранения России. Представлены важные данные о региональной и этиологической структуре заболеваемости и смертности по причине болезней органов дыхания. Отмечено, что в структуре общей и первичной заболеваемости, несмотря на постепенное снижение уровня смертности, за болезнями органов дыхания сохраняется одна из лидирующих позиций.

Внебольничная пневмония — одна из основных причин смерти в развитых странах, в т. ч. в России. Уровень смертности от данного заболевания значительно снижается при повышении качества медицинской помощи. В работе *Е.В.Болотовой и соавт.* "Анализ дефектов оказания лечебно-диагностической помощи больным, умершим от внебольничной пневмонии в Краснодарском крае за 2014 г." продемонстрированы динамика показателей смертности от пневмонии в период 2010–2014 гг., а также наиболее частые ошибки при оказании медицинской помощи. Показано, что во всех случаях со смертельным исходом при амбулаторном ведении больных недооценивались такие факторы, как степень тяжести пневмонии, показатели функции внешнего дыхания; часто при оказании помощи не соблюдались современные стандарты лечения. При стационарном лечении у пациентов с тяжелым течением заболевания в редких случаях проводилась оценка сатурации крови кислородом, чем был обусловлен их несвоевременный перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В обзоре *А.В.Будневского и соавт.* "Лечение и профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких с включением эрдостеина" продемонстрирована эффективность комплексного подхода при лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Представлены сведения о механизмах терапевтического действия эрдостеина и показатели его эффективности по сравнению с другими муколитическими препаратами. Отмечено, что наряду с подбором противовоспалительной и антибактериальной терапии, а также бронхорасширяющих препаратов важен оптимальный выбор муколитического препарата.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Преображение. 1480-е годы.
Новгородский государственный
объединенный музей-заповедник

**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.,
Овчаренко С.И., 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

Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н.
Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста ... 261

Клинические рекомендации

Оценка физической активности у больных хронической обструктивной
болезнью легких: рекомендации Европейского респираторного общества ... 277

Оригинальные исследования

Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г.
Заболеваемость и смертность трудоспособного населения России
по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг. 291

Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А.
Анализ дефектов оказания лечебно-диагностической помощи больным,
умершим от внебольничной пневмонии в Краснодарском крае за 2014 г. 298

**Чучалин А.Г., Онищенко Г.Г., Колосов В.П., Курганова О.П., Тезиков Н.Л.,
Манаков Л.Г., Гулевич М.П., Троценко О.Е., Перепелица А.А.,
Перельман Ю.М., Павлова И.И., Бурдинская Е.Н., Липская Н.А.**
Реализация противоэпидемических мероприятий по профилактике
пнеumoкокковых инфекций в зонах паводкового наводнения в Приамурье ... 303

Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В.
Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных хронической
обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца 312

**Гайгольник Т.В., Демко И.В., Бочанова Е.Н., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю.,
Соловьева И.А.**
Фармакоэкономическая оценка терапии обострения хронической
обструктивной болезни легких в крупном стационаре Красноярска 320

Белоглазов В.А., Попенко Ю.О., Гордиенко А.И.
Эффективность применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4
в комплексной терапии больных с перекрестным синдромом бронхиальная
астма / хроническая обструктивная болезнь легких (overlap-синдром) 327

Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В.
Значение остеопонтина в формировании диастолической дисфункции
правого желудочка у больных атопической бронхиальной астмой 333

**Вершинина М.В., Гринберг Л.М., Нечаева Г.И., Филатова А.С., Неретин А.В.,
Хоменя А.А., Говорова С.Е.**
Первичный спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной
ткани: клиничко-морфологические параллели 340

Демура С.А., Коган Е.А., Пауков В.С.
Патологическая репарация в зонах ниш стволовых клеток
респираторных отделов легкого при идиопатическом легочном фиброзе 350

Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Букреева Е.Б., Кремис И.С.
Особенности слизистой оболочки бронхов у курильщиков с хронической
обструктивной болезнью легких 357

Каменева М.Ю., Тишков А.В., Трофимов В.И.
Нерешенные вопросы диагностики рестриктивного типа
вентиляционных нарушений 363

Обзоры

Визель А.А., Визель И.Ю.
От качественной спирометрии к оптимальной бронхолитической
терапии (аналитический обзор) 368

Будневский А.В., Перцев А.В., Овсянников Е.С.
Лечение и профилактика обострений хронической обструктивной
болезни легких с включением эрдостеина 373

Заметки из практики

Бондарев О.И., Разумов В.В., Ханин А.Л.
Остеопластическая пульмопатия как эпителиально-мезенхимальная
трансформация и пневмокониоз (аналитический обзор
и собственное наблюдение) 378

Некролог

Памяти Владислава Васильевича Косарева 384

Новости ERS

Contents

Editorial

Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Kozlov R.S., Dekhnich N.N.
Community-acquired pneumonia in elderly and very elderly patients261

Clinical guidelines

Evaluation of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recommendations of European Respiratory Society277

Original studies

Ivanova E.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G.
Morbidity and mortality from respiratory diseases in employable population of Russia in 2010–2012291

Bolotova E.V., Shul'zhenko L.V., Porkhanov V.A.
Analysis of medical care pitfalls in patients died of community-acquired pneumonia in Krasnodarskiy Krai in 2014298

Chuchalin A.G., Onishchenko G.G., Kolosov V.P., Kurganova O.P., Tezikov N.L., Manakov L.G., Gulevich M.P., Trotsenko O.E., Perepelitsa A.A., Perel'man Yu.M., Pavlova I.I., Burdinskaya E.N., Lipskaya N.A.
Anti-epidemic activities to prevent pneumococcal infections in flooded areas of the Amur region303

Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V.
Economic efficacy of vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease312

Gaygol'nik T.V., Demko I.V., Bochanova E.N., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A.
Pharmacoeconomic analysis of therapy of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a large Krasnoyarsk hospital320

Beloglazov V.A., Popenko Yu.O., Gordienko A.I.
Efficacy of a selective phosphodiesterase-4 inhibitor in patients with asthma–COPD overlap syndrome327

Solov'eva I.A., Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V.
A role of the osteopontin for development of right heart diastolic dysfunction in patients with atopic bronchial asthma333

Vershina M.V., Grinberg L.M., Nechaeva G.I., Filatova A.S., Neretin A.V., Khomenya A.A., Govorova S.E.
Primary spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia: clinical and morphological parallels340

Demura S.A., Kogan E.A., Paukov V.S.
Pathologic reparation of the stem cell niche zones of respiratory acini in idiopathic pulmonary fibrosis350

Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I., Bukreeva E.B., Kremis I.A.
Changes in bronchial mucosa in smokers with chronic obstructive pulmonary disease357

Kameneva M.Yu., Tishkov A.V., Trofimov V.I.
Unresolved issues of diagnosis of restrictive ventilation disorders363

Reviews

Vizel' A.A., Vizel' I.Yu.
From high-quality spirometry to optimal bronchodilator therapy (analytical review)368

Budnevskiy A.V., Pertsev A.V., Ovsyannikov E.S.
Treatment and prevention of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with erdosteine373

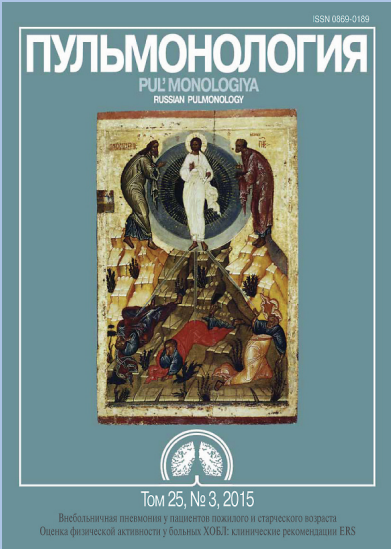
Practical notes

Bondarev O.I., Razumov V.V., Khanin A.L.
Osteoplastic pneumopathy as epithelial-mesenchymal transformation and pneumoconiosis (analytical review and own observations)378

Obituary

Memories of Vladislav V. Kosarev384

ERS news



Transfiguration. 1480 s.
Novgorod State Joint Open-Air Museum

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,
S.I.Ovcharenko, 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 (Blagoveshchenck)
K.A.Masuev (Makhachkala),
Yu.M.Perel'man (Blagoveshchensk)
L.D.Sidorova (Novosibirsk)
S.A.Simbirtsev (Saint-Petersburg)
G.I.Sukhanova (Vladivostok)
G.V.Trubnikov (Barnaul)
Ya.N.Shoykhet (Barnaul)
R.Dierkesmann (Germany)
G.Massard (France)
C.Voisin (France)

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

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

Адрес редакции:

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

телефон / факс: (495) 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

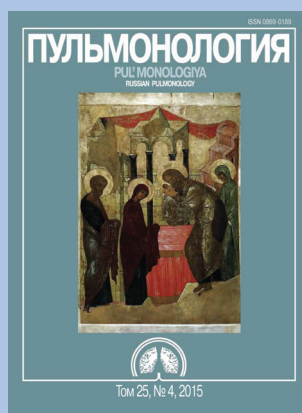
tel / fax: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

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

Certificate N75, received Sep. 14, 1990

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:

Международные клинические рекомендации по диагностике и лечению
облитерирующего бронхолитита

*Международное общество по трансплантации легких и сердца,
Американское торакальное общество, Европейское респираторное общество*

Тяжелый облитерирующий бронхооблитерит, ассоциированный
с синдромом Стивенса—Джонсона

Ашерова И.К., Попов С.Д., Мяжкова М.А. и др.

Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста

А.А.Бобылев¹, С.А.Рачина², С.Н.Авдеев³, Р.С.Козлов¹, Н.Н.Дехнич¹

1 – ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28;

2 – Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии: 214019, Смоленск, ул. Кирова, 46а;

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

Резюме

Внебольничная пневмония (ВП) — одно из наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний в развитых странах. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является независимым фактором риска неблагоприятного течения и прогноза при ВП. Необходимость более широкого использования в рутинной практике мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и определения сывороточных биомаркеров воспаления обусловлена объективными трудностями клинической, рентгенологической, лабораторной и микробиологической диагностики ВП у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН. Системная антибактериальная терапия у данной категории больных проводится в соответствии с общепринятыми стандартами. Однако рассматриваемая популяция пациентов является гетерогенной, поэтому при разработке персонализированного подхода к терапии должны учитываться различные факторы риска.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, инфекции нижних дыхательных путей, хроническая сердечная недостаточность, антибактериальная терапия, пациенты пожилого и старческого возраста.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-261-276

Community-acquired pneumonia in elderly and very elderly patients

A.A.Bobylev¹, S.A.Rachina², S.N.Avdeev³, R.S.Kozlov¹, N.N.Dekhnich¹

1 – State Institution "Smolensk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russia;

2 – Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy: 46a, Kirova str., Smolensk, 214019, Russia;

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

Summary

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most common infectious diseases in developed countries. Chronic heart failure (CHF) is an independent risk factor for unfavorable course and poor outcome of CAP. Objective difficulties of CAP diagnosis in elderly and very elderly patients with CHF require more active implementation of chest multi-slice spiral computed tomography and serum inflammatory biomarkers measurement in routine clinical practice. Systemic antibacterial therapy in these patients should be prescribed according to generally accepted recommendations. However, therapeutic approach should consider various risk factors and be more personalized in this heterogeneous population.

Key words: community-acquired pneumonia, lower respiratory tract infections, chronic heart failure, antibiotic therapy, elderly and very elderly patients.

Эпидемиология и прогноз

Внебольничная пневмония (ВП) широко распространена в развитых странах и относится к числу наиболее часто встречающихся инфекционных заболеваний, составляя $\geq 1\%$ всех случаев госпитализации [1]. Согласно результатам ряда зарубежных исследований, заболеваемость ВП в зависимости от возраста варьирует от 1 до 44‰ в разных странах и наиболее высока у лиц старших возрастных групп [2, 3].

Среднегодовая заболеваемость ВП в России в последние годы составляет 14–15‰. Согласно официальным статистическим данным Минздравсоцразвития России (2010) зарегистрировано 414,3 случая данного заболевания на 100 тыс. взрослого населения. Ежегодно отмечается постепенное, но неуклонное повышение этого показателя. Так, в 2010 г. было

выявлено 480 тыс. случаев ВП, тогда как в 1999 г. — 440 тыс. [3].

Основными факторами, определяющими риск развития и прогноз при ВП, являются пожилой возраст, статус курения, прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, атипичные нейрорептики, ингибиторы протонной помпы и др.), а также сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, цирроз печени, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), алкоголизм, острое нарушение мозгового кровообращения, почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, острая и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий [4–8]. По данным многих исследований, при воздействии факторов

риска существенно ухудшается прогноз и значительно увеличивается летальность при данном заболевании, достигающая 15–30 % [2].

Одним из ведущих факторов риска тяжести течения и неблагоприятного исхода ВП является ХСН. В последние десятилетия распространенность этого синдрома значительно увеличилась. Однако конкретные статистические данные по данному показателю достаточно противоречивы. Вариабельность уровня заболеваемости по результатам ряда исследований обусловлена различными подходами к диагностическим критериям недостаточности кровообращения. В развитых странах уровень ХСН в общей популяции составляет $\approx 1\text{--}2\%$ и приближается к показателю 5–10 случаев на 1 000 человеко-лет, достоверные же данные о распространенности этого синдрома среди населения развивающихся стран отсутствуют [9]. Гендерные различия рассматриваемого показателя незначительны, однако у мужчин недостаточность кровообращения регистрируется несколько чаще, чем у женщин: 4,24 и 3,68 на 1 000 человеко-лет соответственно.

Сочетание ХСН и ВП является крайне неблагоприятным фактором, взаимно отягощающим течение обоих заболеваний, особенно у пациентов старших возрастных групп [10]. По данным разных авторов, ХСН в зависимости от возраста выявляется у 9,5–34 % больных ВП, при этом достоверно повышается риск развития данного заболевания, а также является предиктором более тяжелого его течения [7, 11–16]. Наличие недостаточности кровообращения – независимый фактор повышения летальности при ВП [17–21]. ХСН входит в шкалу PORT (*Pneumonia Outcomes Research Team*), которая применяется с целью оценки класса риска и прогноза ВП, а также выбора места лечения пациента (амбулаторно или стационарно) [22, 23].

Не менее значимым в характеристике особенностей ВП у пациентов, страдающих ХСН, является оценка влияния основного заболевания на течение самой недостаточности кровообращения. В ряде случаев ВП позиционируется в качестве патологического состояния, коморбидного синдрому ХСН, повышающего вероятность госпитализации и увеличивающего летальность (как внутрибольничную, так и в более отдаленные сроки) [24–26]. Течение ВП может быть ассоциировано с развитием различных сердечно-сосудистых осложнений, что наиболее характерно для лиц пожилого возраста и пневмококковой этиологии заболевания [17, 27, 28]. Впервые манифестирующая недостаточность кровообращения и декомпенсация длительно существующей ХСН занимают среди них лидирующие позиции, значительно превосходя по частоте возникновения аритмии, нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда. Так, по данным ряда зарубежных исследований, частота выявления декомпенсированной недостаточности кровообращения у пациентов с ВП достигает 9,1–14,7 %, аналогичный показатель по нарушениям сердечного ритма соответствует 2,8–9,3 %, а по инфаркту миокарда – 1,2–7,9 %. Следует

отметить, что развитие и манифестация сердечно-сосудистых осложнений при ВП, в т. ч. декомпенсации ХСН, могут отмечаться как в начальной фазе заболевания (в период госпитализации пациента), так и в течение нескольких месяцев после выписки из стационара. При возникновении любых сердечно-сосудистых нарушений на фоне ВП значительно ухудшается прогноз и достоверно повышается уровень летальности (как госпитальной, так и регистрируемой в более поздние сроки) [29–32].

Клиническая картина

Диагностика ВП на фоне ХСН представляет определенные трудности, т. к. наличие недостаточности кровообращения нередко маскирует клиническую картину основного заболевания и затрудняет его своевременную верификацию [33]. Этот факт, вероятно, обусловлен как особенностями конкретного контингента больных (преимущественно лица пожилого и старческого возраста), так и непосредственным влиянием патогенетических механизмов ХСН на течение ВП. Решение задачи по дифференцированию кардиальных и респираторных причин одышки и кашля на основании только клинических данных нередко сопровождается диагностическими ошибками [34, 35]. Типичные проявления недостаточности кровообращения (согласно определению Европейского кардиологического общества), включающие одышку (в покое, при физической нагрузке), утомляемость, тахикардию, тахипноэ, хрипы в легких при аускультации, скопление жидкости в плевральной полости, могут быть обусловлены и течением ВП [36].

Наиболее сложной в интерпретации жалобой, вероятно, следует считать одышку. Одним из подтверждений этого факта является исследование *A. Maisel et al.*, посвященное дифференциальной диагностике ВП и других заболеваний, ассоциированных с затрудненным дыханием, включавшее пациентов пожилого возраста ($n = 1\,641$), госпитализированных в отделение интенсивной терапии по поводу остро возникшей одышки. Показано, что сомнения в наличии / исключении диагноза ВП при рутинном клиническом обследовании больных данной группы возникали в 499 (30 %) случаях, и лишь дополнительное использование в диагностическом алгоритме определения концентрации прокальцитонина сыворотки крови повышало вероятность правильного заключения до уровня $\geq 80\%$. Кроме того, у 43 (28 %) из 155 пациентов с подтвержденной ВП диагноз не был верифицирован на этапе первичного обследования [34].

В ряде исследований, связанных с оценкой клинической значимости внезапно возникшей одышки у госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста, показано, что частота выявления декомпенсированной недостаточности кровообращения составляет 44,8–51,4 %, а респираторных инфекций – 27 %, остальные случаи приходится на обострение ХОБЛ, панические атаки, тревожно-

депрессивные расстройства и тромбоэмболию легочной артерии [35–38].

При развитии ВП на фоне ХСН затруднена клиническая диагностика степени дыхательной недостаточности и функционального класса ХСН. Наиболее простым методом оценки ограничения толерантности к физической нагрузке является 6-минутный шаговый тест, который широко используется в мире в качестве пробы, позволяющей достаточно объективно оценить функциональный статус пациентов с различными заболеваниями легких и сердца тяжелого и среднетяжелого течения, а также может рассматриваться как предиктор летального исхода [39]. В разных исследованиях было показано статистически значимое ограничение дистанции, пройденной за 6 мин, как у страдающих ХСН, так и у пациентов с ВП (в сравнении со здоровыми добровольцами) [40, 41]. Взаимное влияние патогенетических механизмов обоих заболеваний может снижать информативность теста и делает невозможным его достоверное использование в клинической практике, в частности, для оценки функционального класса ХСН в динамике на фоне лечения.

Контингент больных с недостаточностью кровообращения представлен преимущественно лицами старших возрастных групп, которые относятся к категории высокого риска возникновения ВП. Одним из факторов, определяющих предрасположенность к развитию заболевания, является возрастная структурно-функциональная инволюция дыхательной системы, связанная со снижением эластических свойств легочной ткани, тонуса дыхательной мускулатуры, нарастанием ригидности грудной клетки, постепенным увеличением размера альвеол и формированием сенильной эмфиземы. Сочетание этих нарушений обуславливает повышение остаточной емкости легких, дыхательных объемов и, как следствие, интенсификацию работы дыхательных мышц [42, 43]. При наличии у пациента ХСН еще более усугубляется имеющаяся респираторная дисфункция. Заполнение просвета альвеол трансудатом способствует дестабилизации физиологических механизмов, обеспечивающих местный иммунитет в жидком секрете, покрывающем альвеолярную поверхность на границе раздела фаз между воздухом и легочной тканью. Нарушение эффективной опсонизации и фагоцитоза препятствует поддержанию нормального микробного клиренса, при этом увеличивается риск бактериальной инфекции у данной категории лиц [44, 45].

Описанные изменения способствуют подавлению кашлевого рефлекса, что является крайне неблагоприятным в отношении аспирации микроорганизмов, колонизирующих ротоглотку, и повышения вероятности развития ВП в старческом возрасте. При содружественном угнетении рвотного и кашлевого рефлексов снижается эффективность мукоцилиарного клиренса, пассажа секрета дыхательных путей, нарушается экспекторация мокроты [43, 46]. Другой причиной аспирации орофарингеального и желудочного содержимого, а значит, дополнительным фактором риска ВП является дисфагия, которая

нередко регистрируется у пациентов старших возрастных групп и чаще всего ассоциирована с развитием нарушений мозгового кровообращения и дегенеративных заболеваний центральной нервной системы [46, 47].

Организм пожилого человека менее чувствителен к гипоксии и гиперкапнии и имеет более ограниченный вентиляционный резерв, необходимый для компенсации различных остро возникших нарушений дыхательной функции. Формированием именно этих патофизиологических механизмов может объясняться относительно поздняя манифестация характерных проявлений ВП (в частности, одышки и тахипноэ) у больных старческого возраста [42].

Отличительной особенностью ВП у пациентов с неблагоприятным коморбидным фоном (в т. ч. ХСН) является быстрое прогрессирование патологического процесса в легких. Данный факт, вероятно, обусловлен часто встречающейся неспецифичностью представленных симптомов, что может существенно затруднить адекватную оценку тяжести течения заболевания при первичном обследовании и своевременное назначение эффективной терапии [14].

Клиническая картина ВП у лиц старших возрастных групп крайне разнообразна и может меняться от классической (манифестной) до атипичной (стертой). *J.Janssens* и *K.Krause* показана вариабельность выявляемости основных симптомов заболевания, зарегистрированная в 7 независимых исследованиях: кашель – в 49–81 %, одышка – в 38–82 %, лихорадка – в 12–76 %, экспекторация мокроты – в 12–76 %, плевральная боль – в 9–43 %, нарушение психического статуса – в 12–45 % случаев [48]. *R.Zalacain et al.* в исследовании, включавшем больных ВП ($n = 503$; средний возраст – $76,3 \pm 7,3$ года), выявлено, что кашель отсутствовал у 19 %, лихорадка – у 24 %, одышка – у 30 %, мокрота – у 34 %, плевральная боль – у 57 % больных. При этом типичное сочетание таких симптомов, как кашель, экспекторация мокроты и плевральная боль выявлено лишь у 30 % пациентов [49]. Клиническая картина ВП у пожилых лиц может включать внелегочные проявления (тошнота, рвота, диарея). Заболевание также может манифестировать нарушениями психического статуса (делирий, спутанность и отсутствие сознания), которые регистрируются в 45 % случаев. Напротив, классическая триада симптомов ВП (лихорадка, кашель, одышка) отмечается лишь у $\leq 1/3$ обследуемых [50].

Таким образом, трудности верификации ВП у пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста могут быть связаны как с гипердиагностикой вследствие некорректной интерпретации значимости кардиальных и респираторных жалоб, так и с гиподиагностикой, обусловленной атипичной клинической картиной основного заболевания. Следует отметить, что в рутинной терапевтической практике любая инфекция нижних дыхательных путей (ИНДП), в т. ч. острая респираторная вирусная инфекция, у данной категории пациентов зачастую расценивается как ВП, что сопровождается необоснованным назначением системной антибактериальной терапии (АБТ)

и неоправданной пролонгацией сроков госпитализации [51].

Этиологическая верификация диагноза

Несмотря на широкий спектр диагностических тестов, точная идентификация возбудителей ВП по-прежнему остается значимой проблемой как для врачей-клиницистов, так и для микробиологов. Установить этиологический диагноз заболевания, по данным разных авторов, не представляется возможным в 40–60 % случаев [43, 50, 52, 53]. Трудности, возникающие при микробиологической верификации ВП у лиц старших возрастных групп, приобретают еще большую актуальность. Так, в наблюдательном исследовании *V. Kaplan et al.* ($n = 623\ 718$) у больных старше 64 лет, госпитализированных по поводу ВП, этиологический диагноз не был установлен в ≥ 70 % случаев [54]. Даже в большинстве проспективных исследований, непосредственной целью которых являлась верификация ИНДП у лиц пожилого и старческого возраста всеми доступными микробиологическими методами, определенный или предполагаемый возбудитель был идентифицирован у < 60 % пациентов [55–57].

Столь низкий уровень этиологической диагностики ВП у данной категории больных во многом обусловлен возрастными анатомо-физиологическими особенностями дыхательной системы. Угнетение кашлевого рефлекса у пожилых лиц препятствует экспекторации мокроты, которая может полностью отсутствовать или отделяться в количестве, недостаточном для бактериоскопического и культурального исследования. Почти у 50 % пациентов с ВП пожилого и старческого возраста продукция мокроты либо невозможна вовсе, либо проблематичным оказывается своевременное получение ее репрезентативного образца [53, 58, 59].

Учитывая высокую вероятность бактериальной колонизации ротоглотки, у лиц старших возрастных групп при исследовании мокроты следует тщательно дифференцировать этиологически значимых возбудителей ВП от колонизирующих микроорганизмов. Используемые в клинической практике инвазивные методы диагностики, такие как оптоволоконная бронхоскопия с защищенной браш-биопсией и бронхоальвеолярный лаваж не могут рутинно применяться у данной категории пациентов вследствие преобладания у большинства из них потенциального риска проведения процедуры над ее диагностической ценностью [50, 58, 60].

Учитывая объективные трудности при выполнении культурального исследования мокроты, у лиц пожилого и старческого возраста все более перспективным становится использование простых методик детекции антигенов *Streptococcus pneumoniae* и *Legionella pneumophila* 1-й серогруппы в моче, а также вируса гриппа в респираторных образцах [61–63]. Наиболее привлекательным среди них (в аспекте ведущей роли *S. pneumoniae* в этиологии ВП у взрослых) является тест на пневмококковую антиген-

урию. Данный метод обладает достаточной чувствительностью (50–80 %), высокой специфичностью (90 %) и может использоваться для экспресс-диагностики пневмококковой ВП, особенно при отсутствии возможности своевременного получения респираторного образца для культурального исследования (типично для пожилых пациентов) или в случаях, когда системная АБТ уже начата [52]. Основным недостатком теста является вероятность ложноположительных результатов в течение 3 мес. у лиц с предшествующим эпизодом пневмококковой ВП [64]. При определении в моче антигена *L. pneumophila* 1-й серогруппы верифицируются 80–95 % случаев внебольничного легионеллеза с чувствительностью метода 70–90 % и специфичностью до 99 %, при этом ложноположительные результаты могут регистрироваться в течение нескольких недель после перенесенной инфекции [62, 65]. Следует отметить, что рутинное проведение данного теста оправдано только при тяжелом течении заболевания, а также в случае подозрения на инфицирование *L. pneumophila* в конкретном эпизоде ВП, возникшего на основании оценки клинических и / или эпидемиологических данных [52]. Экспресс-метод выявления вирусных антигенов при анализе респираторных образцов позволяет обеспечить этиологическую диагностику гриппа "у постели больного" (в течение 15–30 мин). Однако существующие тест-системы характеризуются вариабельной чувствительностью и специфичностью и поэтому могут использоваться только в качестве скрининговых с необходимостью дальнейшего подтверждения результатов исследования методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). Кроме того, согласно данным исследований, у лиц с типичными симптомами заболевания в период эпидемии гриппа чувствительность теста (50–70 %) может быть сопоставима с результатами клинической верификации диагноза. К недостаткам метода необходимо отнести его высокую стоимость, а также возможность получения ложноположительных результатов при анализе респираторных образцов у пациентов с аденовирусной инфекцией [52, 63, 66].

Значение культурального исследования крови у большинства пациентов с ВП пожилого и старческого возраста в стандартном диагностическом алгоритме невелико и не оказывает существенного влияния на исход заболевания и режимы системной АБТ [67, 68]. При ведущей роли *S. pneumoniae* в спектре возбудителей ВП и эмпирическом назначении антибактериальных препаратов (АБП) с высокой антипневмококковой активностью до получения образца крови существенно снижается диагностическая ценность метода, вследствие чего его применение должно быть выборочным [69–71]. Положительный результат гемокультуры более вероятен при тяжелом течении ВП, наличии факторов риска инфицирования *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и другими грамотрицательными бактериями, у больных с иммунодефицитом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями [52, 72, 73].

Для детекции атипичных возбудителей ВП (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *L. pneumophila*), а также респираторных вирусов широко применяются МАНК (полимеразная цепная реакция и различные ее модификации). В качестве субстрата предпочтительнее исследовать материал из нижних дыхательных путей (мокрота, аспират из трахеи, бронхоальвеолярный лаваж), а при невозможности его получения — комбинированный респираторный образец (объединенный мазок из носоглотки и задней стенки глотки).

Роль атипичных возбудителей в этиологии ВП у пациентов старших возрастных групп незначительна: в частности выявляемость *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* у них не превышает 1–10 %, чем определяется нецелесообразность рутинного применения МАНК у рассматриваемой категории больных, за исключением случаев подозрения на грипп [49, 54, 74–76].

A.A.El-Solh et al. не выявлено достоверного влияния ХСН на этиологию ВП у пожилых (в отличие от ХОБЛ, цереброваскулярных нарушений и сахарного диабета), поэтому результаты этиологической верификации диагноза у больных этой возрастной категории могут экстраполироваться и на пациентов с сопутствующей недостаточностью кровообращения [76]. Удельный вес отдельных микроорганизмов в спектре возбудителей ВП у лиц пожилого и старческого возраста, по данным ряда авторов, достаточно широк, что, вероятно, определяется различиями в дизайне исследований и наборе используемых методов микробиологической идентификации. Однако общие тенденции соотношения этиологически значимых патогенов остаются неизменными. Наиболее распространенным возбудителем ВП у изучаемой категории больных является *S. pneumoniae*, выявляемость которого составляет 18–66 % и имеет тенденцию к увеличению с возрастом. *F.Gutierrez et al.* показано, что пневмококковая ВП у лиц 75 лет и старше встречается в 11,2 раза чаще, чем у пациентов моложе 45 лет, и в 2 раза чаще, чем в группе 65–74 лет. Остальные микроорганизмы типичного этиологического спектра идентифицируются реже, распространенность некоторых из них у пожилых значительно колеблется и составляет: *Haemophilus influenzae* — 6–30 %, *P. aeruginosa* — 1–17 %, *L. pneumophila* — 3–9,5 %, *C. pneumoniae* — 6–10 %, *S. aureus* — 4–7 %, *Klebsiella pneumoniae* — 1–7,5 %, *M. pneumoniae* — 2–5 %, респираторные вирусы — 2–17 % случаев соответственно [43, 49, 54, 56, 74–77].

Следует отметить, что для оптимизации результатов идентификации возбудителей ВП у лиц пожилого и старческого возраста в стационаре необходимо использовать все доступные в каждом конкретном клиническом случае микробиологические методы. Расширенный алгоритм этиологической диагностики должен применяться у больных с тяжелым течением заболевания, неадекватным ответом на предшествующую системную АБТ, тяжелой коморбидной патологией, иммунодефицитными состояниями, а также при развитии осложнений (в частности экссудативного плеврита) [52, 71].

Рентгенологическая диагностика

Одним из самых точных методов верификации ВП является рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК). Рентгенография ОГК в прямой и боковой проекциях должна рутинно выполняться всем лицам с подозрением на ВП, независимо от возраста, клинической картины, физического статуса и результатов лабораторной диагностики [33]. *M.Kanwar et al.* показано, что удельный вес диагностических ошибок у больных старше 20 лет, госпитализированных в отделение интенсивной терапии с предположительным клиническим диагнозом ВП, после проведения рентгенологического исследования составлял 20,6–28,5 %, тогда как на снимках несомненная пневмоническая инфильтрация выявлялась лишь у 40,8–55,3 % включенных в исследование. В течение пребывания в стационаре (на момент выписки) ВП была окончательно установлена в 58,9–75,9 % случаев [78]. Аналогичные результаты были получены *S.K.Basi et al.*: при подозрении на ВП ($n = 2\,706$) рентгенологический диагноз был подтвержден лишь у 1\,795 (66 %) обследованных в стационаре [79].

Лица пожилого и старческого возраста с различными сопутствующими заболеваниями нуждаются в еще более скрупулезном подходе к стандартному диагностическому алгоритму. В случае острого развития лихорадки и / или любых респираторных симптомов, особенно сопровождающихся психическими расстройствами, у данной категории больных всегда требуется исключение ВП. Низкая чувствительность и специфичность классических приемов перкуссии и аускультации в представленной ситуации позволяет позиционировать рентгенологическое исследование как наиболее объективный метод, позволяющий верифицировать как само заболевание, так и наличие его осложнений (экссудативный плеврит, абсцесс легкого и т. п.) [50]. Необходимость обязательного использования данного метода у пожилых пациентов подтверждается еще и тем, что с возрастом удельный вес случаев гипердиагностики ВП по результатам исключительно клинического обследования достоверно возрастает [79].

Однако возможности применения рентгенографии ОГК для диагностики ВП у лиц старших возрастных групп ограничены. Данный факт, как правило, обусловлен рутинным выполнением снимка только в прямой проекции, субоптимальным его качеством, техническими сложностями использования дополнительных вариантов укладки больного, что затрудняет корректную визуализацию имеющихся изменений [78]. Деформация грудной клетки, мышечная слабость, неврологические нарушения, часто встречающиеся в пожилом возрасте, могут препятствовать выполнению форсированного вдоха, необходимого для получения четкого изображения легочного паттерна [80]. *M.N.Albaum et al.* в исследовании, включавшем пациентов с подтвержденной ВП ($n = 282$), оценивалась достоверность результатов интерпретации рентгенограмм ОГК несколькими

экспертами, не контактировавшими друг с другом. Показано, что с заключением о наличии пневмонической инфильтрации 2 независимых рентгенолога согласны в 79,4 % случаев, а с выводом об ее отсутствии — в 6 % случаев. Таким образом, у > 20 % больных рентгенологический, а, вероятно, и клинический диагноз ВП могли быть ошибочно исключены. Следует отметить, что полное единодушие в интерпретации рентгенограмм по всем градациям достоверности было зарегистрировано лишь у 57,7 % пациентов, из которых: определенный диагноз ВП подтвержден в 37,2 %, вероятный — в 7,1 %, возможный — в 7,4 %, негативный — в 6 % случаев соответственно. Кроме того, наименьшая межэкспертная достоверность результатов данного метода регистрировалась именно в группе пациентов старше 65 лет [81]. При оценке диагностической и прогностической значимости различных клинических, лабораторных и инструментальных методов верификации ВП *B. Müller et al.* выявлено, что у 44 (11,1 %) из 396 больных с рентгенологически подтвержденной пневмонической инфильтрацией инфекционная этиология заболевания либо однозначно исключалась — 20 (5,0 %), либо была сомнительной — 24 (6,1 %) случая [82]. В проспективном исследовании, посвященном дифференциальной диагностике ВП и других заболеваний респираторного тракта, плевры, сердечно-сосудистой системы различной этиологии у лиц, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, *A. Castro-Guordiella et al.* выявлены инфильтративные изменения в легких у > 25 % пациентов с предположительным клиническим диагнозом ВП, который впоследствии не подтвердился [83].

Применяемая в стандартном режиме рентгенография ОГК у пациентов с ХСН не всегда достаточно информативна, особенно при выявлении билатеральных инфильтративных изменений в паренхиме легких, что затрудняет дифференциальную диагностику патологических состояний кардиального и респираторного генеза. Рентгенологическая картина центрального или периферического типа кардиогенного застоя за счет эффекта наслаения теней может маскировать пневмоническую инфильтрацию, либо, напротив, способствовать гипердиагностике ВП. В ретроспективном исследовании *Y.J. Lee et al.*, включавшем пациентов ($n = 110$) с впервые выявленными двусторонними инфильтратами легочной ткани (при исключении случаев первичного и метастатического рака легких и нейтропении), показано, что у 60 (54,5 %) больных данные изменения обусловлены венозным застоем в малом круге кровообращения вследствие ХСН, а у 50 (45,5 %) — некардиогенными (респираторными) причинами, самой частой из которых являлась ВП — 40 (80 %) из 50 случаев [84].

Определенные затруднения в рентгенологической диагностике ВП у лиц пожилого и старческого возраста могут быть связаны с потенциальными ошибками в оценке давности представленных изменений паренхимы, корней легких и плевры. Диффе-

ренцированный подход к выявлению острых, впервые возникших инфильтративных теней альвеолярного или интерстициального происхождения и различных нарушений прозрачности легочных полей и рисунка остаточного характера у данной категории больных наиболее проблематичен вследствие возрастных особенностей скорости и выраженности регресса патологического процесса в респираторном тракте [85]. Так, при изучении сроков положительной рентгенологической динамики у пожилых пациентов ($n = 74$; средний возраст — $79,0 \pm 5,2$ года) с подтвержденной бактериальной ВП полное разрешение пневмонической инфильтрации через 3 нед. отмечалось у 35 %, через 6 нед. — у 58 %, через 9 нед. — у 68 % и через 12 нед. — у 76 % больных соответственно. Наиболее быстрый регресс рентгенологической картины заболевания установлен при ВП пневмококковой и атипичной (*C. pneumoniae*) этиологии, наиболее медленный — при идентификации в качестве возбудителя энтеробактерий. С учетом того, что из исследования по объективным причинам выбыли несколько участников, патологические изменения в паренхиме легких (консолидация, интерстициальные, смешанные) через 6 нед. регистрировались в 31 %, через 9 нед. — в 19 % и через 12 нед. — в 11 % случаев соответственно [86], т. е. появление неспецифических респираторных симптомов ИНДП через 1,5–2,5 мес. после перенесенной ВП у 10–30 % больных пожилого и старческого возраста после выполнения рентгенографии ОГК может быть ошибочно расценено как новый эпизод заболевания.

С целью повышения качества рентгенологической верификации ВП предлагается в качестве дополнительного критерия определение в сыворотке крови биомаркеров воспаления, в частности, С-реактивного белка (СРБ) [87, 88]. Однако полученные в разных исследованиях пороговые значения его уровня как предиктора выявления пневмонической инфильтрации при рентгенографии ОГК варьируют от ≥ 20 до ≥ 50 мг / л, что демонстрирует некоторую неопределенность оценки применения искомого биомаркера в данном аспекте диагностики заболевания [89, 90].

Внедрение в клиническую практику метода мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК, с помощью которой дифференцируются изменения паренхимы легких и сосудистого паттерна, способствует существенному повышению качества рентгенодиагностики ВП, особенно у пациентов с различной коморбидной патологией, в т. ч. ХСН. При МСКТ ОГК визуализируются пневмонические инфильтраты, а также осложнения ВП (в частности, полости деструкции), недоступные для верификации рутинной рентгенографией [91–93]. При сравнении диагностической ценности 2 методов *H. Syrjälä et al.* показано, что 8 (30 %) из 26 случаев ВП, подтвержденных с помощью МСКТ ОГК, являлись на момент исследования рентгенонегативными, а двусторонние инфильтративные изменения при рентгенографии регистрировались в ≈ 3 раза реже, чем при МСКТ — 6 (23 %) vs 16 (62 %) из 26 случаев [94].

При использовании обоих рентгенологических методов у 24 (27 %) из 90 госпитализированных в отделение неотложной терапии с болью в грудной клетке неуточненной этиологии на момент выписки состояние было расценено как рентгенонегативная ВП, которая была верифицирована при повторной рентгенографии через несколько суток у 4, при дополнительном применении МСКТ ОГК — у 8 и в результате оценки клинической динамики после проведения системной АБТ — у 12 больных соответственно [95].

Назначение МСКТ ОГК с целью диагностики ВП особенно актуально для лиц пожилого и старческого возраста, а также лежащих и обездвиженных. Невозможность выполнения снимка в боковой проекции в сочетании с высоким стоянием купола диафрагмы, который может перекрывать значительную часть переднего и базального отделов легочного поля, затрудняет интерпретацию и повышает вариабельность межэкспертной оценки полученных результатов даже среди квалифицированных рентгенологов [80]. При сравнении достоверности обеих методик у лежащих больных с клинической картиной ИНДП ($n = 58$; средний возраст — 84 ± 9 лет) рентгенографический диагноз ВП был подтвержден в 12 (21 %), неопределенен — в 15 (26 %), исключен — в 31 (53 %) случае соответственно. При интерпретации МСКТ ОГК, выполненной у тех же пациентов, отношение положительного (относительно наличия ВП) заключения к отрицательному составило 2 (17 %) из 10 (83 %); 5 (33 %) из 10 (67 %) и 11 (35 %) из 20 (65 %) для 3 групп соответственно; суммарно для всех больных — 31 (53 %) случай из 27 (47 %) [96]. По результатам данного исследования ошибочный клинический диагноз ВП установлен в ≈ 50 % рассматриваемых случаев, при проведении рентгенографии ОГК гиподиагностика встречалась чаще, чем гипердиагностика (35 % vs 17 % случаев соответственно), при неопределенном заключении использование МСКТ чаще подтверждалось наличие ВП (67 % vs 33 % случаев соответственно).

Как уже упоминалось, наличие декомпенсированной ХСН является независимым фактором, затрудняющим интерпретацию рентгенограмм при дифференциальной диагностике патологических изменений кардиогенного и некардиогенного (респираторного) генеза и, вероятно, может рассматриваться в качестве показателя для дополнительного назначения МСКТ ОГК [84]. Так, в одном из недавних исследований у больных пожилого возраста ($n = 70$), госпитализированных с клиническим диагнозом ВП и декомпенсацией ХСН, методом МСКТ была верифицирована ВП в 35 (50 %) случаях [51]. У 32 (91 %) из 35 больных с неподтвержденным МСКТ диагнозом при проведении рутинной рентгенографии выявлена пневмоническая инфильтрация паренхимы легких на фоне кардиогенного застоя, обусловленного декомпенсацией ХСН; у 3 (9 %) из 35 пациентов на основании клико-анамнестических данных при отрицательной рентгенологической картине заболевания была идентифицирована ВП.

Следует отметить, что в случаях ограничения технического характера, недостаточной информативности и достоверности полученных результатов ограничивается использование рентгенографии ОГК в диагностическом алгоритме при ВП, возникшей на фоне ХСН. Несмотря на то, что рентгенографическое исследование широко применяется при подозрении на ВП независимо от возраста и коморбидного фона, у пациентов с ХСН в случае сомнительного диагноза, осложненного или прогрессирующего течения заболевания должна быть дополнительно назначена МСКТ ОГК. В некоторых клинических ситуациях МСКТ может рассматриваться в качестве исходной альтернативы рутинной рентгенографии ОГК.

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика ВП у больных с ХСН также представляет определенные трудности. По данным ряда исследований, для пожилых пациентов характерна дисрегуляция взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов и неадекватная реактивность иммунной системы, что, с одной стороны, повышает восприимчивость организма к бактериальной инфекции, а с другой — влияет на ее течение и исходы. Как правило, у данной группы больных отмечается ассоциированное с возрастом отсутствие или снижение системного воспалительного ответа, а также смещение и "растянутость" его во времени [97, 98].

Одним из лабораторных критериев синдрома системного воспалительного ответа является повышение уровня лейкоцитов периферической крови $> 12 \times 10^9 / л$ или выявление в лейкоформуле > 10 % незрелых форм [99]. Однако типичный для ВП у лиц молодого возраста лейкоцитоз не всегда регистрируется у пожилых пациентов. Так, *E. Joffe et al.* на основании результатов исследования, посвященного дифференциальной диагностике ВП и острой декомпенсации ХСН у данной возрастной категории, несмотря на достоверность различий, не рекомендуют использование искомого показателя в клинической практике вследствие значительной его вариабельности в обеих группах ($13,1 \pm 5,8 \times 10^9 / л$ vs $9,25 \pm 5,8 \times 10^9 / л$) [100]. *R. Zalacain et al.* показано, что лейкоцитоз $> 15 \times 10^9 / л$ отмечался лишь у 39 % пожилых больных ВП, а уровень палочкоядерных нейтрофилов ≥ 3 % — у 59 % [49].

При сравнительном анализе 2 когорт больных ВП ($n = 50$) пожилого возраста с двусторонними инфильтративными изменениями в легких кардиогенного ($n = 60$) и некардиогенного (40 (80 %)) генеза *Y.J. Lee et al.* не выявлено статистически значимых различий по данному показателю гемограммы [84]. У лиц старше 80 лет синдром системного воспалительного ответа может вообще не регистрироваться: в исследовании *T. Maruyama et al.* у больных ВП ($n = 47$; средний возраст — $88,7 \pm 2,7$ года) уровень лейкоцитов периферической крови составил $10,59 \pm 5,48 \times 10^9 / л$ [101].

Определение биомаркеров воспаления

Учитывая низкую информативность общего анализа крови в верификации ВП у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН, особую актуальность приобретает использование в диагностическом алгоритме количественного определения сывороточных маркеров воспаления — СРБ и прокальцитонина. Показано также достоверное повышение концентрации этих биомаркеров в крови при бактериальной инфекции, в т. ч. при ВП [102–105].

Динамика уровня сывороточного СРБ при развитии бактериальной ИНДП у лиц старших возрастных групп с коморбидной патологией не ассоциирована с какими-либо специфическими особенностями в сравнении с остальной популяцией. В многочисленных исследованиях зарегистрированы различные средние показатели концентрации в крови данного воспалительного маркера у пожилых лиц с ВП: *L.M.Coelho et al.* ($n = 191$; средний возраст — 70 (54–81) лет) — 153 (78–242) мг / л; *T.Maruyma et al.* ($n = 47$; возраст — старше 85 лет) — 133 ± 77 мг / л; *J.Almirall et al.* ($n = 43$; возраст — старше 75 лет) — 141,4 (13,6–184,8) мг / л; *E.Joffe et al.* ($n = 50$; средний возраст — $68,4 \pm 20,2$ года) — 127 ± 84 мг / л [100–102, 106]. Таким образом, уровень СРБ сыворотки крови при ВП у изучаемой группы больных характеризуется высокой вариабельностью, однако не достигает критически высоких значений, за исключением случаев выявления *A.Lacoma et al.* бактериемии vs 349,35 (233,67–536,35) мг / л у пациентов с бактериемией ($n = 75$; средний возраст — $67,0 \pm 17,9$ года) [103]. Данный биомаркер может использоваться для оптимизации режима системной АБТ, а также с целью дифференциальной диагностики ВП и декомпенсации ХСН [100, 107].

Прокальцитонин также является высокоинформативным биомаркером воспаления, концентрация которого в крови при развитии бактериальных инфекций, в т. ч. ВП, значительно повышается. При этом уровень прокальцитонина сыворотки крови не только коррелирует с тяжестью течения заболевания, но и может использоваться в качестве предиктора неблагоприятного прогноза ВП [34, 82, 103, 105, 108]. У лиц пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями средние значения исследуемого параметра при развитии ИНДП варьируют: в исследовании *A.Lacoma et al.* ($n = 75$; средний возраст — $67,0 \pm 17,9$ года) — 0,87 (0,05–3,55) нг / мл; *A.Maisel et al.* ($n = 155$; средний возраст — $66,3 \pm 15,8$ года) — 0,18 (0,07–0,58) нг / мл; *P.Schuetz et al.* ($n = 925$; средний возраст — 72 (59–82) года) — 0,71 (0,44–1,53) нг / мл [34, 103, 109]. Степень повышения концентрации прокальцитонина в крови у пациентов старших возрастных групп может быть ассоциирована с типом возбудителя ВП (0,87 (0,05–3,24) нг / мл при пневмококковой этиологии vs 0,07 (0,05–0,45) нг / мл при непневмококковой этиологии), а также с наличием бактериемии (7,92 (1,79–21,48) нг / мл у лиц с бактериемией

vs 0,2 (0,05–2,09) нг / мл у лиц без таковой) [103]. Выявлена корреляция уровня искомого биомаркера в сыворотке с показателем смертности у пожилых больных ВП (0,44 (0,15–2,63) нг / мл в группе выживших пациентов vs 0,83 (0,3– 5,67) нг / мл при летальном исходе) с тяжестью течения и наличием осложнений (1,12 (0,66–2,39) нг / мл при тяжелом, осложненном течении заболевания vs 0,66 (0,43–1,41) нг / мл у лиц без тяжелых осложнений ВП; $p < 0,001$) [109, 110].

Одним из основных аспектов практической значимости прокальцитонина как биомаркера воспаления является определение его концентрации в сыворотке крови с целью оценки показаний к назначению системной АБТ при ИНДП и оптимизации сроков ее проведения. По результатам различных клинических исследований и метаанализа установлено, что при использовании т. н. прокальцитонинового алгоритма ведения пациентов данной категории, основанного на регистрации уровня сывороточного прокальцитонина (первично, в динамике течения заболевания и после выздоровления) ограничивается необоснованное назначение АБП, сокращается продолжительность необходимых курсов системной АБТ и, соответственно, уменьшаются медицинские затраты на лечение ВП и других ИНДП [105, 111–113].

Таким образом, объективными трудностями в клинической, микробиологической, рентгенологической и лабораторной диагностике ВП на фоне ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста обусловлена особая актуальность использования биомаркеров воспаления в окончательной верификации диагноза. Количественное определение уровня СРБ и прокальцитонина в сыворотке крови у данной группы больных позволяет дифференцировать ВП и острую декомпенсацию недостаточности кровообращения, бактериальную и вирусную этиологию ИНДП, может позиционироваться в качестве предиктора тяжелого течения заболевания, развития осложнений, высокого риска неблагоприятного исхода, способствуя оптимизации подходов к назначению системной АБТ.

Антибактериальная терапия

Специально разработанных подходов к лечению ВП у пациентов с ХСН не существует. Согласно международным клиническим рекомендациям, тактика ведения данной категории пожилых больных принципиально не отличается от таковой в остальной популяции. Всем пациентам показано назначение системных АМП, при необходимости проводится адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются неантибактериальные лекарственные средства (глюкокортикостероиды, препараты гепарина и т. п.) и респираторная поддержка.

Своевременное назначение адекватной системной АБТ повышает вероятность благоприятного исхода заболевания [42, 43]. По результатам крупных ретроспективных исследований продемонстрирова-

но статистически значимое снижение летальности у пациентов, получавших системную АБТ в течение первых часов после поступления в стационар [52]. При оценке зависимости исходов ВП у больных ($n = 14\,069$) старше 64 лет от тактики оказания медицинской помощи *T.P.Meeham et al.* выявлено уменьшение 30-дневной летальности, ассоциированное с назначением АБП не позднее 8 ч с момента госпитализации [114]. При изучении прогноза ВП у больных той же возрастной категории ($n = 18\,209$) *P.M.Houck et al.* показано, что для снижения как внутригоспитальной, так и 30-дневной летальности необходимо сократить "терапевтическое окно" начала АБТ до 4 ч пребывания в стационаре. Однако в последующих проспективных исследованиях течения ВП у пожилых пациентов, получавших лечение согласно предложенному протоколу, не подтвердилось повышение уровня выживаемости, ассоциированного с началом применения АБП в пределах данного временного интервала [115, 116].

При отсутствии отдельных клинических рекомендаций и клинических исследований по терапии ВП, возникшей на фоне ХСН, необходимо экстраполировать на данную категорию пациентов результаты, полученные у популяции больных ВП пожилого и старческого возраста, распространенность в которой заболеваний сердечно-сосудистой системы (в т. ч. недостаточности кровообращения) чрезвычайно высока [9]. Сравнение различных режимов системной АБТ представляет определенный интерес при выявлении преимуществ конкретных тактических подходов к лечению ВП в изучаемой клинической группе. В литературе представлены данные по применению большинства классов АБП при ВП у пожилых пациентов с различной сопутствующей патологией.

P.P.Gleason et al. сравнивались показатели 30-дневной летальности у больных ВП ($n = 12\,945$) старше 64 лет (у 28 % — ХСН в анамнезе) при применении монотерапии цефалоспорином III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим, цефтизоксим), фторхинолоном (ципрофлоксацин, офлоксацин), а также комбинации цефалоспорины II поколения (цефуроксим) и макролида (эритромицин, кларитромицин, азитромицин), цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности с макролидом, ингибиторозащищенного пенициллина (ампициллин / сульбактам, тикарциллин / клавуланат, пиперациллин / тазобактам) и макролида, аминогликозида (амикацин) и препарата сравнения. Показано, что назначение в качестве стартовой эмпирической АБТ 1 препарата (фторхинолон) или комбинации цефалоспорины II–III поколения с макролидом ассоциировано с лучшим прогнозом в сравнении с другими режимами терапии [117]. В исследовании *P.M.Houck et al.* у пожилых больных ($n = 10\,069$; средний возраст — 79,1; 79,2; 79,5 года); у 28,7; 28,1 и 27,5 % в анамнезе отмечена ХСН соответственно, госпитализированных по поводу ВП в 1993, 1995 и 1997 гг., выявлено достоверное снижение риска 30-дневной леталь-

ности при следующих вариантах стартовой эмпирической терапии: фторхинолон vs β -лактамы (1997; $p = 0,043$), макролид + β -лактамы vs β -лактамы (1993; $p = 0,001$), макролид vs препарат сравнения (1995; $p = 0,039$), макролид + β -лактамы vs препарат сравнения (1993; $p = 0,001$). В то же время анализ других режимов АБТ, а именно: макролид vs β -лактамы, β -лактамы + фторхинолон vs β -лактамы, β -лактамы vs препарат сравнения, ингибиторозащищенный β -лактамы + макролид vs цефалоспорины II–IV поколения, фторхинолон + препарат сравнения не выявлено статистически значимых различий по показателю 30-дневной летальности [118]. Сопоставимым по эффективности и безопасности (продолжительность госпитализации, частота терапевтических неудач, развитие нежелательных лекарственных реакций — НЛР) было признано также применение препаратов цефтриаксон vs цефепим парентерально в течение 3–14 суток у пациентов ($n = 151$; 85 % — с патологией сердечно-сосудистой системы) старше 64 лет с ВП [119].

В исследовании *B.Z.Wilson et al.*, включавшем пожилых пациентов с тяжелой ВП ($n = 1\,989$; средний возраст — $74,6 \pm 6,5$ года; у 27 % — ХСН в анамнезе), сравнивались 2 режима системной АБТ: β -лактамы + фторхинолон vs β -лактамы + макролид. Терапия β -лактамами включала ампициллин, цефутоксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефепим, имипенем, меропенем, эртапенем, ампициллин / сульбактам, тикарциллин / клавуланат, пиперациллин / тазобактам; фторхинолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин, гatifлоксацин); макролидами (эритромицин, азитромицин, кларитромицин). В результате было выявлено достоверное снижение продолжительности госпитализации при применении комбинации β -лактамы + макролид ($21,0 \pm 24,7$ суток vs $15,9 \pm 16,9$ суток соответственно; $p < 0,001$) при сопоставимом уровне 30-дневной летальности: 242 (27,4 %) случая vs 268 (24,2 %) случаев соответственно ($p = 0,11$) [120]. *R.Zalacain et al.* в проспективном многоцентровом исследовании, включавшем госпитализированных пациентов старше 64 лет ($n = 503$; средний возраст — 76 ± 7 лет; у 44 % — заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе), не получено статистически значимых различий по исходам ВП в зависимости от режима системной АБТ. При назначении комбинаций аминопенициллин + макролид и цефалоспорины II–III поколения + макролид летальность составила 12 %; при монотерапии: цефалоспорином III поколения — 9 %, цефалоспорином II поколения — 6 %, аминопенициллином — 12 %, другими АБП — 10 %; макролидами — 0 %. Отсутствие неблагоприятных исходов при применении 1 макролида связано с недостаточной репрезентативностью выборки пациентов с данным режимом антимикробной терапии [49].

Основным критерием адекватности назначаемой эмпирической АБТ при ВП является оценка раннего клинического ответа — динамики общего состояния, температуры тела, респираторных симптомов в течение 48–72 ч от начала лечения [121]. Именно этот по-

казатель используется в ряде исследований, посвященных эффективности антимикробной терапии при бактериальных ИНДП, в т. ч. в субпопуляции больных старших возрастных групп с различной сопутствующей патологией. Так, *T. Maruyama et al.* у пациентов с ВП ($n = 47$) старше 84 лет зарегистрирован положительный ранний клинический ответ при эмпирической АБТ 1 АБП в 60 %, при назначении комбинации из 2 препаратов — в 65,5 %, из 3 препаратов — в 100 % случаев соответственно [101]. При сравнении эффективности 4 режимов АМТ у больных ($n = 204$; возраст — 70–94 года), госпитализированных с тяжелой ВП, показано, что применение меропенема, имипенема / циластатина, комбинации кларитромицина с амикацином сопровождалось сопоставимым клиническим ответом (86,5; 86,3; 85,7 % соответственно), который был несколько ниже при использовании комбинации кларитромицина с цефтриаксоном (69 %). При этом назначение меропенема было экономически наиболее оправданным (затраты на лечение 1 пациента составили в среднем 1 560, 1 620, 1 760 и 1 792 долл. США для меропенема, имипенема / циластатина, комбинации кларитромицина с цефтриаксоном и кларитромицина с амикацином соответственно) [122].

Ряд клинических исследований посвящен оценке преимуществ использования карбапенемов у пожилых пациентов с сопутствующей патологией [123]. *J.M. Murcia et al.* при ретроспективном анализе случаев тяжелой ВП у пациентов пожилого и старческого возраста ($n = 202$; средний возраст — $80,5 \pm 11,8$ года; у 61,4 % — заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе) сравнили результаты АБТ эртапеномом ($n = 71$), преимущественно при монотерапии ($n = 59$) и в комбинации с макролидом ($n = 8$), фторхинолоном ($n = 3$), цефтазидимом ($n = 1$) и другими АБП. По результатам проведенного исследования показано статистически значимое увеличение удельного веса положительного клинического ответа в группе больных, получавших лечение эртапеномом, в сравнении с группой контроля (63 (88 %) случая vs 101 (77,1 %) случая; $p = 0,0465$). При этом не выявлено достоверных различий по срокам парентерального введения АБП ($9,4 \pm 4,3$ суток vs $10,1 \pm 4,4$ суток; $p > 0,05$), продолжительности госпитализации (7 (4–10) суток vs 10 (6–13) суток; $p = 0,066$) и уровню летальности (6 (8,5 %) случаев vs 10 (7,6 %) случаев; $p > 0,05$) [124].

В исследовании *G.L. Woods et al.* ($n = 351$) у пациентов старше 64 лет с ВП сравнивались 2 режима системной АБТ: эртапеном в дозе 1 г в сутки ($n = 189$; средний возраст — 74 (65–97) года; у 24,9 % — ХСН в анамнезе) vs цефтриаксон в дозе 1 г в сутки ($n = 162$; средний возраст — 74,5 (65–96) года; у 22,8 % — ХСН в анамнезе). У 87,8 % пациентов 1-й группы и у 81,6 % — 2-й использовалась ступенчатая терапия с последующим переходом на пероральный прием АБП, преимущественно амоксицилина / клавуланата. Эффективность лечения оценивалась на основании динамики симптомов заболевания, физикальных данных, а также рентгенологической

картины на 3–5-е, 7–14-е сутки (анализ клинической излеченности) и 21–28-е сутки после окончания парентерального введения препарата. На фоне применения эртапенома клиническая излеченность регистрировалась в 93,9 % случаев, цефтриаксона — в 90,4 % случаев соответственно ($p = 0,34$), частота возникновения НЛР и их спектр также достоверно не различались в обеих группах. Таким образом, в случае применения обоих режимов системной АБТ продемонстрирована сопоставимая эффективность и безопасность при ВП у лиц пожилого возраста [55].

K. Yanagihara et al. также не выявлено статистически значимых преимуществ назначения пациентам старших возрастных групп с ВП имипенема / циластатина ($n = 32$; средний возраст — $78,3 \pm 6,5$ года; у 91 % — сопутствующие заболевания; клиническая эффективность терапии — 87,5 %) по сравнению с применением ампициллина / сульбактама ($n = 35$; средний возраст — $78,5 \pm 6,5$ года; у 89 % — сопутствующих заболеваний; клиническая эффективность терапии — 91,4 %) [125].

Использование респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин) является весьма перспективным в лечении ВП у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих ХСН и другими сопутствующими заболеваниями. Данная группа АБП характеризуется высокой активностью в отношении широкого спектра этиологически значимых бактериальных возбудителей, хорошей биодоступностью, высокой комплаентностью в связи с особенностями фармакокинетики, возможностью назначения в виде монотерапии [43, 58, 126–130]. Оценка эффективности и безопасности респираторных фторхинолонов при ВП у лиц старших возрастных групп представлена во многих исследованиях. *X. Ye et al.* проведено сравнение 2 режимов системной АБТ у амбулаторных пациентов с ВП ($n = 503$): левофлоксацин в дозе 750 или 500 мг в сутки *per os* ($n = 265$; средний возраст — $71,75 \pm 6,11$ года, индекс коморбидности *Charlson–Deyo* — $0,89 \pm 1,11$) vs макролид (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) *per os* ($n = 238$; средний возраст — $72,11 \pm 6,93$ года, индекс коморбидности *Charlson–Deyo* — $0,8 \pm 1,1$). Показано, что частота клинических неудач при лечении левофлоксацином достоверно ниже, чем при назначении макролида (19,6 % vs 27 %; $p = 0,049$) при сравнимых экономических затратах: фактическая стоимость лечения 1 пациента составила 427 ± 753 и $415 \pm 2 193$ долл. США соответственно (отношение шансов (95%-ный доверительный интервал) для скорректированной стоимости — 1,01 (0,54–1,87); $p = 0,98$) [131]. В сравнительном проспективном исследовании *A. Anzueto et al.* внутривенной / пероральной терапии моксифлоксацином и левофлоксацином у пациентов с ВП старше 64 лет ($n = 394$; у 34 % — ХСН в анамнезе) показано, что ранняя клиническая эффективность после короткого курса АБТ (3–5 суток) выше при применении моксифлоксацина, чем левофлоксацина (97,9 % vs 90 % соответственно; $p = 0,01$) при аналогичных

исходах лечения, профиле безопасности и переносимости обоих препаратов [132].

Следует отметить, что у лиц пожилого и старческого возраста системному назначению АБП должна предшествовать оценка почечной функции, т. к. хроническая болезнь почек (манифестная или латентная) достаточно часто выявляется у данной категории больных. С этой целью наиболее корректным является определение скорости клубочковой фильтрации по формулам *Coccroft–Gault* и *MDRD (Modified Diet in Renal Disease)*. Клинически значимое снижение данного показателя требует соответствующей коррекции режима дозирования АБП [133–135].

Важным критерием выбора системной АБТ у пациентов старших возрастных групп с ВП и сопутствующей патологией следует считать профиль ее безопасности и вероятность лекарственных взаимодействий. Для лиц, страдающих ХСН, наиболее значимым в данном аспекте является риск возникновения НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно при сопутствующей терапии антиаритмическими препаратами [136–138]. Известным фактом является возможное удлинение интервала *QT* и, как следствие, риск индукции фатальных желудочковых аритмий при применении фторхинолонов и макролидов. Однако этот теоретический риск ВП на фоне коротких курсов АБТ не стоит переоценивать — нарушения сердечного ритма, ассоциированные с назначением данных классов АМП, регистрируются в < 1 % случаев [139–142]. В исследовании *J. Morgan-roth et al.*, посвященном сравнительному анализу безопасности применения моксифлоксацина и левофлоксацина у больных старше 64 лет ($n = 394$; у 74,1 % — сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы в анамнезе), госпитализированных по поводу ВП с целью оценки риска НЛР, связанных с нарушением сердечного ритма, проведено электрокардиографическое суточное мониторирование по Холтеру. Показано, что вероятность выявления вновь возникших аритмий у данной категории пациентов, получавших респираторные фторхинолоны, не превышает таковую как в остальной популяции пожилых людей, так и среди лиц с сердечно-сосудистой патологией в целом. При этом достоверных различий по профилю безопасности моксифлоксацина и левофлоксацина у обследованных не зарегистрировано [143].

Заключение

Таким образом, по результатам изучения различных подходов к лечению ВП у пациентов старших возрастных групп не выявлено принципиальных преимуществ каких-либо отдельных режимов системной АБТ. Возможно, данный факт обусловлен унифицированным подходом к исследуемой когорте больных, в то время как данная субпопуляция является достаточно гетерогенной. *J. González-Castillo et al.* предложено категоризировать пациентов старше 64 лет и осуществлять выбор режима системной АБТ дифференцированно. В соответствии с новой кон-

цепцией стратификации следует выделять группу пожилых лиц без значимой сопутствующей патологии, психических нарушений и социальной дезадаптации, тактика лечения ВП в которой не отличается от общепринятой для остальной взрослой популяции больных, и группу риска неблагоприятного исхода ВП, степень которого может варьироваться. К факторам, модифицирующим искомый риск, будут относиться медицинские (сопутствующая патология, в т. ч. ХСН, полипрагмазия, особенности питания), функциональные (уровень повседневной двигательной активности, история падений), психоневрологические (когнитивная функция, эмоциональная сфера, явления психопродукции) и социальные (социальная поддержка, институционализация) [144]. Вероятно, при таком дифференцированном подходе возможно добиться персонализации системной АБТ и улучшения прогноза ВП у пациентов пожилого и старческого возраста с различной сопутствующей патологией.

Литература / References

1. Trotter C.L., Stuart J.M., George R., Miller E. Increasing hospital admissions for pneumonia, England. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14 (5): 727–733.
2. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Пульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. / Chuchalin A.G. Clinical guidelines, Pulmonology. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2005 (in Russian).
3. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. / Chuchalin A.G. Respiratory Medicine. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2007 (in Russian).
4. Torres A., Peetermans W.E., Viegi G. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013; 68 (11):1057–1065.
5. Brown J.S. Community-acquired pneumonia. *Clin. Med.* 2012; 12 (6): 538–643.
6. Steel H.C., Cockeran R., Anderson R. et al. Overview of community-acquired pneumonia and the role of inflammatory mechanisms in the immunopathogenesis of severe pneumococcal disease. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 490346.
7. Gau J., Acharya U., Khan S. et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatr.* 2010; 10: 45.
8. Sopena N., Pedro-Botet L., Mateu L. et al. Community-acquired legionella pneumonia in elderly patients: characteristics and outcome. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007; 55 (1): 114–119.
9. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007; 93 (9): 1137–1146.
10. Thomsen R.W., Riis A., Nørgaard M. et al. Rising incidence and persistently high mortality of hospitalized pneumonia: a 10-year population-based study in Denmark. *J. Intern. Med.* 2006; 259: 410–417.
11. Thomsen R.W., Kasatpibal N., Riis A. et al. The impact of pre-existing heart failure on pneumonia prognosis: population-based cohort study. *J. Gen. Intern. Med.* 2008; 23 (9): 1407–1413.
12. Jackson M.L., Neuzil K.M., Thompson W.W. et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 1642–1650.

13. Piazza G., Seddighzadeh A., Goldhaber S.Z. Heart failure in patients with deep vein thrombosis. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101 (7): 1056–1059.
14. Xiao K., Su L.X., Han B.C. et al. Analysis of the severity and prognosis assessment of aged patients with community-acquired pneumonia: a retrospective study. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5 (5): 626–633.
15. Ishiguro T., Takayanagi N., Yamaguchi S. et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Intern. Med.* 2013; 52 (3): 317–324.
16. García-Vázquez E., Soto S., Gómez J. et al. Simple criteria to assess mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Med. Clin. (Barc.)* 2008; 131 (6): 201–204.
17. Corrales-Medina V.F., Musher D.M., Wells G.A. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation.* 2012; 125 (6): 773–781.
18. Kondo A., Morinaga Y., Sasaki E. et al. Prognostic and risk factors in patients hospitalized with bacterial pneumonia. *Kansenshogaku Zasshi.* 2007; 81 (3): 268–275.
19. Welte T. Community-acquired pneumonia. *Internist (Berl.)* 2009; 50 (3): 331–339.
20. Welte T., Köhnlein T. Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 30 (2): 127–135.
21. Fujiki R., Kawayama T., Ueyama T. et al. The risk factors for mortality of community-acquired pneumonia in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2007; 13 (3): 157–165.
22. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify lowrisk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 243–250.
23. Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R. et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003; 58: 377–382.
24. Liu L. Changes in cardiovascular hospitalization and comorbidity of heart failure in the United States: findings from the National Hospital Discharge Surveys 1980–2006. *Int. J. Cardiol.* 2011; 149 (1): 39–45.
25. Dai S., Walsh P., Wielgosz A. et al. Comorbidities and mortality associated with hospitalized heart failure in Canada. *Can. J. Cardiol.* 2012; 28 (1): 74–79.
26. Pei Z.Y., Zhao Y.S., Li J.Y. et al. Fifteen-year evolving trends of etiology and prognosis in hospitalized patients with heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2011; 39 (5): 434–439.
27. Viasus D., Garcia-Vidal C., Manresa F. et al. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *J. Infect.* 2013; 66 (1): 27–33.
28. Musher D.M., Rueda A.M., Kaka A.S. et al. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45 (2): 158–165.
29. Becker T., Moldoveanu A., Cukierman T. et al. Clinical outcomes associated with the use of subcutaneous insulin-by-glucose sliding scales to manage hyperglycemia in hospitalized patients with pneumonia. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2007; 78: 392–397.
30. Ramirez J., Aliberti S., Mirsaeidi M. et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 182–187.
31. Perry T.W., Pugh M.J., Waterer G.W. et al. Incidence of cardiovascular events after hospital admission for pneumonia. *Am. J. Med.* 2011; 124: 244–251.
32. Mandal P., Chalmers J.D., Choudhury G. et al. Vascular complications are associated with poor outcome in community-acquired pneumonia. *QJM.* 2011; 104: 489–495.
33. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия.* 2006; 8 (1): 54–86. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Strachunskiy L.S. et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines on diagnosis, treatment and prevention. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2006; 8 (1): 54–86 (in Russian).
34. Maisel A., Neath S.X., Landsberg J. et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14 (3): 278–286.
35. Mueller C., Scholer A., Laule-Kilian K. et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 647–654.
36. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. The Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2388–2442.
37. Schneider H.G., Lam L., Lokuge A. et al. B-type natriuretic peptide testing, clinical outcomes, and health services use in emergency department patients with dyspnea: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150 (6): 365–371.
38. Villacorta H., Duarte A., Duarte N.M. et al. The role of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in patients presenting to an emergency department with dyspnea. *Arq. Bras. Cardiol.* 2002; 79 (6): 569–572, 564–568.
39. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 111–117.
40. Deboeck G., Muylem A.V., Vachiéry J.L., Naeije R. Physiological response to the 6-minute walk test in chronic heart failure patients versus healthy control subjects. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2013; 21 (8): 997–1003.
41. José A., Corso S.D. Patients hospitalized for community-acquired pneumonia present reduced functional performance. *Braz. J. Phys. Ther.* 2013; 17 (4): 351–358.
42. Chong C.P., Street P.R. Pneumonia in the elderly: A review of the epidemiology, pathogenesis, microbiology, and clinical features. *South Med. J.* 2008; 101: 1141–1145.
43. Fung H.B., Monteagudo-Chu M.O. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2010; 8 (1): 47–62.
44. Mor A., Thomsen R.W., Ulrichsen S.P. et al. Chronic heart failure and risk of hospitalization with pneumonia: A population-based study. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24: 349–353.
45. Ware L.B., Matthay M.A. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2788–2796.
46. Marik P.E., Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. *Chest.* 2003; 124: 328–336.

47. Sura L., Madhavan A., Carnaby G. et al. Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clin. Interv. Aging.* 2012; 7: 287–298.
48. Janssens J.P., Krause K.H. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 4: 112–124.
49. Zalacain R., Torres A., Celis R. et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 294–302.
50. Kaplan V., Angus D.C. Community-acquired pneumonia in the elderly. *Crit. Care Clin.* 2003; 19: 729–748.
51. Bobylev A.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Belkova Y.A. Assessment of serum C-reactive protein level to improve community-acquired pneumonia diagnostics in patients with chronic heart failure. In: Proceedings of 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Copenhagen, 25–28 Apr. 2015: 1436.
52. Gutiérrez F., Masiá M. Improving outcomes of elderly patients with community-acquired pneumonia. *Drugs Aging.* 2008; 25 (7): 585–610.
53. Gutiérrez F., Masiá M., Rodríguez J.C. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia at the dawn of the twenty first century: a prospective study on the Mediterranean coast of Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* 2005; 11: 788–800.
54. Kaplan V., Angus D.C., Griffin M.F. et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: Age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 766–772.
55. Woods G.L., Isaacs R.D., McCarroll K.A. et al. Ertapenem therapy for community-acquired pneumonia in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51: 1526–1532.
56. Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Rodríguez-Blanco T. et al., for the EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: A population-based study. *Respir. Med.* 2009; 103: 309–316.
57. El-Solh A.A., Pietrantonio C., Bhat A. et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1650–1654.
58. Lieberman D., Lieberman D. Community-acquired pneumonia in the elderly: A practical guide to treatment. *Drugs Aging.* 2000; 17: 93–105.
59. García-Vázquez E., Marcos M.A., Mensa J. et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1807–1811.
60. Niederman M.S., Ahmed Q.A. Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Clin. Geriatr. Med.* 2003; 19: 101–120.
61. Gutiérrez F., Masiá M., Rodríguez J.C. et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 286–292.
62. Murdoch D.R. Diagnosis of *Legionella* infection. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 64–69.
63. Bellei N., Benfica D., Perosa A.H. et al. Evaluation of a rapid test (QuickVue) compared with the shell vial assay for detection of influenza virus clearance after antiviral treatment. *J. Virol. Methods.* 2003; 109: 85–88.
64. Murdoch D.R., Laing R.T., Mills G.D. et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 3495–3498.
65. Rodríguez J.C., Masiá M., Gutiérrez F. et al. *Legionella pneumophila* in community acquired pneumonia: interpretation of microbiological techniques (in Spanish). *Med. Clin. (Barc.).* 2004; 122: 277–278.
66. Monto A.S., Gravenstein S., Elliott M. et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 3243–3247.
67. Waterer G.W., Wunderink R.G. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir. Med.* 2001; 95: 78–82.
68. Yu V.L., Chiou C.C., Feldman C. et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 230–237.
69. Campbell S.G., Marrie T.J., Anstey R. et al. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest.* 2003; 123: 1142–1150.
70. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 637–644.
71. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 27–72.
72. Paganin F., Lilienthal F., Bourdin A. et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. *Eur. Respir. J.* 2004; 24: 779–785.
73. Metersky M.L., Ma A., Bratzler D.W. et al. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 342–347.
74. Saito A., Kohno S., Matsushima T. et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J. Infect. Chemother.* 2006; 12: 63–69.
75. García-Ordóñez M.A., García-Jiménez J.M., Páez F. et al. Clinical aspects and prognostic factors in elderly patients hospitalised for community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 20: 14–19.
76. El-Solh A.A., Sikka P., Ramadan F. et al. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (3, Pt 1): 645–651.
77. Gutiérrez F., Masiá M., Mirete C. et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J. Infect.* 2006; 53 (3): 166–174.
78. Kanwar M., Brar N., Khatib R. et al. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. *Chest.* 2007; 131 (6): 1865–1869.
79. Basi S.K., Marrie T.J., Huang J.Q. et al. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiography. Epidemiology, microbiology and outcomes. *Am. J. Med.* 2004; 117: 305–311.
80. Loeb M.B., Carusone S.B., Marrie T.J. et al. Interobserver reliability of radiologists interpretations of mobile chest radiographs for nursing home-acquired pneumonia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2006; 7: 416–419.
81. Albaum M.N., Hill L.C., Murphy M. et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. *Chest.* 1996; 110: 345–350.

82. Müller B., Harbarth S., Stolz D. et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect. Dis.* 2007; 7: 10. DOI:10.1186/1471-2334-7-10.
83. Castro-Guardiola A., Armengou-Arxe A., Viejo-Rodriguez A. et al. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur. J. Intern. Med.* 2000; 11: 334–339.
84. Lee Y.J., Lee J., Park Y.S. et al. Predictors of cardiogenic and non-cardiogenic causes in cases with bilateral chest infiltrates. *Tuberc. Respir. Dis.* (Seoul). 2013; 74: 15–22.
85. Israel H.L., Weiss W., Eisenberg G.M. et al. Delayed resolution of pneumonias. *Med. Clin. N. Am.* 1956; 40: 1291–1303.
86. Ali A., El Solh A.A., Alan T. et al. Radiographic Resolution of Community-Acquired Bacterial Pneumonia in the Elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004; 52 (2): 224–229.
87. Severs D., Moolenaar C., van Genderen P. Value of routine chest radiography in the diagnostic work-up of ill returned travelers. *Intern. J. General Med.* 2012; 5: 1003–1008.
88. Madelon F.E., Paling E.P., Hoepelman A.I.M. et al. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *BMC Fam. Pract.* 2012; 29: 383–393.
89. Holm A., Nexoe J., Bistrup L.A. et al. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* 2007; 57: 547–554.
90. Macfarlane J., Holmes W., Gard P. et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax.* 2001; 56: 109–114.
91. José V., Domingo M.L., Soto C. et al. Radiology of bacterial pneumonia. *Eur. J. Radiol.* 2004; 51: 102–113.
92. Tanaka N., Matsumoto T., Kuramitsu T. et al. High resolution CT findings in community-acquired pneumonia. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1996; 20: 600–608.
93. Wheeler J.H., Fishman E.K. Computed tomography in the management of chest infections: current status. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23: 232–240.
94. Syrjälä H., Broas M., Suramo I. et al. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 358–363.
95. Volpicelli G., Cardinale L., Berchiella P. et al. A comparison of different diagnostic tests in the bedside evaluation of pleuritic pain in the ED. *Am. J. Emerg. Med.* 2012; 30 (2): 317–324.
96. Esayag Y., Nikitin I., Bar-Ziv J. et al. Diagnostic value of chest radiographs in bedridden patients suspected of having pneumonia. *Am. J. Med.* 2010; 123 (1): 88.e1–88.e6.
97. Boyd A.R., Orihuela C.J. Dysregulated inflammation as a risk factor for pneumonia in the elderly. *Aging Dis.* 2011; 2 (6): 487–500.
98. Bruunsgaard H. The clinical impact of systemic low-level inflammation in elderly populations. With special reference to cardiovascular disease, dementia and mortality. *Dan. Med. Bull.* 2006; 53 (3): 285–309.
99. Kelly E., MacRedmond R.E., Cullen G. et al. Community-acquired pneumonia in older patients: does age influence systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia? *Respirology.* 2009; 14: 210–216.
100. Joffe E., Justo D., Mashav N. et al. C-reactive protein to distinguish pneumonia from acute decompensated heart failure. *Clin. Biochem.* 2009; 42 (16–17): 1628–1634.
101. Maruyama T., Gabazza E.C., Morser J. et al. Community-acquired pneumonia and nursing home-acquired pneumonia in the very elderly patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (4): 584–592.
102. Coelho L.M., Salluh J.I., Soares M. et al. Patterns of C-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. *Crit. Care.* 2012; 16 (2): R53.
103. Lacoma A., Rodríguez N., Prat C. et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31 (5): 825–833.
104. Menéndez R., Sahuquillo-Arce J.M., Reyes S. et al. Cytokine activation patterns and biomarkers are influenced by microorganisms in community-acquired pneumonia. *Chest.* 2012; 141 (6): 1537–1545.
105. Berg P., Lindhardt B.O. The role of procalcitonin in adult patients with community-acquired pneumonia – a systematic review. *Dan. Med. J.* 2012; 59 (3): A4357.
106. Almirall J., Bolívar I., Toran P. et al. Community-Acquired Pneumonia Maresme Study Group. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest.* 2004; 125 (4): 1335–1342.
107. Cals J.W., Butler C.C., Hopstaken R.M. et al. Effect of point of care testing for C-reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *Br. Med. J.* 2009; 338: 1112–1116.
108. Krüger S., Ewig S., Giersdorf S. et al. German Competence Network for the Study of Community Acquired Pneumonia (CAPNETZ) Study Group. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia: Results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (11): 1426–1434.
109. Schuetz P., Wolbers M., Christ-Crain M. et al.; ProHOSP Study Group. Prohormones for prediction of adverse medical outcome in community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections. *Crit. Care.* 2010; 14 (3): R106.
110. Schuetz P., Suter-Widmer I., Chaudri A. et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy and Hospitalisation in Patients with Lower Respiratory Tract Infections (ProHOSP) Study Group. Prognostic value of procalcitonin in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 384–392.
111. Christ-Crain M., Stolz D., Bingisser R. et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (1): 84–93.
112. Schuetz P., Batschwaroff M., Dusemund F. et al. Effectiveness of a procalcitonin algorithm to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections outside of study conditions: a post-study survey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010; 29 (3): 269–277.
113. Tang H., Huang T., Jing J. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2009; 37 (6): 497–507.
114. Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA.* 1997; 278: 2080–2084.
115. Benenson R., Magalski A., Cavanaugh S. et al. Effects of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treat-

- ment, length of stay, and mortality. *Acad. Emerg. Med.* 1999; 6: 1243–1248.
116. Marrie T.J., Wu L. Factors influencing in hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest.* 2005; 127: 1260–1270.
 117. Gleason P.P., Meehan T.P., Fine J.M. et al. Association between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2562–2572.
 118. Houck P.M., MacLehose R.F., Niederman M.S. et al. Empiric antibiotic therapy and mortality among medicare pneumonia inpatients in 10 western states: 1993, 1995, and 1997. *Chest.* 2001; 119: 1420–1426.
 119. Grossman R.F., Campbell D.A., Landis S.J. et al. Treatment of community-acquired pneumonia in the elderly: the role of cefepime, a fourth-generation cephalosporin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 43 (4): 549–554.
 120. Wilson B.Z., Anzueto A., Restrepo M.I. et al. Comparison of two guideline-concordant antimicrobial combinations in elderly patients hospitalized with severe community-acquired pneumonia. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (8): 2310–2314.
 121. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. М.: *РРО, МАКМАХ*; 2010. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines on diagnosis, treatment and prevention. Moscow: *RRO, МАКМАХ*; 2010 (in Russian).
 122. Romanelli G., Cravarezza P., Pozzi A. et al. Carbapenems in the treatment of severe community-acquired pneumonia in hospitalized elderly patients: a comparative study against standard therapy. *J. Chemother.* 2002; 14 (6): 609–617.
 123. Bradley J.S., Garau J., Lode H. et al. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *Intern. Int. J. Antimicrob. Agents.* 1999; 11 (2): 93–100.
 124. Murcia J.M., Gonzalez-Comeche J., Marin A. et al. Clinical response to ertapenem in severe community-acquired pneumonia: a retrospective series in an elderly population. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15: 1046–1050.
 125. Yanagihara K., Fukuda Y., Seki M. et al. Clinical comparative study of sulbactam / ampicillin and imipenem / cilastatin in elderly patients with communityacquired pneumonia. *Intern. Med.* 2006; 45 (17): 995–999. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1717.
 126. Shorr A.F., Zadeikis N., Xiang J.X. et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5- and 10-day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged ≥ 65 years with community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.* 2005; 27: 1251–1259.
 127. Finch R., Schurmann D., Collins O. et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral coamoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46 (6): 1746–1754.
 128. Correa J.C., Badaro R., Bumroongkit C. et al. Randomized, open-label, parallel-group, multicenter study of the efficacy and tolerability of IV gatifloxacin versus IV ceftriaxone (with or without erythromycin or clarithromycin) with the option for oral stepdown clarithromycin for treatment of patients with mild to moderate community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin. Ther.* 2003; 25 (5): 1453–1468.
 129. Frank E., Liu J., Kinasewitz G. et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.* 2002; 24 (8): 1292–1308.
 130. Vardakas K.Z., Siempos I.I., Grammatikos A. et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008; 179 (12): 1269–1277.
 131. Ye X., Sikirica V., Schein J.R. et al. Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: a retrospective claims database analysis. *Clin. Ther.* 2008; 30 (2): 358–371.
 132. Anzueto A., Niederman M.S., Pearle J. et al. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42: 73–81.
 133. Dong K., Quan D.J. Appropriately assessing renal function for drug dosing. *Nephrol. Nurs. J.* 2010; 37 (3): 304–308.
 134. Murphree D.D., Thelen S.M. Chronic kidney disease in primary care. *J. Am. Board. Fam. Med.* 2010; 23 (4): 542–550.
 135. Olyaei A.J., Bennett W.M. Drug dosing in the elderly patients with chronic kidney disease. *Clin. Geriatr. Med.* 2009; 25 (3): 459–527.
 136. Herring A.R., Williamson J.C. Principles of antimicrobial use in older adults. *Clin. Geriatr. Med.* 2007; 23 (3): 481–497.
 137. Faulkner C.M., Cox H.L., Williamson J.C. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 40 (7): 997–1004.
 138. Shakeri-Nejad K., Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2006; 7 (6): 639–651.
 139. Rubinstein E., Camm G. Cardiotoxicity of fluoroquinolones. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 49: 593–596.
 140. Andriole V.T., Haverstock D.C., Choudhri S.H. et al. Retrospective analysis of the safety profile of oral moxifloxacin in elderly patients enrolled in clinical trials. *Drug. Safety.* 2005; 28 (5): 443–452.
 141. Ferrara A.M. A brief review of moxifloxacin in the treatment of elderly patients with community-acquired pneumonia (CAP). *Clin. Intervent. Aging.* 2007; 2 (2): 179–187.
 142. Russo V., Puzio G., Siniscalchi N. et al. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. *Acta. Biomed.* 2006; 77 (1): 30–32.
 143. Morganroth J., DiMarco J.P., Anzueto A. et al. Randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2005; 128: 3398–3406.
 144. González-Castillo J., Martín-Sánchez F.J., Llinares P. et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev. Esp. Quimioter.* 2014; 27 (1): 69–86.

Поступила 22.06.15
 УДК 616.24-053.89
 Received June 22, 2015
 UDC 616.24-053.89

Информация об авторах

Бобылев Андрей Анатольевич – к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (4812) 61-13-01; e-mail: Andrey.Bobylev@antibiotic.ru

Рачина Светлана Александровна – д. м. н., руководитель отдела фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; тел.: (4812) 45-06-02; e-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

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

Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (4812) 45-06-02; e-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Дехнич Наталья Николаевна – к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (4812) 27-11-06; e-mail: n.dekhnich@mail.ru

Author information

Bobylev Andrey Anatol'evich, PhD, Assistant Lecturer at Department of Clinical Pharmacology, State Institution "Smolensk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4812) 61-13-01; e-mail: Andrey.Bobylev@antibiotic.ru

Rachina Svetlana Aleksandrovna, MD, Head of Division of Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology, Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (4812) 45-06-02; e-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.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

Kozlov Roman Sergeevich, MD, Professor, Director of Scientific and Research Institution of Antimicrobial Chemotherapy, State Institution "Smolensk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4812) 45-06-02; e-mail: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Dekhnych Natal'ya Nikolaevna, PhD, Assistant Lecturer at Department of General Internal Medicine, State Institution "Smolensk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4812) 27-11-06; e-mail: n.dekhnich@mail.ru

Оценка физической активности у больных хронической обструктивной болезнью легких: рекомендации Европейского респираторного общества

По материалам: Watz H., Pitta F., Rochester C.L. et al. *Evaluation of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recommendations of European Respiratory Society*

Eur. Respir. J. 2014; 44: 1521–1537. DOI: 10.1183/09031936.00046814

Резюме

В рекомендациях Европейского респираторного общества (ЕРО) приводятся консенсус экспертов ЕРО и современные представления о физической активности (ФА) больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Дано определение ФА; показаны влияние ее снижения на легочную функцию; необходимость госпитализации и летальность у больных ХОБЛ; распространенность низкой ФА и ее корреляции с физическим состоянием больных; подходы к лечению, направленному на улучшение ФА при ХОБЛ; описаны методы оценки ФА при ХОБЛ. Представлены также направления будущих научных исследований: в первую очередь, способность ФА модифицировать течение заболевания; методы улучшения переносимости физических нагрузок и уменьшения одышки на фоне нагрузки.

Ключевые слова: физическая активность, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная функция, реабилитация, летальность.
DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-277-290

Evaluation of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recommendations of European Respiratory Society

Summary

This European Respiratory Society (ERS) statement provides a comprehensive overview on physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A multidisciplinary Task Force of experts representing the ERS Scientific Group 01.02 "Rehabilitation and Chronic Care" determined the overall scope of this statement through consensus. Focused literature reviews were conducted in key topic areas and the final content of this Statement was agreed upon by all members. The current knowledge regarding physical activity in COPD is presented, including the definition of physical activity, the consequences of physical inactivity on lung function decline and COPD incidence, physical activity assessment, prevalence of physical inactivity in COPD, clinical correlates of physical activity, effects of physical inactivity on hospitalisations and mortality, and treatment strategies to improve physical activity in patients with COPD. This Task Force identified multiple major areas of research that need to be addressed further in the coming years. These include, but are not limited to, the disease-modifying potential of increased physical activity, and to further understand how improvements in exercise capacity, dyspnoea and self-efficacy following interventions may translate into increased physical activity.

Key words: physical activity, chronic obstructive pulmonary disease, lung function, rehabilitation, mortality.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — широко распространенное хроническое легочное заболевание, поражающее $\approx 10\%$ взрослого населения старше 40 лет [1]. Помимо прогрессирующей бронхиальной обструкции, у больных ХОБЛ нередко отмечаются множественные внелегочные проявления, сопровождаемые снижением физической активности (ФА) [2, 3]. В Глобальной инициативе по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*) физические нагрузки рекомендуются всем больным ХОБЛ [2], однако клиническое значение регулярной ФА изучено недостаточно. Целью создания данного официального документа Европейского респираторного общества (ЕРО) является суммирование современной научной информации о ФА и ее снижении у больных ХОБЛ, включая распространение, определение, последствия, методы оценки и лечения.

Методы

Пульмонологи, физиотерапевты, специалисты по лечебной физкультуре, физиологи, психологи и эпидемиологи из разных стран, занимающиеся вопросами ФА и / или исследованиями ХОБЛ, были объединены в Рабочую группу под руководством Научной группы ЕРО 01.02 "Реабилитация и длительный уход за больными". Проведены поиск научной литературы в электронных базах данных *PubMed* и *Cochrane Library* и отбор оригинальных исследований и систематических обзоров по данной теме, основанный на опыте членов Рабочей группы. Первоначальная версия документа была распространена среди всех членов Рабочей группы и критически оценена. Среди членов Рабочей группы произведена проверка на наличие конфликта интересов в соответствии с поли-

тикой ЕРО. Опубликованный документ представляет собой консенсус всех членов Рабочей группы.

Определения

ФА определяется как любые движения тела, осуществляемые за счет скелетных мышц и сопровождаемые затратами энергии [4]. ФА представляет собой сложное поведение разных видов, с разной интенсивностью, продолжительностью, паттерном и выраженностью симптомов. Физическая нагрузка является одним из видов планируемой, структурированной, повторяющейся и целенаправленной ФА [4]. В понятие ФА также включены: активность в свободное время, в пределах дома и профессиональная активность [4, 5]. Повседневная активность является другим видом ФА, этот термин применяется по отношению к комплексу ежедневных базовых нагрузок, связанных с уходом за собой и самостоятельным проживанием [6, 7].

Физическая неактивность определяется как отсутствие ФА [8], однако этот термин широко используется для обозначения уровня ФА ниже оптимального или заранее определенного порога. Такая концепция базируется на надежных доказательствах связи показателей низкого уровня ФА с плохим состоянием здоровья и неблагоприятным прогнозом [9]. Здоровые лица считаются физически неактивными при отсутствии хотя бы 1 из следующих критериев:

- минимум 30 мин умеренной ФА ≥ 5 дней в неделю;
- 20 мин интенсивной ФА хотя бы 3 дня в неделю;
- эквивалентная комбинация, в которой суммируются короткие эпизоды умеренной (3 раза по 10 мин) или интенсивной (2 раза по 10 мин) ФА [10, 11].

Эта схема представляет собой основу для рекомендаций по ФА. Однако рекомендуемые для пожилых интенсивность и продолжительность ФА могут различаться [12]. В настоящее время неизвестно, в какой степени данные рекомендации могут использоваться у больных ХОБЛ.

В последние годы уделяется много внимания негативному влиянию малоподвижного образа жизни на здоровье [13]. Малоподвижным считается образ жизни, не сопровождающийся значительными затратами энергии скелетной мускулатуры по сравнению с состоянием покоя [14]. У лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, на выполнение умеренной или интенсивной нагрузки затрачивается < 10 % общей суточной энергии [15].

Влияние физической неактивности на здоровье популяции в целом и больных хроническими заболеваниями, исключая ХОБЛ

Физическая неактивность является фундаментальной характеристикой многих хронических заболеваний, выступая в качестве и причины, и следствия. Доказано, что при снижении ФА повышается частота сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17], ожирения [18], сахарного диабета [19, 20], рака [21], деменции [22] и физической инвалидизации [23]. Также ФА может снижаться или ухудшаться в результате многих заболеваний за счет уменьшения физиологического резерва. При физической неактивности развиваются хронические заболевания и их последствия, чем объясняется связь с более высокой общей летальностью у пожилых при снижении ФА, оцененном субъективно или объективно [24, 25]. Точный механизм взаимодействия физической неактивности с анатомическими и физиологическими изменениями при старении и заболеваниях, как и влияние на летальность и заболеваемость, изучен недостаточно.

Влияние физической неактивности на снижение легочной функции и частоту ХОБЛ

Проблема долговременного влияния регулярной ФА на снижение легочной функции и частоту ХОБЛ изучалась в нескольких эпидемиологических популяционных исследованиях [26–30]; их основные характеристики и результаты суммированы в табл. 1.

Таблица 1
Исследование физической неактивности и снижения легочной функции или частоты ХОБЛ
Table 1
Studies on physical inactivity and lung function decline or COPD incidence

Первый автор, ссылка	Дизайн и условия, страна проведения исследования	Число больных, средняя длительность наблюдения	Характеристика больных*	Оценка ФА	Конечный показатель	Основной результат
R.W.Jakes [26]	Популяционное когортное, Великобритания	л = 12 283 3,7 года	45 % – мужчины Возраст – 59 ± 9 лет ОФВ ₁ , л: мужчины – 3,0 ± 0,7 женщины – 2,2 ± 0,5	Стандартизованный вопросник	Снижение ОФВ ₁ , мл в год	У женщин подъем по лестнице на большую высоту связан с более медленным снижением ОФВ ₁ : –0,31; –0,11; –0,03 и 0,04 % при подъеме на 0; 1–5; 6–10 и > 10 пролетов лестницы в день соответственно (р < 0,004) Энергичная ФА в свободное время сопровождалась более медленным снижением ОФВ ₁ у женщин: на –0,22; –0,34; 0,27 и 0,03 % при отсутствии ФА и длительности ФА < 0,25; 0,25–1,00 и > 1 ч в неделю соответственно (р < 0,004) Результаты получены на основании модели линейной регрессии, скорректированной по возрасту, статусу курения и изменению массы тела, % У мужчин взаимосвязь ОФВ ₁ с ФА отсутствовала

Клинические рекомендации

<i>M. Pelkonen</i> [27]	Когорта сельских жителей – мужчин с высоким уровнем ФА, Финляндия	$n = 186$ 25 лет	100 % – мужчины Возраст – 54 ± 5 лет ОФВ _{0,75} – $2,9 \pm 0,6$ л	Валидизированный вопросник	Снижение ОФВ _{0,75} , мл в год	Снижение ОФВ _{0,75} в течение 25 лет составило 44,4; 40,5 и 36,5 мл в год при низком, умеренном и высоком уровне ФА соответственно ($p = 0,035$) Результаты получены на основании модели линейной регрессии, скорректированной по возрасту, массе тела и статусу курения
<i>Y.J. Cheng</i> [28]	Выборка больных из клиник США	$n = 5\,707$ 1,6 года	87 % – мужчины Возраст – 25–55 лет	Со слов пациентов	Снижение ОФВ ₁ и ФЖЕЛ, мл в год	У мужчин, сохранявших ФА в течение исследования, ОФВ ₁ повысился на 50 мл, а ФЖЕЛ – на 70 мл, тогда как у лиц, продолжавших вести малоподвижный образ жизни, ОФВ ₁ и ФЖЕЛ снизились на 30 и 20 мл соответственно Результаты получены на основании метода наименьших квадратов с коррекцией по статусу курения и употреблению алкоголя, возрасту, исходному росту, исходной легочной функции и длительности наблюдения У женщин такая взаимосвязь отсутствовала
<i>J. Garcia-Aymerich</i> [29]	Популяционное когортное, Дания	$n = 6\,790$ 10 лет	43 % – мужчины Возраст – 52 ± 12 лет ОФВ ₁ – $2,7 \pm 0,9$ л ФЖЕЛ – $3,3 \pm 1,0$ л	Валидизированный вопросник	Частота ХОБЛ (ОФВ ₁ / ФЖЕЛ) ≤ 70 %	У активных курильщиков с умеренной или высокой ФА отмечен меньший риск развития ХОБЛ, чем у курильщиков с низкой ФА (ОР – 0,77; $p = 0,027$) Результаты получены на основании логистической регрессионной модели с коррекцией по полу, возрасту, образованию, ИМТ, изменениям массы тела в период исследования, БА, одышке, мокроте, статусу и длительности курения У бывших курильщиков и некурящих такая взаимосвязь отсутствовала
					Снижение ОФВ ₁ и ФЖЕЛ, мл в год	У активных курильщиков с умеренной или высокой ФА установлена более медленная, чем при низкой ФА, скорость снижения: • ОФВ ₁ (относительные изменения ОФВ ₁ – +2,6 и +4,8 мл в год соответственно; $p = 0,006$) • ФЖЕЛ (относительные изменения ОФВ ₁ – +2,6 и +7,7 мл в год соответственно; $p < 0,0001$) Результаты получены в логистической регрессионной модели с коррекцией по полу, возрасту, образованию, ИМТ, изменениям массы тела в период исследования, ишемической болезни сердца, одышке, мокроте, статусу курения, длительности курения, потреблению алкоголя и исходной легочной функции У некурящих и бывших курильщиков такой взаимосвязи не выявлено
<i>J. Garcia-Aymerich</i> [30]	Популяционное когортное, Дания	$n = 6\,568$ 16 лет	41 % – мужчины Возраст – 49 ± 11 лет ОФВ ₁ – $2,7 \pm 0,8$ л ФЖЕЛ – $3,4 \pm 1,0$ л	Валидизированный вопросник	Частота ХОБЛ (ОФВ ₁ / ФЖЕЛ) ≤ 70 %	У лиц с умеренной или высокой ФА риск развития ХОБЛ ниже, чем у лиц с низкой ФА (ОР – 0,79; $p = 0,025$) Результаты получены в логистической регрессионной модели с коррекцией по полу, возрасту, уровню образования, ИМТ, наличию мокроты, БА, статусу курения и взвешены с использованием структурных моделей для решения краевых задач, что позволило повторно измерять ФА, легочную функцию и коварианты У некурящих и бывших курильщиков такой взаимосвязи не выявлено
					Снижение ОФВ ₁ и ФЖЕЛ, мл / год	У лиц с умеренной или высокой ФА скорость снижения ОФВ ₁ была меньше, чем при низкой (относительные изменения ОФВ ₁ – +7,4 и +10,3 мл в год соответственно; $p < 0,001$) У лиц с умеренной или высокой ФА скорость снижения ФЖЕЛ была меньше, чем при низкой ФА (относительные изменения ОФВ ₁ – +6,9 и +10,0 мл в год соответственно; $p < 0,001$) Результаты получены в логистической регрессионной модели с коррекцией по полу, возрасту, образованию, ИМТ, наличию мокроты, статусу курения, потреблению алкоголя и исходной легочной функции и взвешены с использованием структурных моделей для решения краевых задач, что позволило повторно измерять ФА, легочную функцию и коварианты

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОФВ_{0,75} – объем форсированного выдоха за 0,75 с; ОР – отношение рисков; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИМТ – индекс массы тела; БА – бронхиальная астма; * – показатели представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Note: * – subjects' characteristics are presented as mean $\pm$ SD, unless otherwise stated.

Во всех исследованиях выявлена обратная взаимосвязь между уровнем ФА и скоростью снижения легочной функции хотя бы в 1 популяционной подгруппе или для одного из изучаемых показателей. Однако взаимосвязь между низкой ФА и быстрым снижением легочной функции прослеживается не во

всех популяционных подгруппах и не для всех показателей. Такая нестабильность эффекта объясняется различиями при отборе больных в разных исследованиях, отсутствием коррекции результатов по сопутствующим факторам и тем, что во время наблюдения не принимались во внимание изменения ФА.

Эти недостатки преодолены только в 1 исследовании, в котором продемонстрировано положительное влияние регулярной ФА на легочную функцию и риск развития ХОБЛ у активных курильщиков, хотя этот эффект отсутствовал и у бывших курильщиков, и у некурящих [29, 30].

Оценка ФА

Вопросники

У больных ХОБЛ ФА оценивается с помощью вопросников, которые широко применяются в эпидемиологических и крупных клинических исследованиях, поскольку они недороги и просты в использовании [31]. Многие вопросники охватывают различные аспекты ФА, такие как величина, тип, интенсивность, симптомы на фоне физической нагрузки и ограничения повседневной активности [31]. При выборе вопросника следует учитывать его предназначение, цели исследования, валидизацию, воспроизводимость (тест — ретест) и чувствительность к изменению уровня ФА пациента [32]. В исследованиях ХОБЛ для повышения надежности вопросника необходимо принимать во внимание и дополнительные требования, например наличие информации о низкоинтенсивной ФА [31, 33] или версии для заполнения исследователем [34]. В другие практические критерии могут быть включены версии вопросника, адаптированного к культуре изучаемой популяции, время, необходимое для его заполнения, и возможность сравнивать результаты разных исследований.

В систематических обзорах последних лет рассматриваются все доступные вопросники для оценки ФА у пожилых или больных хроническими заболеваниями [35, 36]. Из 104 вопросников, отобранных для этих обзоров, 15 были разработаны для больных ХОБЛ. Их надежность — 85 %, воспроизводимость (тест — ретест) — 69 %, чувствительность — только 19 %; ни один вопросник не был основан на приведенных критериях физической неактивности [37]. В настоящее время этот пробел заполнен данными проекта "Инновационные медицинские инициативы", в рамках которого разработан надежный вопросник *PROactive*, предназначенный для оценки ФА у больных ХОБЛ и заполняемый самими пациентами (www.proactivecopd.com).

Общей методологической проблемой является "ошибка памяти", снижающая надежность результатов исследования, если она не связана с процессом разработки и валидизации. В исследовании *B.E. Garfield et al.* [38] оцениваются 4 вопросника в сравнении с прямым измерением ФА с помощью акселерометра. Показано, что больные с любыми отклонениями ФА выявляются только при помощи Станфордского вопросника 7-дневной ФА, тогда как остальные 3 вопросника слабо взаимосвязаны с прямыми измерениями ФА. В 2 других исследованиях корреляция между оценкой ФА по вопросникам и по данным акселерометра либо отсутствовала [39], либо с ее помощью выявить крайне неактивных больных не представлялось возможным [40].

Несмотря на методологические недостатки вопросников на индивидуальном уровне, они могут использоваться для измерения ФА у больных ХОБЛ. Выбор вопросника зависит от цели оценки ФА.

Шагомеры

Шагомеры — небольшие легкие портативные и необременительные приборы, при помощи которых подсчитывается число шагов за определенный период, пройденное расстояние и энергетические затраты [31]. Сегодня доступно много моделей шагомеров, различающихся по стоимости, механизму измерения, хранению данных и чувствительности. С помощью шагомера точно подсчитывается число шагов, однако менее точно — расстояние и еще менее точно — затраты энергии [41]. С помощью шагомера возможна недооценка числа шагов и затрат энергии при медленной ходьбе, свойственной многим больным ХОБЛ [42–44]. При этом снижается точность измерений у больных со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степенью заболевания. Тем не менее шагомеры могут быть полезным мотивационным инструментом для повышения повседневной ФА, особенно в дополнение к другим методам [45–47].

Мониторы активности

Акселерометры — это портативные электронные устройства, которые крепятся на теле и реагируют на ускорение движения тела. При их помощи возможно количественно выразить ФА и определить время, затраченное на ФА, выше или ниже заранее установленного уровня, подсчитать число шагов и энергетические затраты [31]. Интерес к акселерометрам возрастает, т. к. они предоставляют объективные данные, которые нельзя получить с помощью вопросников или шагомеров.

Акселерометры реагируют на движение вдоль 1 (1-осные), 2 (2-осные) или 3 (3-осные) осей. На 1-осный акселерометр поступает та же информация, что и на шагомер, но с преимуществом оценки ускорения движения в дополнение к простому подсчету шагов; 2- и 3-осные акселерометры реагируют на движение в более широком диапазоне и, таким образом, более чувствительны, чем 1-осные [48]. При мониторинге ФА акселерометры нередко комбинируются с другими физиологическими датчиками, например, для измерения частоты сердечных сокращений или температуры, либо используются в составе систем наблюдения для повышения их точности в определении ежедневной ФА и расходов энергии [49–51].

Надежность мониторов в оценке ФА больных ХОБЛ была предметом многих исследований последних лет [31, 39, 42, 43, 49, 52–61]. В 2 исследованиях с участием больных ХОБЛ изучалась надежность 6 распространенных моделей акселерометров относительно выявления "золотого стандарта" непрямого калориметрии и метода двойной меченой воды (ДМВ) [62, 63]. Наиболее надежными и подходящими для использования при ХОБЛ оказались 3-осные акселерометры *DynaPort MiniMod (McRoberts BV,*

Нидерланды), *Actigraph GT3X* (*Actigraph*, США) и *SenseWear Armband* (*BodyMedia*, США) [62, 63]. Надежность этих приборов подтверждена также и в других исследованиях с участием больных ХОБЛ [42, 43, 49, 52, 54–56, 58].

На результат мониторингирования ФА могут влиять несколько факторов. Некоторые приборы принимают вибрацию транспортных двигателей за повышенную ФА, но эти помехи устраняются с помощью специального фильтра сигнала акселерометра [64]. Важным фактором является длительность использования прибора (число дней и часов в день), которая также может влиять на надежность оценки ФА [65, 66]. Интересно, что в воскресенье у больных ХОБЛ I–III стадий (GOLD) отмечается намного более низкий уровень ФА, чем в другие дни недели [65]. В одном из исследований показано, что у больных ХОБЛ IV стадии (GOLD) для однократной оценки ФА достаточно 2–3 дней, тогда как у больных ХОБЛ I стадии требуется до 5 дней [65]. Для анализа долговременной динамики ФА, чтобы продемонстрировать эффект легочной реабилитации у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, достаточно 4 дней, исключая выходные [67].

У акселерометров имеются некоторые недостатки. Представление данных различается в акселерометрах разных типов, при этом затрудняется сравнение результатов исследований, в которых использовались различные приборы [68]. Кроме того, индивидуальный расчет энергозатрат у пациента может быть недостаточно точным, особенно при функциональных ограничениях, связанных с хроническим заболеванием и влияющих на скорость и эффективность движения [69]. Стоимость разных приборов также может существенно различаться.

Метод двойной меченой воды

При помощи метода ДМВ косвенно оцениваются общие энергозатраты организма человека за определенный период (например 2 нед.) [70]. Методика заключается в пероральном приеме установленной дозы дейтерия и ^{18}O ($^2\text{H}_2\text{O}$ и H_2^{18}O). Дейтерий выводится из организма с мочой, а ^{18}O — как водный компонент мочи и CO_2 . Разница между концентрацией этих изотопов в моче отражает продукцию CO_2 организмом человека, которая легко переводится в энергию [71].

Главным недостатком метода с точки зрения оценки ФА при ХОБЛ является невозможность с его помощью разделить энергозатраты, связанные с ФА, и метаболизм, обусловленный потреблением питательных веществ. Поэтому, несмотря на то, что метод ДМВ применяется для оценки общих энергозатрат у больных ХОБЛ [63, 72, 73], его возможности при оценке ФА ограничены множеством сопутствующих факторов, которые поддаются коррекции у здорового человека, но не у больного ХОБЛ. Например, в одном из исследований с применением ДМВ у больных тяжелой ХОБЛ сделан вывод о более высоких, чем у контрольных пациентов, активных энергозатратах при ХОБЛ, что может быть связано с повышенным потреблением кислорода при дыха-

нии и снижением механической активности больных [72]. В то же время реальная ФА у больных ХОБЛ снижена [65]. По-видимому, место метода ДМВ у больных ХОБЛ должно ограничиваться вопросами баланса калорий, а не оценкой длительности и интенсивности ФА.

Уровень ФА у больных ХОБЛ

ФА у больных ХОБЛ значительно снижена по сравнению со здоровыми (контрольными) пациентами [65, 74–81]. Показано, что у больных ХОБЛ время, затрачиваемое на ходьбу, гораздо меньше, чем у здоровых (контрольных) пациентов соответствующего возраста [74, 76, 77, 80, 82]. Те же результаты получены в разных ситуациях у пациентов с разными культурологическими характеристиками, в разных географических областях и при использовании разных методов оценки ФА. Кроме того, у больных ХОБЛ интенсивность движений ниже, чем у здоровых (контрольных) пациентов соответствующего возраста; это означает, что больные ХОБЛ ходят более медленно [74]. Предполагается, что ФА у больных ХОБЛ снижена уже на ранних стадиях заболевания [83–85]. Большинство больных не выполняют рекомендаций по поддержанию должного уровня ФА. В одном из исследований ($n = 177$) установлено, что только у 26 % больных со средним ОФВ₁ 52 %_{долж.} отмечено ≥ 30 мин непрерывной ФА средней интенсивности в течение ≤ 5 дней в неделю. Доля таких больных повышалась до 50 %, если общая продолжительность ФА 30 мин суммировалась из трех 10-минутных эпизодов [86]. В другом исследовании ($n = 73$) сообщается, что только у 29 % больных ХОБЛ отмечена умеренная ФА суммарно в течение 30 мин в день [87]. По сравнению с контрольными пациентами продолжительность умеренной ФА у больных ХОБЛ снижена на ≥ 50 % при ее оценке по 10-минутным эпизодам [88].

Факторы, влияющие на ФА больных ХОБЛ

В данном разделе обсуждаются взаимосвязи между ФА и клиническими характеристиками больных ХОБЛ, такими как тяжесть заболевания, сопутствующие заболевания, обострения, поведенческие факторы. Поскольку большинство таких исследований были поперечными, сделать выводы о направленности выявленных взаимосвязей не представляется возможным [89]. Следует учитывать, что в целом ФА зависит от многих факторов, включая биологические, поведенческие, генетические, социальные, экологические, культурные и политические [90]. В данном разделе эти аспекты обсуждаются применительно к ХОБЛ.

Легочная функция

Отмечена слабая или умеренная положительная взаимосвязь ОФВ₁ с объективной оценкой ФА у больных ХОБЛ (табл. 2) [39, 65, 74, 77, 79, 80, 91, 92]. В целом с помощью ОФВ₁ объясняется только небольшая часть вариабельности ФА у больных ХОБЛ. У та-

ких пациентов отмечается более тесная корреляция максимальной произвольной вентиляции с ФА [92]. Взаимосвязи между ФА и другими параметрами легочной функции изучались в небольшом числе исследований: в 3 из них [74, 80, 93] получена слабая или умеренная положительная взаимосвязь между ФА и диффузионной способностью легких, в 1 [94] выявлена тесная самостоятельная линейная регрессия. Сильная обратная взаимосвязь получена между динамической гиперинфляцией, измеренной в лабораторных условиях при кардиореспираторном нагрузочном тестировании на стационарном велоэргометре, и ФА [95]. Несмотря на то, что нарастание тяжести вентиляционных нарушений сопровождается снижением ФА у больных ХОБЛ, взаимосвязь между этими процессами достаточно слабая. Таким образом, уровень ФА не может точно прогнозироваться по измерениям легочной функции, выполненным в состоянии покоя.

Переносимость физической нагрузки

Переносимость физической нагрузки, которая оценивается при использовании различных тестов с физической нагрузкой, представляет собой комплекс параметров, относящихся к возможности пациента выполнять физическую работу [4]. Во многих иссле-

дованиях ХОБЛ выявлена умеренная положительная взаимосвязь между либо расстоянием, пройденным при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ), либо пиковой мощностью нагрузки при тестировании с возрастающей нагрузкой и объективной оценкой ФА (табл. 3) [40, 65, 74, 79, 96].

В 2 исследованиях оценивалось прогностическое значение 6-МШТ для выявления физически неактивных больных ХОБЛ с объективно оцененным уровнем ФА < 1,4 (с ФА было связано < 40 % суммарных суточных энергозатрат). В обоих исследованиях расстояние, пройденное при выполнении 6-МШТ, оказалось недостаточно надежным показателем при выявлении физически неактивных больных ХОБЛ, несмотря на то, что взаимосвязь между пройденным расстоянием и ФА была умеренно выраженной [40, 65].

Самозффективность

Самозффективность, вера пациента в возможность выполнить конкретную задачу в конкретных условиях зависит от ожиданий больного в результате его действий [97]. Теоретически более высокая самозффективность может сопровождаться более высокой ФА, а при более высокой ФА может усилиться вера в собственные силы. Тем не менее самозффектив-

Таблица 2
Взаимосвязь между ОФВ₁ и ФА, оцененной с помощью акселерометра, продемонстрированная в некоторых репрезентативных поперечных исследованиях
Table 2
Relationship between FEV₁ and physical activity in some representative cross-sectional studies

Первый, автор ссылка	Дизайн и условия, страна проведения исследования	Пациенты, n (мужчины / женщины)	Основная цель исследования	Козффициент корреляции	p	Основной результат
B.G.Steele [39]	Одноцентровое с "удобной" выборкой, США	47 (44 / 3)	Удобство использования акселерометра	0,62	< 0,001	По предварительным данным показано, что с помощью 3-осного датчика движения показатели ходьбы и ФА у больных ХОБЛ измеряются более надежно и стабильно
B.Belza [91]	Одноцентровое с "удобной" выборкой, США	63 (60 / 3)	Исследование корреляций ФА	0,37	< 0,01	ФА наиболее достоверно проявляется при пешем хождении
F.Pitta [74]	Одноцентровое с "удобной" выборкой, Бельгия	50 (36 / 14)	Сравнение ФА больных ХОБЛ и здоровых лиц	0,28	< 0,05	У больных ХОБЛ повседневная ФА значительно снижена. Функциональные исследования физических возможностей лучше всего отражают уровень ФА
P.P.Walker [80]	Одноцентровое с "удобной" выборкой, Великобритания	23 (12 / 11)	Оценка активности нижних конечностей и выявление ее взаимосвязи с лабораторной оценкой ФА до и после реабилитации больных ХОБЛ	0,57	< 0,001	ФА у больных ХОБЛ тесно связана с состоянием нижних конечностей, и которое при ХОБЛ хуже, чем у здоровых того же возраста группы контроля
N.A.Hernandes [77]	Одноцентровое с "удобной" выборкой, Бразилия	40 (18 / 22)	Оценка ФА и ее корреляции с клиническими показателями при ХОБЛ	0,17	Недостаточно	ФА весьма умеренно коррелирует с максимальной и функциональной физической емкостью
H.Watz [65]	Одноцентровое с "удобной" выборкой, Германия	163 (122 / 41)	Различные анализы ФА и ее корреляций с клиническими характеристиками при ХОБЛ	0,42	< 0,01	Клинические характеристики больных ХОБЛ очень неполно отражают их ФА
B.Waschki [79]	Многоцентровое с "удобной" выборкой, Великобритания, Нидерланды	127 (79 / 48)	Оценка комплаенса с ношением акселерометра и взаимосвязей характеристик болезни с ФА	0,65*	< 0,001	Показаны прекрасный комплаенс при ношении монитора ФА, а также стойкие взаимосвязи между ФА и соответствующими характеристиками болезни

Примечание: * – стандартизованный коэффициент регрессии, скорректированный по возрасту, полу, исследовательскому центру и ИМТ > 30 кг / м².
Note: * – Standardised regression β -coefficient adjusted for age, sex, study site and body mass index > 30 kg · m⁻².

ность у больных ХОБЛ очень слабо коррелировала с объективной оценкой ФА (ходьбой) по вопроснику самооффективности – ходьбы (SEQ-W) [91]. Более того, в исследовании с участием больных ХОБЛ ($n = 165$) общая самооффективность, измеренная по шкале общей самооффективности (SES6), вообще не была связана с ФА [98].

Социально-демографические факторы и окружающая среда

На повседневную активность больных ХОБЛ оказывают влияние некоторые социально-демографические факторы, в т. ч. этническая принадлежность, социально-экономический статус, трудоустройство, уровень образования, выбор пациентом места жительства, сезонные колебания температуры и влажности воздуха.

Среди здоровых лиц низкая ФА связана с низким социально-экономическим статусом, уровнем образования и принадлежностью к другим расам, кроме европейской [99–101]. Однако это необязательно относится к больным ХОБЛ: в 2 исследованиях [102, 103] низкий уровень ФА сопровождался высоким со-

циально-экономическим статусом. В этих исследованиях трудно разграничить влияние социально-экономического статуса от других факторов, таких как географическое положение, этнические и культурные различия, но вполне возможно, что у лиц с более низким социально-экономическим статусом результаты зависели от ходьбы пешком и использования общественного транспорта. Кроме того, в данных исследованиях участвовали преимущественно больные с тяжелой бронхиальной обструкцией, поэтому полученные результаты нельзя переносить на больных с менее выраженными нарушениями легочной функции.

Погода, климатические условия и высота над уровнем моря также оказывают влияние на ФА больных ХОБЛ. При сильных жаре, холоде и / или высокой концентрации пыли или других поллютантов в воздухе могут усиливаться симптомы ХОБЛ, бронхоконстрикция, провоцироваться обострения ХОБЛ [104–106], препятствуя ФА [107, 108]. Также имеются сообщения и о сезонных колебаниях повседневной ФА [93, 109–111] с тенденцией к ее снижению в периоды с более низкой температурой воздуха. Большая высота над уровнем моря также может

Таблица 3
Взаимосвязь между переносимостью физической нагрузки и ФА, оцененной с помощью акселерометра, продемонстрированная в некоторых репрезентативных поперечных исследованиях

Table 3
Relationship between exercise tolerance and physical activity in some representative cross sectional studies

Первый автор, ссылка	Дизайн и условия, страна проведения исследования	Пациенты, n (мужчины / женщины)	Основная цель исследования	Коэффициент корреляции	Оценка переносимости физической нагрузки	p	Основной результат
B. G. Steele [39]	Одноцентровое с "удобной" выборкой, США	47 (44 / 3)	Удобство использования акселерометра	6-МШТ	0,74	< 0,001	По предварительным данным показано, что с помощью 3-осного датчика движения показатели ходьбы и ФА у больных ХОБЛ измеряются более надежно и стабильно
B. Belza [91]	Одноцентровое с "удобной" выборкой, США	63 (60 / 3)	Исследование корреляций ФА	6-МШТ	0,60	< 0,001	ФА наиболее достоверно проявляется при пешем хождении
F. Pitta [74]	Одноцентровое с "удобной" выборкой, Бельгия	50 (36 / 14)	Сравнение ФА у больных ХОБЛ и здоровых лиц	6-МШТ; $W_{\max}$, пиковое; $V O_2$, % доп.	0,76 0,64 0,33	< 0,0001 < 0,0001	У больных ХОБЛ повседневная ФА значительно снижена. Функциональные исследования физических возможностей лучше всего отражают уровень ФА
G. Eliason [96]	Многоцентровое с "удобной" выборкой, Швеция	44 (28 / 16)	Взаимосвязи между ФА и клиническими характеристиками ХОБЛ	6-МШТ	0,34*	0,03	Средний уровень ФА и ФА по крайней мере умеренной интенсивности положительно коррелируют с физической емкостью
B. Waschki [79]	Многоцентровое с "удобной" выборкой, Великобритания, Нидерланды	27 (79 / 48)	Оценка комплаенса с ношением 1 акселерометра и взаимосвязей характеристик болезни с ФА	6-МШТ	0,47**	< 0,001	Показаны прекрасный комплаенс при ношении монитора ФА, а также стойкие взаимосвязи между ФА и соответствующими характеристиками болезни
H. Watz [65]	Одноцентровое с "удобной" выборкой, Германия	163 (122 / 41)	Анализ различных показателей ФА и ее корреляций с клиническими характеристиками при ХОБЛ	6-МШТ	0,46	< 0,001	Взаимосвязь с клиническими исходами заболевания
A. J. van Gestel [40]	Одноцентровое с "удобной" выборкой, Швейцария	70 (49 / 21)	Прогнозирование уровня ФА по результатам 6-МШТ	6-МШТ	0,69	< 0,001	При использовании 6-МШТ физическая неактивность прогнозируется ненадежно

Примечание: $W_{\max}$ – максимальная нагрузка; $V O_2$ – потребление кислорода; * – стандартизованный коэффициент регрессии β , ** – стандартизованный коэффициент регрессии β , скорректированный по возрасту, полу, исследовательскому центру и ИМТ > 30 кг / м².

Notes: $W_{\max}$ – maximal workload; $V O_2$ – oxygen uptake; * – standardised regression β -coefficient; ** – standardized regression β -coefficient adjusted for age, sex, study site and body mass index > 30 kg · m⁻².

оказывать влияние на ФА, поскольку при увеличении высоты усугубляется артериальная гипоксемия в покое и / или при физической нагрузке и снижается переносимость нагрузок больными ХОБЛ [112]. Географическое расположение само по себе не оказывает существенного влияния на ФА (если не учитывать такие факторы, как климат, высота или социально-экономический статус), и у больных ХОБЛ в разных географических районах Европы и США отсутствуют достоверные различия в ФА [78, 79]. Наконец, ФА зависит от дня недели: общий уровень и интенсивность ниже в выходные по сравнению с другими днями недели [63, 65].

Обострения ХОБЛ

В период обострения ХОБЛ и сразу после него ФА резко падает [113, 114]. Более того, период восстановления после обострения продолжается несколько недель, и ФА может не вернуться к уровню до начала обострения [113, 114].

Даже у больных с легкими обострениями, не требующими госпитализации, выявлена тенденция к увеличению времени пребывания дома в период обострения [115]. Более того, у больных с частыми обострениями время пребывания вне дома сокращается быстрее, чем в случаях редких обострений [115]. Это подтверждено в исследовании, по результатам которого показан более низкий уровень ФА у пациентов, перенесших > 1 обострения [79].

Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания — частое явление при ХОБЛ [116–118], и они могут независимо от других факторов оказывать влияние на ФА. В поперечном исследовании ($n = 170$) показано, что дисфункция левого желудочка (оцененная по концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP и при эхокардиографии) у больных ХОБЛ сопровождалась снижением уровня ФА вне зависимости от тяжести ХОБЛ (GOLD) или по многомерному индексу BODE (ИМТ, бронхиальная обструкция, одышка, переносимость физических нагрузок) [119]. В этом исследовании снижение ФА не было связано с депрессией, тревожностью, анемией, артериальным давлением или пониженным питательным статусом [119]. В той же когорте больных ФА была достоверно ниже при наличии метаболического синдрома при любой стадии ХОБЛ по сравнению с больными ХОБЛ без такового [120]. Пока остается неясным, какой компонент метаболического синдрома вносит основной вклад в снижение ФА при ХОБЛ. Так, у больных ХОБЛ с ожирением ФА ниже, чем при нормальной или недостаточной массе тела [121, 122]. Более того, показано, что диабет четко связан с низкой активностью при ХОБЛ вне зависимости от других факторов [102]. В когорте пациентов с впервые диагностированной ХОБЛ низкая ФА теснее связана с наличием сопутствующих заболеваний, чем с бронхиальной обструкцией [123].

В нескольких исследованиях сила и масса четырехглавой мышцы бедра, которые нередко снижают-

ся при ХОБЛ, положительно коррелировали с ФА [74, 79, 85]. В исследовании [79] показатель силы квадрицепсов у больных ХОБЛ явился прогнозом уровня ФА независимо от ОФВ₁. Напротив, сила мышц верхних конечностей не коррелировала с ФА при ХОБЛ [94, 119].

У больных ХОБЛ часто встречаются нарушения эмоциональной сферы (депрессия и тревожность) [124]. Из 6 исследований, в которых изучалась взаимосвязь между ФА и депрессией у больных ХОБЛ [79, 80, 119, 125–127], достоверная взаимосвязь была выявлена только в 2 [80, 127]. В исследовании [127] высокая степень тревожности сопровождалась высоким уровнем ФА, а выраженные симптомы депрессии сопровождалась снижением ФА, однако эти результаты получены только при включении тревожности в статистическую модель.

Системное воспаление

В общей популяции растет объем доказательств о тесной взаимосвязи между ФА, воспалением и иммунным статусом; в частности показано, что при регулярной ФА средней интенсивности снижается системное воспаление [128–131]. Потенциальные механизмы, лежащие в основе этого явления, включают высвобождение противовоспалительных миокинов за счет сокращения мышечных волокон [132]. В 4 исследованиях с участием больных ХОБЛ показано, что системное воспаление низкой интенсивности связано со снижением уровня ФА даже при учете сопутствующих факторов [79, 94, 119, 133]. В чем причина такой взаимосвязи — в противовоспалительном влиянии регулярной ФА или в механизмах системного воспаления при ХОБЛ — предстоит выяснить в будущих исследованиях [134].

Состояние здоровья

У пациентов с ХОБЛ оценка ФА нередко проводится одновременно с оценкой состояния здоровья. В большинстве исследований сниженное состояние здоровья, оцениваемое генерическими или специфическими для данного заболевания методами, слабо или умеренно коррелировало с более низкими объемом и интенсивностью ФА при ХОБЛ [79, 91, 102, 135, 136]. Изменение уровня ФА с течением времени приводило к однонаправленным изменениям состояния здоровья [137]. В большинстве вопросников для оценки качества жизни содержатся пункты, посвященные ФА, чем можно объяснить обнаруженные взаимосвязи.

Симптомы

Одышка при физических нагрузках при ХОБЛ является главным симптомом, ограничивающим их переносимость, при этом ФА снижается [138]. Соответственно, при ощущении больными одышки при нагрузке уменьшается их повседневная ФА [110, 139]. Действительно, более сильная одышка при ХОБЛ, оцененная по модифицированной шкале Исследовательского совета Великобритании (MRC), была связана с более низким уровнем ФА [65, 79].

Еще одним частым симптомом при ХОБЛ является утомляемость [140]. Взаимосвязь между утомляемостью и ФА изучалась в исследовании с использованием вопросника функциональной оценки терапии хронических заболеваний и усталости (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue*). После коррекции по нескольким сопутствующим факторам выявлена достоверная взаимосвязь между ФА и утомляемостью [79]. Может ли боль влиять на ФА больных ХОБЛ и если может, то в какой степени, пока остается неизвестным.

Влияние низкой ФА на частоту госпитализаций у больных ХОБЛ

На сегодняшний день взаимосвязь между уровнем регулярной ФА и частотой госпитализаций при обострениях ХОБЛ изучалось в 7 проспективных продольных исследованиях [30, 113, 141–145] и во всех показана стабильная достоверная взаимосвязь низкой ФА с повышением риска госпитализаций. Несмотря на то, что результаты скорректированы по сопутствующим факторам, только в 1 исследовании коррективка производилась еще и по частоте предшествующих направлений в стационар по поводу ХОБЛ, которые являются важнейшим фактором повторных госпитализаций [146]. Продемонстрировано, что объем регулярной ФА, необходимый для получения доказательств достоверного влияния на частоту госпитализаций у пациентов с ХОБЛ, достаточно невелик и эквивалентен ходьбе пешком или езде на велосипеде в течение 2 ч в неделю [30, 113, 141–145].

Влияние низкой ФА на выживаемость больных ХОБЛ

В 3 продольных исследованиях с длительностью наблюдения 3–12 лет показано, что при низком уровне ФА прогнозируется общая летальность при ХОБЛ [144, 145, 147]. Эти результаты сохранялись неизменными в разных ситуациях, при разных характеристиках больных и методах оценки ФА. При анализе летальных исходов по респираторным причинам отдельно от кардиоваскулярных летальных исходов и общей летальности получены аналогичные результаты [144]. Оценка ФА включена в качестве прогностического фактора в многомерную прогностическую шкалу для больных стабильной ХОБЛ [148].

Снижается ли риск летального исхода при улучшении ФА у пациентов с ХОБЛ и если да, то в какой степени, пока остается неясным. Логично предположить, что у больных с прогрессирующим снижением ФА прогноз хуже, чем у лиц с сохранным достаточным уровнем ФА.

Терапевтические подходы к повышению ФА

Фармакологическое лечение

Известно, что при терапии бронхолитическими препаратами уменьшается одышка и повышается переносимость физических нагрузок, однако эта взаимосвязь изучена только в нескольких клинических исследованиях [149–151]. Получены положительные

результаты, а именно — повышение ФА на фоне терапии бронхолитическими препаратами. В нерандомизированном открытом исследовании ($n = 23$) использовался длительно действующий β -агонист [150], тогда как в другое исследование был включен ретроспективный анализ подгрупп [151]. В 2 рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях не установлено изменений ФА на фоне терапии длительно действующим бронходилататором [149, 152]. Остается неизвестным, можно ли при бронхолитической терапии, при которой, как известно, повышается переносимость физических нагрузок, улучшить ФА больных ХОБЛ или предотвратить ее снижение с течением времени.

Длительная кислородотерапия

При кислородотерапии повышается переносимость физических нагрузок у пациентов с ХОБЛ и артериальной гипоксемией, однако остается неизвестным ее влияние на уровень повседневной ФА. В небольшом рандомизированном исследовании, в котором тяжелые баллоны с кислородом замещались на более легкие, при мониторинге ФА в течение 6 мес. никаких изменений не выявлено [153].

Легочная реабилитация

Легочная реабилитация является универсальным способом улучшения физического и психологического состояния при хронических респираторных заболеваниях, а также возможностью заставить больного в течение длительного времени вести образ жизни, направленный на улучшение состояния здоровья [154]. Показано, что при легочной реабилитации уменьшается одышка, повышается переносимость физических нагрузок и улучшается качество жизни больных ХОБЛ. При улучшении переносимости физических нагрузок наряду с изменением образа жизни также повышается ФА лиц с ХОБЛ. Несмотря на это логическое построение, получены противоречивые результаты 10 исследований по оценке влияния легочной реабилитации на ФА [80, 82, 155–162]. В исследованиях с отрицательными результатами, несмотря на улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни, наблюдалось недостаточное повышение ФА. В систематическом обзоре и метаанализе рандомизированных исследований и исследований с 1 группой больных, в которых изучалось влияние физических тренировок (необязательно физической реабилитации) на ФА, сделан вывод, что при такой терапии немного, но достоверно улучшается ФА [163].

Изменение образа жизни, обратная связь, консультации

Улучшения переносимости физических нагрузок без других эффектов у пациентов с ХОБЛ недостаточно для повышения ФА в свободное время [47, 80, 82, 155, 157–162, 164]. Проблема состоит в постоянном поддержании необходимого уровня физической нагрузки, при этом выявлены поведенческие факторы, связанные с повседневной ФА и разработкой новых методов лечения.

У больных ХОБЛ можно добиться изменения образа жизни и повышения повседневной ФА с помощью самомониторирования ФА с использованием мониторов в сочетании с поведенческими консультациями [45–47, 165–167]. Однако доказательная база, подтверждающая эффективность такого подхода, весьма немногочисленна: проведено всего несколько исследований при небольшой выборке пациентов [46, 47], нередко без контрольной группы [45, 165, 166]. Необходимы более крупные исследования с длительным периодом наблюдения.

Ключевые компоненты, включающие усиление социальной поддержки больного, изменение образа жизни и саморегулируемые методики (самомониторирование, контроль стимулов, разрешение проблем, предотвращение рецидивов, выстраивание целей, самостимуляция, обратная связь, планы действий), при которых повышается эффективность самомониторирования, суммированы в нескольких метаанализах и международных рекомендациях [168–172]. При проведении данных мероприятий требуются более длительный и / или частый контакт с пациентом и его оценка готовности / мотивации к этим изменениям [168, 170]. В качестве дополнительного подхода к сотрудничеству с больными рекомендуются методы оценки мотивации [168].

Резюме терапевтических подходов к повышению ФА

В настоящее время опубликованы только единичные рандомизированные контролируемые исследования, в которых изучалась эффективность фармакологических и нефармакологических методов повышения повседневной ФА у больных ХОБЛ. Таким образом, сегодня существует настоятельная потребность в дополнительных, хорошо спланированных исследованиях на эту тему. На основе корреляций ФА представляется целесообразным сконцентрировать будущие исследования на физических, нефизических и внешнесредовых факторах, способных повысить ФА у больных ХОБЛ. Более того, новые исследования должны быть нацелены не только на повышение ФА, но и на предотвращение ее снижения.

Направления для будущих исследований

В последнее десятилетие значительно возрос объем научной информации о клинической значимости оценки и повышения ФА у пациентов с ХОБЛ. Однако остается много неясных вопросов, а методика оценки ФА нуждается в стандартизации. В связи с этим членами Рабочей группы очерчены основные направления дальнейших исследований:

- изучение, помимо отказа от курения, способности ФА оказывать влияние на течение болезни у курильщиков без ХОБЛ и у лиц с бронхиальной обструкцией любой степени;
- углубленное изучение влияния фармакологических и нефармакологических методов, направленных на сохранение или повышение ФА у больных ХОБЛ;
- выяснение степени влияния ФА на повышение переносимости физической нагрузки, уменьше-

ние одышки и самоэффективности на фоне лечения (например, легочной реабилитации или фармакологической терапии);

- стандартизация методики оценки ФА и разработка клинических рекомендаций на эту тему, основанных на объективных и точных способах измерения ФА, оценке ФА самим пациентом или комбинации этих методов.

Литература / References

1. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370: 741–750.
2. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2013; 187: 347–365.
3. Decramer M., Janssens W., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012; 379: 1341–1351.
4. Caspersen C.J., Powell K.E., Christenson G.M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public. Health Rep*. 1985; 100: 126–131.
5. Howley E.T. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2001; 33 (Suppl. L): S364–S369.
6. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J. Am. Geriatr. Soc*. 1983; 31: 721–727.
7. Fricke J. Activities of Daily Living. In: Stone J.H., Blouin M., eds. *International Encyclopedia of Rehabilitation*. Center for International Rehabilitation Research Information and Exchange (CIRRIE); 2013. <http://cirrie.buffalo.edu/encyclopedia/en/>
8. World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva: WHO Press; 2010.
9. Wen C.P., Wai J.P., Tsai M.K. et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011; 378: 1244–1253.
10. Haskell W.L., Lee I.M., Pate R.R. et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 116: 1081–1093.
11. Hallal P.C., Andersen L.B., Bull F.C. et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012; 380: 247–257.
12. Nelson M.E., Rejeski W.J., Blair S.N. et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2007; 39: 1435–1445.
13. Owen N., Healy G.N., Matthews C.E. et al. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc. Sport Sci. Rev*. 2010; 38: 105–113.
14. Pate R.R., O'Neill J.R., Lobelo F. The evolving definition of "sedentary". *Exerc. Sport Sci. Rev*. 2008; 36: 173–178.
15. Bernstein M.S., Morabia A., Slutski D. Definition and prevalence of sedentarism in an urban population. *Am. J. Public. Health*. 1999; 89: 862–867.
16. Li T.Y., Rana J.S., Manson J.E. et al. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2006; 113: 499–506.
17. Mora S., Cook N., Buring J.E. et al. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007; 116: 2110–2118.
18. Li S., Zhao J.H., Luan J. et al. Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women

- from EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med.* 2010; 7: e1000332.
19. Sieverdes J.C., Sui X., Lee D.C. et al. Physical activity, cardiorespiratory fitness and the incidence of type 2 diabetes in a prospective study of men. *Br. J. Sports Med.* 2010; 44: 238–244.
 20. Jefferis B.J., Whincup P.H., Lennon L. et al. Longitudinal associations between changes in physical activity and onset of type 2 diabetes in older British men: the influence of adiposity. *Diabetes Care.* 2012; 35: 1876–1883.
 21. Friedenreich C.M., Neilson H.K., Lynch B.M. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur. J. Cancer.* 2010; 46: 2593–2604.
 22. Rovio S., Karéholt I., Helkala E.L. et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet. Neurol.* 2005; 4: 705–711.
 23. Gill T.M., Allore H.G., Gahbauer E.A. et al. Change in disability after hospitalization or restricted activity in older persons. *JAMA.* 2010; 304: 1919–1928.
 24. Manini T.M., Everhart J.E., Patel K.V. et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA.* 2006; 296: 171–179.
 25. Matthews C.E., George S.M., Moore S.C. et al. Amount of time spent in sedentary behaviors and cause-specific mortality in US adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 95: 437–445.
 26. Jakes R.W., Day N.E., Patel B. et al. Physical inactivity is associated with lower forced expiratory volume in 1 second: European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk Prospective Population Study. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156: 139–147.
 27. Pelkonen M., Notkola I.L., Lakka T. et al. Delaying decline in pulmonary function with physical activity: a 25-year follow-up. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 494–499.
 28. Cheng Y.J., Macera C.A., Addy C.L. et al. Effects of physical activity on exercise tests and respiratory function. *Br. J. Sports Med.* 2003; 37: 521–528.
 29. Garcia-Aymerich J., Lange P., Benet M. et al. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 458–463.
 30. Garcia-Aymerich J., Lange P., Serra I. et al. Time-dependent confounding in the study of the effects of regular physical activity in chronic obstructive pulmonary disease: an application of the marginal structural model. *Ann. Epidemiol.* 2008; 18: 775–783.
 31. Pitta F., Troosters T., Probst V.S. et al. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1040–1055.
 32. Terwee C.B., Mokkink L.B., van Poppel M.N. et al. Qualitative attributes and measurement properties of physical activity questionnaires: a checklist. *Sports Med.* 2010; 40: 525–537.
 33. Forsén L., Loland N.W., Vuillemin A. et al. Self-administered physical activity questionnaires for the elderly: a systematic review of measurement properties. *Sports Med.* 2010; 40: 601–623.
 34. Dinger M.K., Oman R.F., Taylor E.L. et al. Stability and convergent validity of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE). *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 2004; 44: 186–192.
 35. Frei A., Williams K., Vetsch A. et al. A comprehensive systematic review of the development process of 104 patient-reported outcomes (PROs) for physical activity in chronically ill and elderly people. *Health Qual. Life Outcomes.* 2011; 9: 116.
 36. Williams K., Frei A., Vetsch A. et al. Patient-reported physical activity questionnaires: a systematic review of content and format. *Health Qual. Life Outcomes.* 2012; 10: 28.
 37. Gimeno-Santos E., Frei A., Dobbels F. et al. Validity of instruments to measure physical activity may be questionable due to a lack of conceptual frameworks: a systematic review. *Health Qual. Life Outcomes.* 2011; 9: 86.
 38. Garfield B.E., Canavan J.L., Smith C.J. et al. Stanford Seven-Day Physical Activity Recall questionnaire in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 356–362.
 39. Steele B.G., Holt L., Belza B. et al. Quantitating physical activity in COPD using a triaxial accelerometer. *Chest.* 2000; 117: 1359–1367.
 40. van Gestel A.J., Clarenbach C.F., Stöwhas AC. et al. Predicting daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2012; 7: e48081.
 41. Schneider P.L., Crouter S.E., Lukajic O. et al. Accuracy and reliability of 10 pedometers for measuring steps over a 400-m walk. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35: 1779–1784.
 42. Cavallheri V., Donária L., Ferreira T. et al. Energy expenditure during daily activities as measured by two motion sensors in patients with COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 922–929.
 43. Furlanetto K.C., Bisca G.W., Oldemberg N. et al. Step counting and energy expenditure estimation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy elderly: accuracy of 2 motion sensors. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2010; 91: 261–267.
 44. Turner L.J., Houchen L., Williams J. et al. Reliability of pedometers to measure step counts in patients with chronic respiratory disease. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2012; 32: 284–291.
 45. Moy M.L., Weston N.A., Wilson E.J. et al. A pilot study of an Internet walking program and pedometer in COPD. *Respir. Med.* 2012; 106: 1342–1350.
 46. Hospes G., Bossenbroek L., ten Hacken N.H. et al. Enhancement of daily physical activity increases physical fitness of outclinic COPD patients: results of an exercise counseling program. *Patient. Educ. Couns.* 2009; 75: 274–278.
 47. de Blok B.M., de Greef M.H., ten Hacken N.H. et al. The effects of a lifestyle physical activity counseling program with feedback of a pedometer during pulmonary rehabilitation in patients with COPD: a pilot study. *Patient. Educ. Couns.* 2006; 61: 48–55.
 48. Hikiyara Y., Tanaka S., Ohkawara K. et al. Validation and comparison of 3 accelerometers for measuring physical activity intensity during nonlocomotive activities and locomotive movements. *J. Phys. Act. Health.* 2012; 9: 935–943.
 49. Patel S.A., Benzo R.P., Slivka W.A. et al. Activity monitoring and energy expenditure in COPD patients: a validation study. *COPD.* 2007; 4: 107–112.
 50. Theou O., Jakobi J.M., Vandervoort A.A. et al. A comparison of physical activity (PA) assessment tools across levels of frailty. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2012; 54: e307–e314.
 51. Troped P.J., Oliveira M.S., Matthews C.E. et al. Prediction of activity mode with global positioning system and accelerometer data. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008; 40: 972–978.
 52. Pitta F., Troosters T., Spruit M.A. et al. Activity monitoring for assessment of physical activities in daily life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2005; 86: 1979–1985.
 53. Moy M.L., Garshick E., Matthess K.R. et al. Accuracy of uniaxial accelerometer in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2008; 45: 611–617.
 54. Langer D., Gosselink R., Sena R. et al. Validation of two activity monitors in patients with COPD. *Thorax.* 2009; 64: 641–642.
 55. Hill K., Dolmage T.E., Woon L. et al. Measurement properties of the SenseWear armband in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2010; 65: 486–491.
 56. Cohen M.D., Cutaia M. A novel approach to measuring activity in chronic obstructive pulmonary disease: using 2 activity monitors to classify daily activity. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2010; 30: 186–194.
 57. Sant'Anna T., Escobar V.C., Fontana A.D. et al. Evaluation of a new motion sensor in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012; 93: 2319–2325.

58. Bauldoff G.S., Ryan-Wenger N.A., Diaz P.T. Wrist actigraphy validation of exercise movement in COPD. *West J. Nurs. Res.* 2007; 29: 789–802.
59. Sugino A., Minakata Y., Kanda M. et al. Validation of a compact motion sensor for the measurement of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012; 83: 300–307.
60. Annegarn J., Spruit M.A., Uszko-Lencer N.H. et al. Objective physical activity assessment in patients with chronic organ failure: a validation study of a new single-unit activity monitor. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2011; 92: 1852–1857.
61. Van Remoortel H., Giavedoni S., Raste Y. et al. Validity of activity monitors in health and chronic disease: a systematic review. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2012; 9: 84.
62. Van Remoortel H., Raste Y., Louvaris Z. et al. Validity of six activity monitors in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison with indirect calorimetry. *PLoS One*. 2012; 7: e39198.
63. Rabinovich R.A., Louvaris Z., Raste Y. et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 1205–1215.
64. Cohen M.D., Cutaia M., Brehm R. et al. Detecting motor vehicle travel in accelerometer data. *COPD*. 2012; 9: 102–110.
65. Watz H., Waschki B., Meyer T. et al. Physical activity in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 262–272.
66. Hecht A., Ma S., Porszasz J. et al. Methodology for using long-term accelerometry monitoring to describe daily activity patterns in COPD. *COPD*. 2009; 6: 121–129.
67. Demeyer H., Burtin C., Van Remoortel H. et al. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest*. 2014; 146: 318–327.
68. Butte N.F., Ekelund U., Westerterp K.R. Assessing physical activity using wearable monitors: measures of physical activity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2012; 44 (Suppl. 1): S5–S12.
69. Strath S.J., Pfeiffer K.A., Whitt-Glover M.C. Accelerometer use with children, older adults, and adults with functional limitations. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2012; 44 (Suppl. 1): S77–S85.
70. Westerterp K.R., Wouters L., van Marken Lichtenbelt W.D. The Maastricht protocol for the measurement of body composition and energy expenditure with labeled water. *Obes. Res.* 1995; 3 (Suppl. 1): 49–57.
71. Schoeller D.A. Recent advances from application of doubly labeled water to measurement of human energy expenditure. *J. Nutr.* 1999; 129: 1765–1768.
72. Baarends E.M., Schols A.M., Pannemans D.L. et al. Total free living energy expenditure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 549–554.
73. Arvidsson D., Slinde F., Nordenson A. et al. Validity of the ActiReg system in assessing energy requirement in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 68–74.
74. Pitta F., Troosters T., Spruit M.A. et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 972–977.
75. Schönhofer B., Ardes P., Geibel M. et al. Evaluation of a movement detector to measure daily activity in patients with chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2814–2819.
76. Singh S., Morgan M.D. Activity monitors can detect brisk walking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2001; 21: 143–148.
77. Hernandez N.A., Teixeira D.C., Probst V.S. et al. Profile of the level of physical activity in the daily lives of patients with COPD in Brazil. *J. Bras. Pneumol.* 2009; 35: 949–956.
78. Troosters T., Sciurba F., Battaglia S. et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot study. *Respir. Med.* 2010; 104: 1005–1011.
79. Waschki B., Spruit M.A., Watz H. et al. Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir. Med.* 2012; 106: 522–530.
80. Walker P.P., Burnett A., Flavahan P.W. et al. Lower limb activity and its determinants in COPD. *Thorax*. 2008; 63: 683–689.
81. Vorrink S.N., Kort H.S., Troosters T. et al. Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. *Respir. Res.* 2011; 12: 33.
82. Coronado M., Janssens J.P., de Muralt B. et al. Walking activity measured by accelerometry during respiratory rehabilitation. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2003; 23: 357–364.
83. Van Remoortel H., Hornikx M., Demeyer H. et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax*. 2013; 68: 962–963.
84. Gouzi F., Préfaut C., Abdellaoui A. et al. Evidence of an early physical activity reduction in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2011; 92: 1611–1617.
85. Shrikrishna D., Patel M., Tanner R.J. et al. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 1115–1122.
86. Donaire-Gonzalez D., Gimeno-Santos E., Balcells E. et al. Physical activity in COPD patients: patterns and bouts. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 993–1002.
87. Vitorasso R., Camillo C.A., Cavalheri V. et al. Is walking in daily life a moderate intensity activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2012; 48: 587–592.
88. van Remoortel H., Camillo C.A., Langer D. et al. Moderate intense physical activity depends on selected Metabolic Equivalent of Task (MET) cut-off and type of data analysis. *PLoS One*. 2013; 8: e84365.
89. Gimeno-Santos E., Frei A., Steurer-Stey C. et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax*. 2014; 69: 731–739.
90. Bauman A.E., Reis R.S., Sallis J.F. et al. Correlates of physical activity: why are some people physically active and others not? *Lancet*. 2012; 380: 258–271.
91. Belza B., Steele B.G., Hunziker J. et al. Correlates of physical activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Nurs. Res.* 2001; 50: 195–202.
92. Pitta F., Takaki M.Y., Oliveira N.H. et al. Relationship between pulmonary function and physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir. Med.* 2008; 102: 1203–1207.
93. Langer D., Cebriá i Iranzo M.A., Burtin C. et al. Determinants of physical activity in daily life in candidates for lung transplantation. *Respir. Med.* 2012; 106: 747–754.
94. Garcia-Aymerich J., Serra I., Gómez F.P. et al. Physical activity and clinical and functional status in COPD. *Chest*. 2009; 136: 62–70.
95. Garcia-Rio F., Lores V., Mediano O. et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 506–512.
96. Eliason G., Zakrisson A.B., Piehl-Aulin K. et al. Physical activity patterns in patients in different stages of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2011; 8: 369–374.
97. Strecher V.J., DeVellis B.M., Becker M.H. et al. The role of self-efficacy in achieving health behavior change. *Health Educ. Q.* 1986; 13: 73–92.
98. DePew Z.S., Garofoli A.C., Novotny P.J. et al. Screening for severe physical inactivity in chronic obstructive pulmonary disease: the value of simple measures and the validation of two physical activity questionnaires. *Chron. Respir. Dis.* 2013; 10: 19–27.
99. Marshall S.J., Jones D.A., Ainsworth B.E. et al. Race / ethnicity, social class, and leisure-time physical inactivity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007; 39: 44–51.

100. Crespo C.J., Ainsworth B.E., Keteyian S.J. et al. Prevalence of physical inactivity and its relation to social class in U.S. adults: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1999; 31: 1821–1827.
101. Parks S.E., Housemann R.A., Brownson R.C. Differential correlates of physical activity in urban and rural adults of various socioeconomic backgrounds in the United States. *J. Epidemiol. Community Health.* 2003; 57: 29–35.
102. Garcia-Aymerich J., Félez M.A., Escarabill J. et al. Physical activity and its determinants in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004; 36: 1667–1673.
103. Pitta F., Breyer M.K., Hernandez N.A. et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir. Med.* 2009; 103: 421–426.
104. Koskela H.O., Koskela A.K., Tukiainen H.O. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. *Chest.* 1996; 110: 632–636.
105. Wedzicha J.A. Mechanisms of exacerbations. *Novartis Found Symp.* 2001; 234: 84–93.
106. Atkinson R.W., Anderson H.R., Sunyer J. et al. Acute effects of particulate air pollution on respiratory admissions: results from APHEA 2 project. Air Pollution and Health: a European Approach. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1860–1866.
107. O'Shea S.D., Taylor N.F., Paratz J.D. But watch out for the weather: factors affecting adherence to progressive resistance exercise for persons with COPD. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2007; 27: 166–174.
108. Kosatsky T., Dufresne J., Richard L. et al. Heat awareness and response among Montreal residents with chronic cardiac and pulmonary disease. *Can. J. Public Health.* 2009; 100: 237–240.
109. Moy M.L., Danilack V.A., Weston N.A. et al. Daily step counts in a US cohort with COPD. *Respir. Med.* 2012; 106: 962–969.
110. Katajisto M., Kupiainen H., Rantanen P. et al. Physical inactivity in COPD and increased patient perception of dyspnea. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 7: 743–755.
111. Sewell L., Singh S.J., Williams J.E. et al. Seasonal variations affect physical activity and pulmonary rehabilitation outcomes. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2010; 30: 329–333.
112. Kelly P.T., Swanney M.P., Stanton J.D. et al. Resting and exercise response to altitude in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Aviat. Space Environ. Med.* 2009; 80: 102–107.
113. Pitta F., Troosters T., Probst V.S. et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest.* 2006; 129: 536–544.
114. Borges R.C., Carvalho C.R. Physical activity in daily life in Brazilian COPD patients during and after exacerbation. *COPD.* 2012; 9: 596–602.
115. Donaldson G.C., Wilkinson T.M., Hurst J.R. et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 446–452.
116. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1165–1185.
117. Nussbaumer-Ochsner Y., Rabe K.F. Systemic manifestations of COPD. *Chest.* 2011; 139: 165–173.
118. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M. et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 728–735.
119. Watz H., Waschki B., Boehme C. et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 743–751.
120. Watz H., Waschki B., Kirsten A. et al. Themetabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest.* 2009; 136: 1039–1046.
121. Monteiro F., Camillo C.A., Vitorasso R. et al. Obesity and physical activity in the daily life of patients with COPD. *Lung.* 2012; 190: 403–410.
122. Vozoris N.T., O'Donnell D.E. Prevalence, risk factors, activity limitation and health care utilization of an obese, population-based sample with chronic obstructive pulmonary disease. *Can. Respir. J.* 2012; 19: e18–e24.
123. Van Remoortel H., Hornikx M., Langer D. et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: 30–38.
124. von Leupoldt A., Taube K., Lehmann K. et al. The impact of anxiety and depression on outcomes of pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest.* 2011; 140: 730–736.
125. Moy M.L., Matthes K., Stolzmann K. et al. Free-living physical activity in COPD: assessment with accelerometer and activity checklist. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2009; 46: 277–286.
126. Venkata A., DeDios A., ZuWallack R. et al. Are depressive symptoms related to physical inactivity in chronic obstructive pulmonary disease? *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2012; 32: 405–409.
127. Nguyen H.Q., Fan V.S., Herting J. et al. Patients with COPD with higher levels of anxiety are more physically active. *Chest.* 2013; 144: 145–151.
128. Handschin C., Spiegelman B.M. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature.* 2008; 454: 463–469.
129. Febbraio M.A. Exercise and inflammation. *J. Appl. Physiol.* 2007; 103: 376–377.
130. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J. Appl. Physiol.* 2007; 103: 693–699.
131. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8: 457–465.
132. Pedersen B.K. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain. Behav. Immun.* 2011; 25: 811–816.
133. Moy M.L., Teylan M., Weston N.A. et al. Daily step count is associated with plasma C-reactive protein and IL-6 in a US cohort with COPD. *Chest.* 2014; 145: 542–550.
134. Magnussen H., Watz H. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: relation with comorbidities. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6: 648–651.
135. McGlone S., Venn A., Walters E.H. et al. Physical activity, spirometry and quality-of-life in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2006; 3: 83–88.
136. Jehn M., Schindler C., Meyer A. et al. Daily walking intensity as a predictor of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2012; 44: 1212–1218.
137. Esteban C., Quintana J.M., Aburto M. et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 292–300.
138. O'Donnell D.E. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 180–184.
139. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999; 54: 581–586.
140. Todt K., Skargren E., Kentson M. et al. Experience of fatigue, and its relationship to physical capacity and disease severity in men and women with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 17–25.
141. Benzo R.P., Chang C.C., Farrell M.H. et al. Physical activity, health status and risk of hospitalization in patients with severe

- chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2010; 80: 10–18.
142. Chen Y.J., Narsavage G.L. Factors related to chronic obstructive pulmonary disease readmission in Taiwan. *West J. Nurs. Res.* 2006; 28: 105–124.
 143. Garcia-Aymerich J., Farrero E., Felez M.A. et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003; 58: 100–105.
 144. Garcia-Aymerich J., Lange P., Benet M. et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006; 61: 772–778.
 145. Garcia-Rio F., Rojo B., Casitas R. et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest*. 2012; 142: 338–346.
 146. Garcia-Aymerich J., Serra Pons I., Mannino D.M. et al. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax*. 2011; 66: 585–590.
 147. Waschki B., Kirsten A., Holz O. et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011; 140: 331–342.
 148. Esteban C., Quintana J.M., Aburto M. et al. The health, activity, dyspnea, obstruction, age, and hospitalization: prognostic score for stable COPD patients. *Respir. Med.* 2011; 105: 1662–1670.
 149. O'Donnell D.E., Casaburi R., Vincken W. et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 1030–1036.
 150. Hataji O., Naito M., Ito K. et al. Indacaterol improves daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 1–5.
 151. Kesten S., Casaburi R., Kukafka D. et al. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2008; 3: 127–136.
 152. Troosters T., Sciruba F.C., Decramer M. et al. Tiotropium in patients with moderate COPD naive to maintenance therapy: a randomised placebo-controlled trial. *N.P.J. Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14003.
 153. Casaburi R., Porszasz J., Hecht A. et al. Influence of light-weight ambulatory oxygen on oxygen use and activity patterns of COPD patients receiving long-term oxygen therapy. *COPD*. 2012; 9: 3–11.
 154. Spruit M.A., Singh S.J., Garvey C. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: e13–e64.
 155. Steele B.G., Belza B., Hunziker J. et al. Monitoring daily activity during pulmonary rehabilitation using a triaxial accelerometer. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2003; 23: 139–142.
 156. Steele B.G., Belza B., Cain K.C. et al. A randomized clinical trial of an activity and exercise adherence intervention in chronic pulmonary disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2008; 89: 404–412.
 157. Dallas M.I., McCusker C., Haggerty M.C. et al. Using pedometers to monitor walking activity in outcome assessment for pulmonary rehabilitation. *Chron. Respir. Dis.* 2009; 6: 217–224.
 158. Mador M.J., Patel A.N., Nadler J. Effects of pulmonary rehabilitation on activity levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2011; 31: 52–59.
 159. Egan C., Deering B.M., Blake C. et al. Short term and long term effects of pulmonary rehabilitation on physical activity in COPD. *Respir. Med.* 2012; 106: 1671–1679.
 160. Sewell L., Singh S.J., Williams J.E. et al. Can individualized rehabilitation improve functional independence in elderly patients with COPD? *Chest*. 2005; 128: 1194–1200.
 161. Mercken E.M., Hageman G.J., Schols A.M. et al. Rehabilitation decreases exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 994–1001.
 162. Pitta F., Troosters T., Probst V.S. et al. Are patients with COPD more active after pulmonary rehabilitation? *Chest*. 2008; 134: 273–280.
 163. Cindy Ng L.W., Mackney J., Jenkins S. et al. Does exercise training change physical activity in people with COPD? A systematic review and meta-analysis. *Chron. Respir. Dis.* 2012; 9: 17–26.
 164. Probst V.S., Kovelis D., Hernandez N.A. et al. Effects of 2 exercise training programs on physical activity in daily life in patients with COPD. *Respir. Care*. 2011; 56: 1799–1807.
 165. Nguyen H.Q., Gill D.P., Wolpin S. et al. Pilot study of a cell phone-based exercise persistence intervention postrehabilitation for COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 301–313.
 166. Wewel A.R., Gellermann I., Schwertfeger I. et al. Intervention by phone calls raises domiciliary activity and exercise capacity in patients with severe COPD. *Respir. Med.* 2008; 102: 20–26.
 167. Vaes A.W., Cheung A., Atakhorrami M. et al. Effect of "activity monitor-based" counseling on physical activity and health-related outcomes in patients with chronic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Med.* 2013; 45: 397–412.
 168. Greaves C.J., Sheppard K.E., Abraham C. et al. Systematic review of reviews of intervention components associated with increased effectiveness in dietary and physical activity interventions. *BMC Public. Health*. 2011; 11: 119.
 169. Conn V.S., Minor M.A., Burks K.J. et al. Integrative review of physical activity intervention research with aging adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51: 1159–1168.
 170. Conn V.S., Hafdahl A.R., Brown S.A. et al. Meta-analysis of patient education interventions to increase physical activity among chronically ill adults. *Patient. Educ. Couns.* 2008; 70: 157–172.
 171. Estabrooks P.A., Glasgow R.E., Dziewaltowski D.A. Physical activity promotion through primary care. *JAMA*. 2003; 289: 2913–2916.
 172. Ferrier S., Blanchard C.M., Vallis M. et al. Behavioural interventions to increase the physical activity of cardiac patients: a review. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011; 18: 15–32.

Поступила 17.05.15

УДК 616.24-036.12-07

Received May 17, 2015

UDC 616.24-036.12-07

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

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

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

Резюме

Проведен анализ данных официальной статистической информации Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральной службы государственной статистики заболеваемости и смертности населения трудоспособного возраста (НТВ) России по причине болезней органов дыхания (БОД) за период 2010–2012 гг. Заболеваемость БОД взрослого населения России занимала 2-е место в структуре общей заболеваемости и составила в 2012 г. 20 209,7 случая на 100 тыс. взрослого населения. Самые высокие показатели общей и первичной заболеваемости в 2012 г. регистрировались в Северо-Западном и Приволжском федеральных округах. Смертность НТВ России по причине БОД в течение указанного периода занимала 5-е место в структуре смертности от всех причин и достигала 26,9 случая на 100 тыс. НТВ. Наиболее высокие показатели смертности от БОД отмечены в Дальневосточном федеральном округе. Показатель смертности у мужчин превышал таковой у женщин в 4,6 раза. В структуре смертности этой группы населения по причине БОД 75 % всех случаев было обусловлено пневмониями. В динамике за указанный период отмечалась устойчивая тенденция к снижению смертности НТВ.

Ключевые слова: взрослое население, трудоспособное население, заболеваемость, смертность, пневмония.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297

Morbidity and mortality from respiratory diseases in employable population of Russia in 2010–2012

E.V.Ivanova, T.N.Bilichenko, A.G.Chuchalin

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

Summary

The aim of this review was to analyze morbidity and mortality from respiratory diseases in employable population of Russia in 2010–2012. *Methods.* For this purpose, we used statistical data of the Healthcare Ministry of Russian Federation and of the Federal State Statistics Service. *Results.* Respiratory morbidity in adults of Russia ranked the 2nd among the general morbidity (20209.7 per 100,000 in 2012). The highest total and primary morbidities were registered at the North-Western Federal district and at the Volga Federal district. Respiratory diseases were the 5th cause of mortality in adult employable population in Russia (up to 26.9 per 100,000). The highest mortality rate was registered at the Far Eastern Federal district. Men had 4.6-fold higher mortality rate than women. Pneumonia caused 75.1% of all deaths due to respiratory reasons in 2012. *Conclusion.* In general, mortality in employable population tended to decrease in this period.

Key words: adults, employable population, morbidity, mortality, pneumonia.

Здоровье граждан как социально-экономическая категория представляет собой важнейший элемент национального богатства страны, неотъемлемый фактор трудового потенциала общества. Продолжительность здоровой жизни населения трудоспособного возраста (НТВ) и активного долголетия являются важными показателями качества медицинской помощи. При снижении заболеваемости и смертности населения по причине наиболее распространенных болезней уменьшается социально-экономическая нагрузка на государство и общество в целом по обеспечению необходимыми трудовыми ресурсами. В Российской Федерации (РФ) хронические неинфекционные заболевания, в т. ч. болезни органов дыхания (БОД) являются причиной смерти 75 % взрослого населения [1]. В связи с этим основные усилия учреждений здравоохранения и государства направлены на профилактику у населения этой группы болезней.

Целью настоящего исследования является анализ заболеваемости и смертности НТВ России от БОД в 2010–2012 гг.

Материалы и методы

Для оценки динамики заболеваемости и смертности НТВ за период 2010–2012 гг. по причине БОД (класс X J00–J99 Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра; 1989) проведен анализ официальной статистической информации Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России) и Федеральной службы государственной статистики (Росстата) [2–13]. Проанализированы данные первичной (ПЗ) и общей заболеваемости (ОЗ), коэффициенты смертности (КС) в расчете на 100 тыс. населения. Для оценки различий показателей рассчитывались значения относительного риска (ОР)

по сравнению со средним уровнем показателя по РФ с указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ), определенных на основании расчета Мэнтел–Хэнсел χ^2 с уровнем значимости $p < 0,05$. Анализ проведен с использованием пакета программ *Epinfo* (Всемирная организация здравоохранения, version 5).

По расчетным данным на 01.01.13, из 143,3 млн населения РФ на долю лиц моложе трудоспособного возраста приходилось 16,8 %; трудоспособного возраста – 60,0 %; старше трудоспособного возраста – 23,2 %.

При анализе заболеваемости использованы данные формы № 12 федерального статистического наблюдения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных в возрасте от 18 лет и старше, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения.

Анализ заболеваемости и смертности по федеральным округам проводился на основе сводной информации Росстата и Минздрава России в группе НТВ (мужчины от 16 до 59 лет включительно, женщины от 16 до 54 лет включительно за исключением инвалидов).

Результаты и обсуждение

По данным Минздрава России (2012) ОЗ БОД составила 20 209,7 случая на 100 тыс. заболевших в возрасте от 18 лет и старше (23 552 179 обращений), а ПЗ – 15 341,8 случая на 100 тыс. взрослого населения данной возрастной группы (17 879 205 обращений).

По сравнению со средним показателем по России (2012) ОР первичной и общей заболеваемости БОД был достоверно выше в Центральном (ЦФО), Северо-Западном (СЗФО) и Приволжском (ПФО) федеральных округах. Самый высокий показатель ПЗ и ОЗ по обращаемости фиксировался в СЗФО (18 835,7 и 24 193,9 случая на 100 тыс. взрослого населения соответственно) (табл. 1). По субъектам

федерации наиболее высокая первичная и общая заболеваемость БОД регистрировалась в Санкт-Петербурге (24 806,9 и 32 697,4 случая на 100 тыс. взрослого населения соответственно). В остальных федеральных округах показатели ПЗ и ОЗ были ниже среднего уровня по России. Самый низкий уровень ПЗ и ОЗ БОД был зарегистрирован в ДВФО: 12 453,7 и 16 127,3 случая на 100 тыс. взрослого населения.

За период 2010–2012 гг. в России наблюдался незначительный рост ОЗ БОД (средневзвешенный ОР – 1,01; 95%-ный ДИ – 1,01–1,02; $p < 0,001$). По федеральным округам достоверный прирост показателей ОЗ БОД по отношению к РФ был зафиксирован в СЗФО (17 %), ПФО (9 %), ЦФО (1 %), а низкие показатели – в прочих федеральных округах (табл. 2), где показатель ОЗ БОД находился на стабильном уровне ниже среднего значения по России.

В структуре ОЗ населения России в возрасте от 18 лет и старше БОД занимают 2-е место после болезней системы кровообращения (27 318 случаев), опережая болезни костно-мышечной системы (14 199,1 случая), болезни мочеполовой системы (126 655,6 случая), болезни органов пищеварения (10 490,7 случая на 100 тыс. взрослого населения).

В 2012 г. в структуре ОЗ отдельными БОД в расчете на 100 тыс. взрослого населения РФ лидирующее место занимали острые заболевания – острый ларингит и трахеит (1 779,2 случая) и пневмония (374,1 случая) (рис. 1). Среди хронических болезней наиболее распространенными были хронический бронхит – 1614,8; бронхиальная астма (БА) – 889,9; хроническая обструктивная болезнь легких и бронхоэктатическая болезнь – 668,1; а также интерстициальные, гнойные легочные болезни и болезни плевры – 27,1 случая на 100 тыс. взрослого населения соответственно.

Самые высокие показатели ОЗ хроническим бронхитом отмечались в ПФО (1 952,7 случая на 100 тыс. взрослого населения); БА и другими хроническими обструктивными легочными заболеваниями – в СФО

Таблица 1
Показатели ОЗ и ПЗ БОД на 100 тыс. взрослого населения по федеральным округам (2012)
по данным Минздрава России

Table 1
The total and primary respiratory morbidity in adults at different federal districts in 2012 (per 100,000) according to data of the Healthcare Ministry of Russian Federation

Федеральный округ	ОЗ	ПЗ	ОР ОЗ (95%-ный ДИ)	p	ОР ПЗ (95%-ный ДИ)	p
РФ	20 209,7	15 341,8				
ЦФО	20 347,7	15 929,1	1,01 (1,00–1,01)	0,015	1,04 (1,03–1,04)	< 0,001
СЗФО	24 193,9	18 835,7	1,20 (1,19–1,2)	< 0,001	1,23 (1,22–1,24)	< 0,001
ЮФО	17 447,2	13 422,8	0,86 (0,86–0,87)	< 0,001	0,87 (0,87–0,88)	< 0,001
СКФО	17 013,4	13 006,1	0,84 (0,84–0,85)	< 0,001	0,85 (0,84–0,85)	< 0,001
ПФО	21 801,4	16 263,7	1,08 (1,07–1,08)	< 0,001	1,06 (1,05–1,07)	< 0,001
УФО	18 976,1	14 757,9	0,94 (0,93–0,94)	< 0,001	0,96 (0,96–0,97)	< 0,001
СФО	19 378,2	13 624,3	0,96 (0,95–0,96)	< 0,001	0,89 (0,88–0,89)	< 0,001
ДВФО	16 127,3	12 453,7	0,80 (0,79–0,80)	< 0,001	0,81 (0,81–0,82)	< 0,001

Примечание: ЮФО – Южный, СКФО – Северо-Кавказский, УФО – Уральский, СФО – Сибирский, ДВФО – Дальневосточный федеральные округа; здесь и в табл. 2, 3: p – достоверность отличия показателей в сравнении со средним показателем по России.

Таблица 2
Динамика ОЗ БОД на 100 тыс. взрослого населения по федеральным округам (2010–2012)
по данным Минздрава России

Table 2
Change in the total respiratory morbidity at different federal districts in 2010–2012 (per 100,000) according
to data of the Healthcare Ministry of Russian Federation

Федеральный округ	ОЗ 2010	ОР (95%-ный ДИ) 2010	р	ОЗ 2011	ОР (95%-ный ДИ) 2011	р	ОЗ 2012	ОР (95%-ный ДИ) 2012	р	ОР (95%-ный ДИ) 2010–2012	р
РФ	20 443,6	–	–	21 125,1	1,03 (1,03–1,04)	< 0,001	20 209,7	0,99 (0,98–0,99)	< 0,001	1,01 (1,01–1,02)	< 0,001
ДВФО	16 138,7	0,79 (0,78–0,79);	< 0,001	16 894,4	0,80 (0,80–0,80)	< 0,001	16 127,9	0,80 (0,79–0,80)	< 0,001	0,80 (0,79–0,80)	< 0,001
СКФО	17 112,9	0,84 (0,83–0,84)	< 0,001	17 392,1	0,82 (0,82–0,83)	< 0,001	17 013,4	0,84 (0,84–0,85)	< 0,001	0,83 (0,83–0,84)	< 0,001
ЮФО	17 802,9	0,87 (0,87–0,88)	< 0,001	18 345,5	0,87 (0,86–0,87)	< 0,001	17 447,2	0,86 (0,86–0,87)	< 0,001	0,87 (0,86–0,87)	< 0,001
УФО	19 193,1	0,94 (0,93–0,94)	< 0,001	19 567,2	0,94 (0,93–0,94)	< 0,001	18 976,1	0,94 (0,93–0,94)	< 0,001	0,93 (0,93–0,94)	< 0,001
СФО	19 773,0	0,97 (0,96–0,97)	< 0,001	20 792,6	0,98 (0,98–0,99)	< 0,001	19 378,2	0,96 (0,95–0,96)	< 0,001	0,97 (0,97–0,97)	< 0,001
ЦФО	20 827,6	1,02 (1,01–1,02)	< 0,001	21 056,8	1,00 (0,99–1,00)	< 0,001	20 347,7	1,01 (1,00–1,01)	0,015	1,01 (1,00–1,01)	< 0,001
ПФО	22 187,2	1,09 (1,08–1,09)	< 0,001	23 361,8	1,11 (1,10–1,11)	< 0,001	21 801,4	1,08 (1,07–1,08)	< 0,001	1,09 (1,09–1,09)	< 0,001
СЗФО	23 339,6	1,14 (1,14–1,15)	< 0,001	24 461,8	1,16 (1,15–1,16)	< 0,001	24 193,9	1,20 (1,19–1,20)	< 0,001	1,17 (1,16–1,17)	< 0,001

(11 114,8 и 1186,8 случая на 100 тыс. взрослого населения соответственно) (рис. 2).

Пневмонии и их последствия являются одной из важнейших проблем в здравоохранении, в т. ч. среди НТВ в возрасте старше 18 лет. По данным Минздрава России (2010) в РФ в целом зафиксирован самый высокий показатель заболеваемости пневмониями — 413,1 случая, а в ЦФО — 503,1 случая на 100 тыс. взрослого населения. Рост заболеваемости пневмониями можно связать с эпидемией гриппа H1N1 (2010–2011).

В 2011 г. в РФ отмечалось снижение заболеваемости пневмониями на 11,5 % — 365,4 случая на 100 тыс. взрослого населения (ОР — 0,88; 95%-ный ДИ — 0,85–0,92; $p < 0,001$) (табл. 3). В 2012 г. показатель заболеваемости пневмониями взрослых вырос на 2,4 % по сравнению с 2011 г. и достиг 374,1 случая на 100 тыс. взрослого населения (436 029 обращений). По отношению к 2010 г. показатель был ниже в среднем на 9 % (ОР — 0,91; 95%-ный ДИ — 0,87–0,94; $p < 0,001$). В целом в РФ по сравнению с 2010 г. про-

слеживается достоверное снижение показателей заболеваемости пневмониями (в 2010–2012 гг. ОР — 0,90; 95%-ный ДИ — 0,87–0,93; $p < 0,001$).

Показатель заболеваемости взрослого населения пневмониями имел значительные различия по федеральным округам в зависимости от анализируемого периода.

В 2012 г. самый высокий показатель заболеваемости пневмониями взрослого населения по сравнению с РФ был зафиксирован в ПФО (449,1 случая на 100 тыс. взрослого населения). В динамике в ПФО (2010) показатель был ниже, чем в РФ, а далее отмечался достоверный рост заболеваемости пневмониями в 2011 и 2012 гг., показатель превысил средний уровень по РФ за указанный период на 6 % (см. табл. 3).

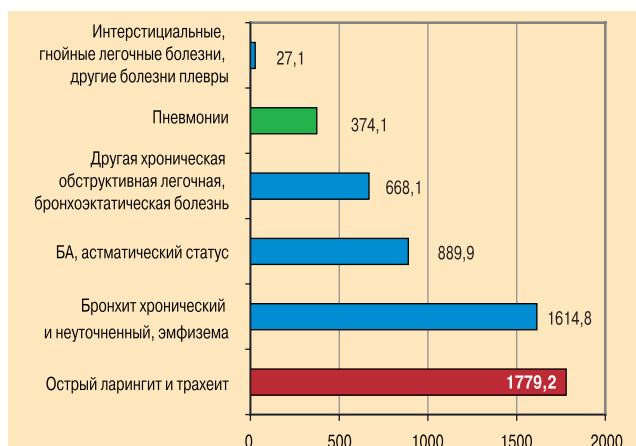


Рис. 1. ОЗ взрослого населения отдельными БОД в 2012 г.

(на 100 тыс. взрослого населения)
Figure 1. The total morbidity in adults for certain respiratory diseases in 2012 (per 100,000 of population)

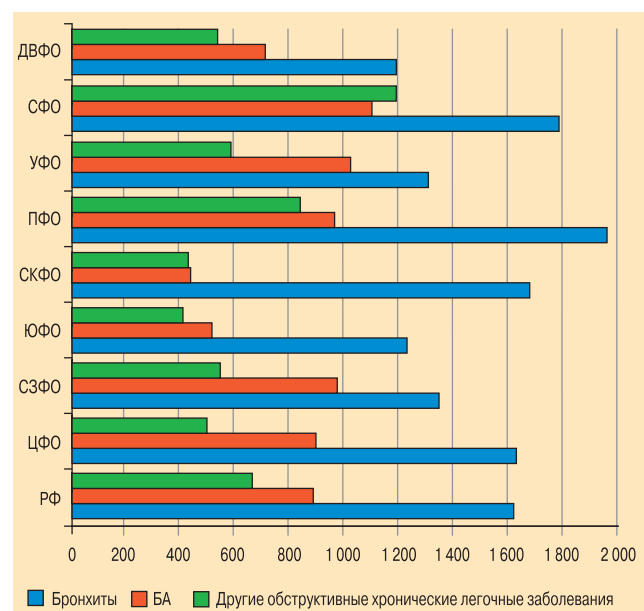


Рис. 2. ОЗ бронхитами, БА и другими хроническими обструктивными легочными заболеваниями на 100 тыс. взрослого населения (2012)

Figure 2. The total morbidity in adults for bronchitis, asthma and other chronic obstructive lung disease in 2012 (per 100,000 of population)

Таблица 3
Динамика заболеваемости пневмониями по федеральным округам в 2010–2012 гг.
(на 100 тыс. взрослого населения) по данным Минздрава России

Table 3
Change in morbidity of pneumonia at different federal districts in 2010–2012 (per 100,000) according to data of the Healthcare Ministry of Russian Federation

Федеральный округ	ОЗ 2010	ОР (95%-ный ДИ) 2010	р	ОЗ 2011	ОР (95%-ный ДИ) 2011	р	ОЗ 2012	ОР (95%-ный ДИ) 2012	р	ОР (95%-ный ДИ) 2010–2012	р
РФ	413,1	–	–	365,4	0,88 (0,85–0,92)	< 0,001	374,1	0,91 (0,87–0,94)	< 0,001	0,90 (0,87–0,92)	< 0,001
ЮФО	334,1	0,81 (0,78–0,84)	< 0,001	317,7	0,87 (0,84–0,90)	< 0,001	288,5	0,77 (0,74–0,80)	< 0,001	0,82 (0,80–0,83)	< 0,001
СКФО	371,7	0,90 (0,87–0,93)	< 0,001	331,8	0,91 (0,87–0,94)	< 0,001	313,2	0,84 (0,81–0,87)	< 0,001	0,88 (0,86–0,90)	< 0,001
ЦФО	503,1	1,22 (1,18–1,26)	< 0,001	314,7	0,86 (0,83–0,90)	< 0,001	325,1	0,87 (0,84–0,90)	< 0,001	0,99 (0,97–1,01)	0,42
УФО	363,2	0,88 (0,85–0,91)	< 0,001	363,3	0,99 (0,96–1,03)	0,76	381,8	1,02 (0,98–1,06)	0,26	0,96 (0,94–0,98)	< 0,001
ДВФО	417,1	1,01 (0,98–1,04)	0,57	401	1,10 (1,06–1,14)	< 0,001	382,8	1,02 (0,99–1,06)	0,20	1,04 (1,02–1,06)	< 0,001
СЗФО	398,4	0,96 (0,93–1,0)	0,03	402,8	1,10 (1,06–1,14)	< 0,001	385,8	1,03 (1,00–1,07)	0,09	1,03 (1,01–1,05)	0,004
СФО	404,7	0,98 (0,95–1,01)	0,23	420,4	1,15 (1,11–1,19)	< 0,001	425,9	1,14 (1,10–1,18)	< 0,001	1,09 (1,06–1,11)	< 0,001
ПФО	371,1	0,90 (0,87–0,93)	< 0,001	400,6	1,10 (1,06–1,14)	< 0,001	449,1	1,20 (1,16–1,24)	< 0,001	1,06 (1,04–1,08)	< 0,001

По сравнению с 2010 г. отмечен достоверный рост показателя заболеваемости пневмониями в 2011 г. в ПФО в среднем на 8,0 % (ОР – 1,08; 95%-ный ДИ – 1,04–1,12; $p < 0,001$), а в 2012 г. – на 21,0 % (ОР – 1,21; 95%-ный ДИ – 1,17–1,25; $p < 0,001$). Таким образом, в 2010–2012 гг. прирост заболеваемости пневмониями в ПФО составил в среднем 14 % (ОР – 2010–2012 – 1,14; 95%-ный ДИ – 1,12–1,17; $p < 0,001$).

Достоверно высокие показатели заболеваемости пневмонией по отношению к показателю РФ за период 2010–2012 гг. также регистрировались в СФО, ДВФО, СЗФО.

Одним из наиболее значимых показателей для оценки социально-экономического ущерба, наносимого обществу, является КС НТВ.

В структуре смертности по причинам смерти БОД занимают 5-е место после болезней системы кровообращения, костно-мышечной и мочеполовой систем и органов пищеварения (табл. 4).

В 2012 г. показатель смертности у мужчин был в 4,6 раза выше, чем у женщин (43,4 и 9,5 случая на 100 тыс. НТВ соответственно), в сельской местности – выше в 5,2 раза, чем в городах (52,1 и 10,0 случая на 100 тыс. НТВ соответственно).

Таблица 4
КС НТВ России по основным причинам смерти
(на 100 тыс. НТВ) по данным Росстата

Table 4
Coefficients of mortality in an employable population of Russia for different causes of death (per 100,000) according to data of the Federal State Statistics Service

Причина	Год		
	2010	2011	2012
БОД	30,1	30,9	27,0
Болезни органов пищеварения	50,4	47,8	47,0
Новообразования	85,5	84,6	82,7
Внешние причины	181,8	167,5	163,4
Болезни системы кровообращения	201,2	188,7	178,0
Всего умерших от всех причин	634,0	600,9	575,7

По результатам анализа смертности НТВ по данным Росстата выявлено, что в 2012 г. доля умерших по причине БОД среди трудоспособных мужчин составила 4,9 %, женщин – 3,9 % (рис. 3).

По федеральным округам РФ самая высокая смертность взрослого НТВ от БОД (2012) отмечалась в ДВФО – 40,6 случая на 100 тыс. НТВ (у мужчин – 62,4, у женщин – 15,7).

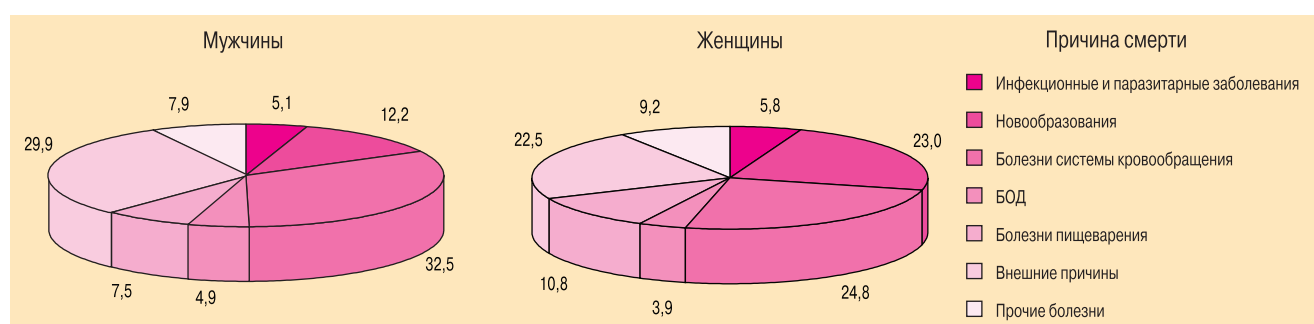


Рис. 3. Доля умерших в трудоспособном возрасте по основным классам болезней (2012) (процент от общего числа умерших соответствующих пола и возраста) по данным Росстата
Figure 3. Proportion of deaths in employable persons in 2012 according to the main classes of diseases (% of a total number of deaths adjusted to gender and age) (data of the Federal State Statistics Service)

По КС от БОД среди субъектов РФ (2012) лидирующее положение занимала Магаданская область (ДВФО) — 63,8 случая на 100 тыс. НТВ, при этом КС у мужчин на этой территории в 2,2 раза превосходил среднероссийский показатель (96,8 и 43,4 соответственно), а женщин — в 2,7 раза (26,0 и 9,5 соответственно).

КС от БОД выше среднероссийского уровня (27,0) регистрировался в УФО, ПФО, СФО (28,3; 32,5; 32,6 на 100 тыс. НТВ соответственно). Очень высокие КС населения отмечались в регионах ПФО — в Чувашской Республике (54,8) и Республике Марий Эл (50,3).

Самый низкий КС от БОД (2012) в трудоспособном возрасте как у мужчин, так и у женщин зарегистрирован в СКФО — 10,4 на 100 тыс. НТВ, а среди всех субъектов РФ — в Республике Ингушетия (2,3).

КС ниже среднероссийского уровня отмечался в СЗФО, ЮФО, ЦФО (25,4; 24,6; 22,9 на 100 тыс. НТВ соответственно). Низкий КС зарегистрирован в Москве — 10,4.

Показатель смертности от пневмоний на 100 тыс. НТВ по данным Минздрава России составил: в 2012 г. — 20,2; в 2011 г. — 23,2; в 2010 г. — 22,6. В 2010–2012 гг. динамики КС от пневмонии не выявлено (ОР — 0,96; 95%-ный ДИ — 0,85–1,08; $p = 0,52$).

Выше, чем в целом по стране, КС от пневмоний (2012) отмечался в ДВФО — 34,1, среди субъектов этого федерального округа — в Магаданской области — 49,3. Высокие показатели (2012) отмечены также в СФО, ПФО, УФО (24,5; 23,6; 20,3 на 100 тыс. НТВ соответственно).

В структуре смертности от БОД причиной 75,1 % смертей была пневмония (рис. 4).

В структуре смертности НТВ ДВФО причиной 84,6 % смертей оказалась пневмония.

В структуре причин смерти НТВ от БОД 16 % составили хронические болезни нижних дыхательных путей (4,3 на 100 тыс. населения), в т. ч. 11,6 % — БА (0,5 на 100 тыс. НТВ), другие заболевания — 8,9 %.

При анализе показателей ОЗ и ПЗ БОД выявлена высокая значимость этой группы болезней, т. к. они занимают 2-е место в структуре ОЗ и ПЗ от разных

причин. Лидирующее место в ОЗ БОД в 2012 г. занимали острые заболевания: острый ларингит и трахеит (1 779,2), а также пневмонии (374,1 на 100 тыс. взрослого населения). Самые высокие показатели ОЗ БОД (24 193,9 и 21 801,4) и ПЗ (18 835,7 и 16 263,7 на 100 тыс. взрослого населения) в течение 3 лет устойчиво регистрировались в СЗФО и ПФО соответственно.

По заболеваемости и смертности взрослого населения наиболее неблагоприятная ситуация отмечалась в ПФО. В 2012 г. в этом округе был зафиксирован самый высокий показатель заболеваемости пневмониями взрослого населения (449,1 случая на 100 тыс. взрослого населения). Несмотря на снижение заболеваемости пневмониями в РФ, в ПФО наблюдался достоверный рост в 2010–2012 гг. в среднем на 6 %. Кроме того, в ПФО были зарегистрированы самые высокие показатели ОЗ хроническим бронхитом — 1 952,7 случая на 100 тыс. взрослого населения (2012).

В 2012 г. КС по причине БОД был выше среднероссийского уровня в ПФО (32,5). Внутри федерального округа наиболее высокие уровни КС населения отмечены в Чувашской Республике (54,8) и Республике Марий Эл (50,3 на 100 тыс. НТВ).

В ДВФО, несмотря на самую низкую заболеваемость, по обращаемости (ОЗ — 16 127,9 случая на 100 тыс. взрослого населения) регистрировались самые высокие КС по причине БОД (40,6 на 100 тыс. НТВ). Доля случаев смерти от пневмоний в структуре смертности по причине БОД в этом округе также самая высокая — 84,6 %. Таким образом, неблагоприятная ситуация в ДВФО характеризуется низкой обращаемостью НТВ за медицинской помощью и, вследствие этого, высокой смертностью от БОД.

В целом КС (2012) НТВ России по причине БОД занял 5-е место (26,9 на 100 тыс. НТВ) среди других причин смерти. Пневмонии составили 75,1 % среди всех причин смерти НТВ от БОД.

В 2012 г. КС от БОД у мужчин трудоспособного возраста в 4,6 раза превосходил таковой у женщин (43,4 и 9,5). Наиболее высокий КС отмечен у трудоспособных мужчин, проживающих в сельской местности (52,1 на 100 тыс. НТВ соответственно) — на 22 % выше, чем у мужчин, проживающих в городе (40,4 на 100 тыс. НТВ соответственно).

Согласно ретроспективному анализу КС отмечается увеличение показателя с 1995 к 2005 с последующим снижением к 2012 г. По данным Росстата, КС указанной категории населения выше: в 1,7 раза — среди всего населения и городских жителей и в 1,5 раза — среди сельского НТВ [10–13] (табл. 5).

Состоянием здоровья и продолжительностью здоровой жизни НТВ определяется социально-экономический потенциал государства. В связи с этим снижение показателей смертности, в т. ч. от БОД, прежде всего в трудоспособном возрасте, начиная с 2005 г., является наиболее важным результатом повышения качества медицинской помощи, связанным с реализацией государственных программ в здравоохранении. Активные меры по снижению

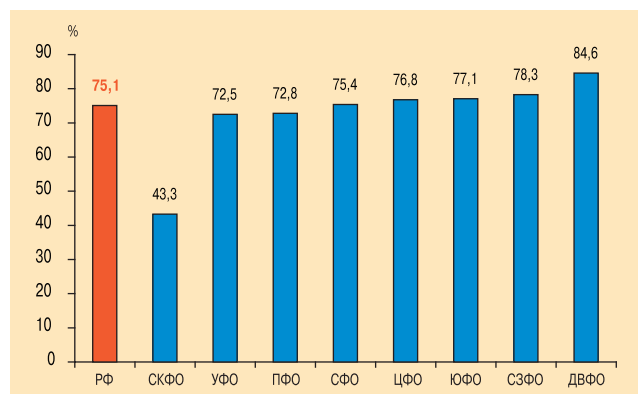


Рис. 4. Доля пневмоний в структуре смертности НТВ от БОД (2012), %

Figure 4. Proportion (%) of death caused by pneumonia related to all deaths due to respiratory reasons in an employable population in 2012

Таблица 5
Динамика смертности НТВ (на 100 тыс. НТВ) по данным Росстата
Table 5
Change in the mortality rate in an employable population (per 100,000) according to data of the Federal State Statistics Service

Причина смерти	Год					
	1995	2000	2005	2010	2011	2012
От всех причин (оба пола)	808,3	729,1	827,8	634,0	600,9	575,7
В т. ч. от БОД:	39,0	35,6	44,9	30,1	30,9	27,0
мужчины	65,3	59,3	74,1	48,8	49,3	43,4
женщины	10,5	11,4	14,7	10,2	11,3	9,5
городское население:	38,0	35,4	43,3	28,1	28,9	25,1
мужчины	64,1	59,5	71,9	45,8	46,3	40,4
женщины	10,5	11,5	14,7	9,9	10,9	9,4
сельское население:	42,5	36,2	49,4	36,0	37,0	32,7
мужчины	69,0	58,7	80,2	57,4	57,9	52,1
женщины	10,6	11,0	15,0	11,4	12,7	10,0

смертности населения были предприняты с развитием Концепции демографической политики в РФ на период до 2025 г. в соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 09.10.07 № 1351. Этому способствовала и реализация государственных мероприятий по дополнительной диспансеризации граждан, работающих в бюджетной сфере, и углубленных медицинских осмотров работников, занятых на работах с вредными и (или) опасными производственными факторами. В то же время в некоторых регионах РФ сохраняется высокий уровень смертности населения, в т. ч. по причине БОД.

Необходимо дальнейшее повышение качества медицинской, в т. ч. профилактической помощи, что позволит снизить заболеваемость и смертность населения от наиболее социально значимых болезней и причин, увеличить продолжительность социально активной жизни населения и снизить экономическую нагрузку на государство.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- БОД имеют высокую значимость в структуре ОЗ и ПЗ от разных причин. Самые высокие показатели ОЗ и ПЗ БОД в течение 2010–2012 гг. устойчиво регистрировались в СЗФО и ПФО;
- в РФ за период 2010–2012 гг. отмечалось снижение заболеваемости пневмониями, но в ПФО имелся достоверный рост этого показателя в среднем на 6 %; в 2012 г. были зарегистрированы самые высокие показатели ОЗ взрослого населения хроническим бронхитом;
- КС в ПФО (2012) был выше среднероссийского уровня — 32,5. Внутри федерального округа наиболее высокие уровни КС населения отмечены в Чувашской Республике (54,8) и Республике Марий Эл (50,3 на 100 тыс. НТВ);
- с 1995 г. в РФ отмечается постепенное снижение смертности НТВ по причине БОД — с 39,0 до 27,0 случая на 100 тыс. НТВ;

- в 2012 г. превышение среднероссийского уровня КС отмечалось в ДВФО, СФО, ПФО, УФО (40,6, 32,6, 32,5, 28,3 на 100 тыс. НТВ соответственно);
- в структуре смертности НТВ от БОД основной причиной смерти является пневмония; КС от пневмонии за 2010–2012 гг. не имеет тенденции к снижению.

Литература

1. ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Минздрава России", ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России", ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России", ФГБУ "Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена" Минздрава России. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. М.; 2013: 7.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава России. Заболеваемость взрослого населения России в 2011 году: Статистические материалы. М.; 2012: ч. III.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава России. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2011 году: Статистические материалы. М.; 2012: ч. IV.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава России. Заболеваемость взрослого населения России в 2012 году: Статистические материалы. М.; 2013: ч. III.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава России. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2012 году: Статистические материалы. М.; 2013: ч. IV.

6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2010 год: Статистические материалы. М.; 2011.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2011 год: Статистические материалы. М.; 2012.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2012 год: Статистические материалы. М.; 2013.
9. Росстат. Здравоохранение в России. 2013 г. http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_34/Main.htm
10. Росстат. Демографический ежегодник России. 2012 г. http://www.gks.ru/bgd/regl/B12_16/Main.htm
11. Росстат. Демографический ежегодник России. 2013 г. http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm
12. Росстат. Российский статистический ежегодник. 2013 г. http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/Main.htm
13. Росстат. Российский демографический ежегодник. 2013 г. http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/Main.htm

Поступила 14.10.14
УДК 614.1:616.2

References

1. Federal Institution "State Scientific and Research Center of Preventive Medicine", Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Institution "Endocrinology Scientific Center", Federal Institution "P.A.Gertsen Moscow Scientific and Research Oncology Institute". Prevention of Chronic Non-Infectious Disease". Guidelines. Moscow; 2013: 7 (in Russian).
2. The Healthcare Ministry of Russian Federation. Department of analysis, prognosis and development of healthcare service and scientific medicine. Federal Institution "The Central Scientific and Research Institute of Healthcare Management and Informational Support". Morbidity In Adults In Russia, 2011: Statistical Findings. Moscow; 2012. Part 3 (in Russian).
3. The Healthcare Ministry of Russian Federation. Department of analysis, prognosis and development of healthcare service and scientific medicine. Federal Institution "The Central Scientific and Research Institute of Healthcare Management and Informational Support". The Total Morbidity in Adults in Russia, 2011: Statistical Findings. Moscow; 2012. Part 4 (in Russian).
4. The Healthcare Ministry of Russian Federation. Department of analysis, prognosis and development of healthcare service and scientific medicine. Federal Institution "The Central Scientific and Research Institute of Healthcare Management and Informational Support". Morbidity in Adults in Russia, 2012: Statistical Findings. Moscow; 2013. Part 3 (in Russian).
5. The Healthcare Ministry of Russian Federation. Department of analysis, prognosis and development of healthcare service and scientific medicine. Federal Institution "The Central Scientific and Research Institute of Healthcare Management and Informational Support". The Total Morbidity in Adults in Russia, 2012: Statistical Findings. Moscow; 2013. Part 4 (in Russian).
6. The Healthcare Ministry of Russian Federation. Department of analysis, prognosis and development of healthcare service and scientific medicine. Federal Institution "The Central Scientific and Research Institute of Healthcare Management and Informational Support". Medico-demographic parameters in Russian Federation, 2010: Statistical Findings. Moscow; 2011 (in Russian).
7. The Healthcare Ministry of Russian Federation. Department of analysis, prognosis and development of healthcare service and scientific medicine. Federal Institution "The Central Scientific and Research Institute of Healthcare Management and Informational Support". Medico-demographic parameters in Russian Federation, 2011: Statistical Findings. Moscow; 2012 (in Russian).
8. The Healthcare Ministry of Russian Federation. Department of analysis, prognosis and development of healthcare service and scientific medicine. Federal Institution "The Central Scientific and Research Institute of Healthcare Management and Informational Support". Medico-demographic parameters in Russian Federation, 2012: Statistical Findings. Moscow; 2013 (in Russian).
9. The Federal State Statistics Service. Healthcare service in Russia. 2013. Available at: http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_34/Main.htm (in Russian).
10. The Federal State Statistics Service. The Annual Report on Demography in Russia. 2012. Available at: http://www.gks.ru/bgd/regl/B12_16/Main.htm (in Russian).
11. The Federal State Statistics Service. The Annual Report on Demography in Russia. 2013. Available at: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm (in Russian).
12. The Federal State Statistics Service. Russian Statistical Annual Report. Available at: http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/Main.htm (in Russian).
13. The Federal State Statistics Service. The Russian Annual Report on Demography. 2013. Available at: http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/Main.htm (in Russian).

Received October 14, 2014
UDC 614.1:616.2

Информация об авторах

Иванова Елена Венедиктовна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической эпидемиологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: eivanova1@yandex.ru
Биличенко Татьяна Николаевна – д. м. н.; руководитель лаборатории клинической эпидемиологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru
Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Author information

Ivanova Elena Venediktovna, PhD, Chief Scientist, Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: eivanova1@yandex.ru
Bilichenko Tat'yana Nikolaevna, MD, Head of Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru
Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of 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

Анализ дефектов оказания лечебно-диагностической помощи больным, умершим от внебольничной пневмонии в Краснодарском крае за 2014 г.

Е.В.Болотова^{1,2}, Л.В.Шульженко^{1,2}, В.А.Порханов^{1,2}

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

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

Резюме

Целью исследования был анализ дефектов оказания лечебно-диагностической помощи больным, умершим от внебольничной пневмонии (ВП) в Краснодарском крае в 2014 г. *Материалы и методы.* На 1-м этапе проанализированы формы статистической отчетности № 12 и № 14 (шифр J12–J18) за 2010–2014 гг. На 2-м этапе проведен сплошной ретроспективный анализ медицинских карт амбулаторных и стационарных пациентов ($n = 1\,419$), умерших от пневмонии в 2014 г., с акцентом на выявление дефектов оказания лечебно-диагностической помощи. У 88,4 % умерших причиной смерти явилась ВП, у 11,6 % – нозокомиальная пневмония. *Результаты.* Темп прироста смертности взрослого населения от ВП за 2010–2014 гг. составил 49,4 %, среди лиц трудоспособного возраста – 11 %. В районах края диапазон показателя смертности от пневмонии был крайне неоднороден и составил от 4,6 до 44,9 на 100 тыс. взрослого населения. Доля умерших от пневмонии на дому за 2010–2014 гг. увеличилась с 50,1 до 53,4 %. Дефекты ведения пациентов с ВП на амбулаторном этапе были распределены следующим образом: невыполнение национальных клинических рекомендаций ведения пациентов с ВП (недооценка тяжести пневмонии, невыполнение пульсоксиметрии для оценки тяжести дыхательной недостаточности) – 76 % случаев; невыполнение рентгенографии органов грудной клетки с целью верификации диагноза ВП – 26,6 % случаев от общего числа больных пневмонией, умерших на дому; позднее обращение пациента к терапевту – 72 %; нерациональная схема антимикробной терапии – 68 % случаев. Системными дефектами оказания медицинской помощи больным ВП в стационаре явились: неверная оценка тяжести состояния при поступлении – 78,7 %, невыполнение пульсоксиметрии – 88,3 %, несвоевременный перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии – 84,7 % случаев. *Заключение.* При повышении профессиональной квалификации терапевтов в области диагностики и лечения ВП и качества интенсивной терапии тяжелой пневмонии, неукоснительном соблюдении российских клинических рекомендаций по диагностике и эмпирической антимикробной терапии пневмонии, обеспечении врачей первичного звена пульсоксиметрами значительно уменьшается смертность от ВП.

Ключевые слова: пневмония, смертность, диагностика, ошибки.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-298-302

Analysis of medical care pitfalls in patients died of community-acquired pneumonia in Krasnodarskiy Krai in 2014

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

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

2 – State Institution "Scientific and Research Institute and Prof. S.V.Ochapovskiy Territorial Clinical Hospital N1": 167, Pervogo Maya str., Krasnodar, 360086, Russia

Summary

The aim of the study was to analyze pitfalls in the management of patients died of community-acquired pneumonia (CAP) in 2014. *Methods.* The stage 1 of our study included an analysis of statistical findings according to ICD codes J12–J18 in 2010–2014. A retrospective analysis of 1419 medical records of both outpatients and inpatients died of pneumonia in 2014 was carried out at the stage 2 of our study. Of 1419 registered patients died of pneumonia, 88.4% died of CAP and 11.6% died of nosocomial pneumonia. Diagnosis of pneumonia was confirmed by autopsy in 86% of cases. Statistical analysis was made using Statistica 7.0 software. *Results.* Mortality from CAP has grown by 49.4% in 2010–2014 including 11% in working-age population. Mortality rate was extremely different in different areas of Krasnodarskiy Krai; the range was 4.6 to 44.9 per 100,000 of adult population. The proportion of patients died at home in 2010–2014 increased from 50.1% to 53.4%. The pitfalls of early-stage management of patients with CAP were as follows: 1) national standards were not adhered in 76% of cases; 2) severity of pneumonia was underestimated. Physicians did not use scores for pneumonia severity assessment. Pulse oximetry that is typically used to estimate the respiratory failure severity was not performed. Chest X-ray was made only in 26.6% patients died of pneumonia at home. Inappropriate antibacterial therapy was administered in 68% of cases. Other pitfalls included misdiagnosis of the patient's severity in admission (78.7%), non-use of pulse oximetry (88.3%), and late admission to ICU (84.7%). *Conclusion.* Improvement in therapists' knowledge on pneumonia, close adherence to the national guidelines on management of pneumonia, availability of pulse oximetry and improvement in quality of intensive care of severe pneumonia could reduce mortality from CAP.

Key words: pneumonia, mortality rate, diagnosis, pitfalls.

Внебольничная пневмония (ВП) является значимой медико-социальной проблемой и занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний в развитых странах, несмотря на доступные методы диагностики и лечения [1–3]. Согласно расчетным данным, ежегодно

в Российской Федерации (РФ) отмечается 1,5 млн случаев ВП [2]. Стандартизированный коэффициент смертности от пневмонии в РФ составил 23,2 случая на 100 тыс. населения [4]. От первоначальной оценки тяжести и прогноза ВП врачом первичного звена зависит решение о тактике ведения пациента

и режиме антимикробной терапии. С этой целью используется ряд специализированных шкал, а наличие дыхательной недостаточности на амбулаторном этапе объективизируется посредством пульсоксиметрии [5, 6]. Согласно литературным данным, только у $\frac{1}{3}$ пациентов при 1-м обращении к врачу устанавливается диагноз ВП [7]. В то же время промедление с направлением больного тяжелой ВП в стационар отрицательно влияет на течение и прогноз заболевания [8]. Между тем смертность от ВП и обусловленные ею социально-экономические потери могут быть значительно снижены при своевременной диагностике и адекватной терапии данного заболевания.

Целью настоящего исследования явился анализ дефектов оказания лечебно-диагностической помощи больным, умершим от ВП в Краснодарском крае в 2014 г.

Материалы и методы

На 1-м этапе источниками информации явились данные форм статистической отчетности № 12 и № 14 (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) — J12–J18) за период 2010–2014 гг. На 2-м этапе проведен сплошной ретроспективный анализ медицинских карт амбулаторных и стационарных пациентов из 45 муниципальных образований Краснодара и Краснодарского края, умерших от пневмонии в 2014 г., с акцентом на выявление дефектов оказания лечебно-диагностической помощи. Всего за 2014 г. в Краснодарском крае зарегистрировано 1 419 летальных исходов от пневмонии, в 1 254 (88,4 %) случаях причиной смерти явилась ВП, в 165 (11,6 %) — внутрибольничная пневмония. Диагноз пневмонии у 86 % умерших подтвержден при патолого-анатомическом исследовании. Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 7.0*.

Результаты и обсуждение

Согласно данным форм статистической отчетности № 12 и № 14 (код по МКБ-10 J12–J18), отмечена стойкая тенденция роста динамики показателей смертности взрослого населения Краснодарского края от пневмонии за последние 5 лет, увеличившись в 1,5 раза (темп прироста — 49,4 %) (рис. 1). Вместе с тем темп прироста смертности от пневмонии среди лиц трудоспособного возраста был в 4,5 раза ниже и составил 11 %. По сравнению с 2013 г. смертность взрослого населения от пневмонии в 2014 г. увеличилась на 3,1 %. В то же время показатель смертности от пневмонии среди лиц трудоспособного возраста снизился на 9,4 %. В районах края диапазон показателя смертности от пневмонии был крайне неоднороден (4,6–44,9 случая на 100 тыс. взрослого населения).

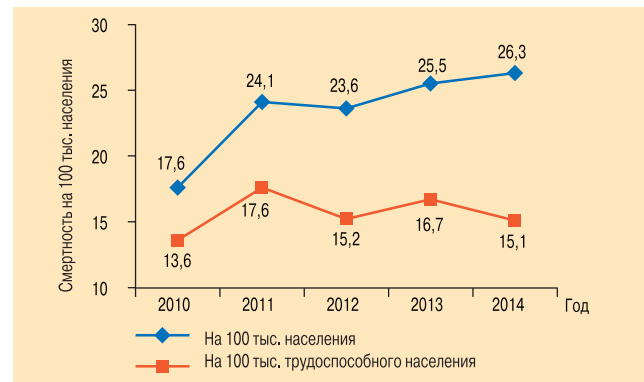


Рис. 1. Динамика смертности взрослого населения от пневмонии в Краснодарском крае за 2010–2014 гг.

Figure 1. Change in number of deaths from pneumonia per 100,000 in 2010–2014 in Krasnodarskiy Krai

По данным статистической формы № 14, в 2014 г. в стационарах края пролечен 15 681 взрослый пациент с пневмонией (код по МКБ-10 — J12–J18), в 622 (3,9 %) случаях отмечен летальный исход. Лиц старше трудоспособного возраста — 429 (2,7 %). Показатель стационарной летальности от пневмонии взрослого населения за последние 5 лет ежегодно увеличивается (темп прироста — 60,0 %), среди лиц

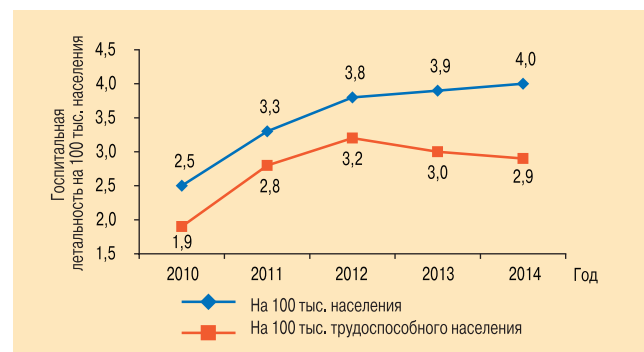


Рис. 2. Динамика госпитальной летальности от пневмонии в Краснодарском крае за 2010–2014 гг.

Figure 2. Change in hospital mortality from pneumonia in 2010–2014 in Krasnodarskiy Krai

трудоспособного возраста темп прироста летальности снизился в 1,7 раз, составив 34,5 % (рис. 2).

Особую тревогу вызывает стойкий рост доли умерших от пневмонии на дому, составивший в 2014 г. 53,4 % vs 50,1 % в 2010 г. (рис. 3). Вместе с тем доля умерших от пневмонии в стационаре за 5 лет понизилась с 49,9 до 46,6 %.

В ходе проведенного анализа медицинских карт амбулаторных и стационарных пациентов ($n = 1\,254$), умерших от ВП в 2014 г. (за исключением 165 пациентов с нозокомиальной пневмонией), выявлены системные дефекты в оказании лечебно-диагностической помощи. Так, неверная кодировка причины смерти обнаружена в 156 (12,4 %) случаях из общего числа проанализированных медицинских карт амбулаторных и стационарных пациентов с ВП.

Дефекты ведения пациентов с ВП на амбулаторном этапе распределились следующим образом: национальные стандарты ведения больных ВП

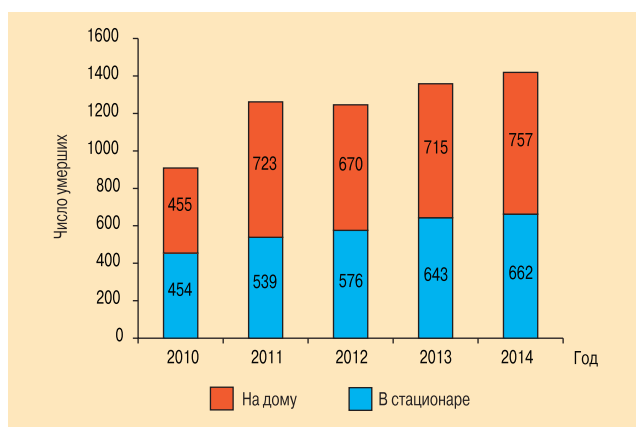


Рис. 3. Динамика соотношения доли умерших в стационаре и на дому за 2010–2014 гг.

Figure 3. Change in ratio of patients died from CAP at home or in hospital in 2010–2014

не выполнялись в 76 % случаев; у всех умерших в амбулаторных условиях выявлена недооценка тяжести пневмонии, не использовались опорные клинико-лабораторные пункты Классификации пневмонии по тяжести, разработанной экспертами Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [1, 2], прогностической шкалы CURB-65 [5, 6]; не выполнялась пульсоксиметрия для оценки тяжести дыхательной недостаточности.

Лучевая диагностика — рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК) с целью верификации диагноза пневмония — не проводилась в 201 (26,6 %) случае из общего числа больных пневмонией, умерших на дому. Во всех этих случаях диагноз пневмонии выставлялся врачом клинически на основании жалоб и аускультативной картины в легких. Патолого-анатомическое исследование не проводилось, т. е. в справках о смерти фигурировал диагноз пневмония, не подтвержденный ни рентгенологически, ни при аутопсии.

Одним из системных дефектов на амбулаторном этапе являлось также несвоевременное выполнение РГ ОГК в 2 проекциях. Первично для уточнения диагноза пациент направлялся на флюорографию, на 2-м этапе — на РГ в 1 проекции, что не соответствует современным стандартам диагностики ВП, где в качестве единственного метода первичной лучевой диагностики пневмонии показано проведение РГ в 2 проекциях. При подобном подходе увеличивается время постановки диагноза, утяжеляется состояние пациента, задерживается начало антимикробной терапии. Частота встречаемости этого дефекта на амбулаторном этапе составила 109 (14,4 %) случаев. Неверная интерпретация результатов РГ ОГК, а, следовательно, и дальнейшая ошибочная маршрутизация пациентов с ВП установлена у 17 (2,2 %) пациентов.

У 100 % пациентов с ВП и фоновыми заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких — ХОБЛ, бронхиальная астма — БА) не выполнялось измерение функции внешнего дыхания для монитори-

рования степени тяжести обструкции. Ни в одной карте умерших амбулаторных больных не обнаружены результаты пикфлоуметрии и пульсоксиметрии. При патронаже больных на дому врачами не используются пикфлоуметры и пульсоксиметры.

Адекватная антимикробная терапия ВП в соответствии с национальными рекомендациями была обеспечена не всем пациентам. Наиболее типичной ошибкой на этапе амбулаторного лечения, встречавшейся в 515 (68 %) случаях, явилось назначение цефтриаксона внутримышечно в дозе 1 г 2 раза в день. Подобная схема лечения является неверной и ведет к увеличению числа неудач первичной эмпирической терапии ВП в амбулаторных условиях. Вместе с тем согласно национальным рекомендациям, все больные, получающие амбулаторное лечение по поводу ВП, подлежат пероральной терапии антимикробными препаратами. В остальных случаях назначались антибактериальные препараты, неэффективные в отношении основных возбудителей ВП: ципрофлоксацин (6,7 %), гентамицин (5,7 %), цефазолин (7,1 %). Полипрогмазия с использованием устаревших лекарственных средств (кокарбоксилаза, аскорбиновая кислота, глюконат кальция и т. д.) отмечена в 351 (46,4 %) случае. В то же время у больных ВП с другой сопутствующей патологией легких — ХОБЛ, БА (12,8 %) — адекватного лечения бронхообструктивного синдрома не проводилось.

Позднее обращение пациента к терапевту на амбулаторный прием зарегистрировано в 545 (72 %) случаях. Разбор карт амбулаторных пациентов на лечебно-контрольной комиссии в случае наступления смерти в амбулаторных условиях не проводился в 712 (94 %) случаях.

За 2014 г. в стационаре от пневмонии зарегистрировано 662 летальных исхода, в т. ч. от ВП — 497 (75 %), от внутрибольничной — 165 (25 %). Особенностью большинства случаев летальных исходов от ВП является позднее обращение пациента к врачу и поступление в стационар уже в жизнеугрожающем состоянии. За медицинской помощью в течение первых 3 дней от начала заболевания обратились 8 % пациентов, от 3 до 7 дней — 15 %, на 7–10-й день заболевания — 30 %, позднее 10-го дня от начала заболевания — 47 %, т. е. позднее 7-го дня от начала заболевания обратились к врачу и были госпитализированы по тяжести состояния в стационар 77 % пациентов, умерших впоследствии от ВП. Из общего числа больных, госпитализированных в стационар по поводу ВП, ранее за помощью к участковому терапевту обращались только 102 (20,5 %) пациента. Остальные больные (79,5 %) были доставлены в стационары бригадами скорой медицинской помощи или путем самообращения.

Из системных дефектов оказания медицинской помощи больным ВП на стационарном этапе отмечены: неверная оценка тяжести больного при поступлении — 391 (78,7 %) случай, отсутствие определения сатурации крови кислородом у пациентов с тяжелой пневмонией — 439 (88,3 %) случаев, вследствие этого 421 (84,7 %) больной в жизнеугрожающем состоянии

был несвоевременно переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Известно, что наиболее адекватную интенсивную терапию до стабилизации состояния пациенты могут получить в условиях ОРИТ. В 79 (15,9 %) случаях использовались устаревшие схемы антимикробной терапии, не соответствующие стандартам. При правильной схеме терапии в 91 (18,3 %) случае имели место неверные режимы дозирования антимикробных препаратов (например, цефтриаксон — 1 г в сутки, левофлоксацин — 500 мг в сутки). В 17 (3,4 %) случаях установлено назначение неэффективных в отношении основных возбудителей пневмонии антимикробных препаратов, в т. ч. ципрофлоксацина — 11 (2,2 %), гентамицина — 6 (1,2 %).

Показана стойкая тенденция к росту смертности от пневмонии в Краснодарском крае. На протяжении 20 лет мониторируются и анализируются показатели заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания, в т. ч. и пневмонии [9, 10]. В 1996–2000 гг. показатель смертности от пневмонии в Краснодарском крае снизился с 14,8 до 9,0 на 100 тыс. населения (темп прироста — минус 39 %). За последующие 14 лет (2001–2014) темп прироста смертности от пневмонии составил 192 % (с 9,0 до 26,3 на 100 тыс. населения). Это обусловлено не только объективными (рост резистентности к антибактериальным препаратам, повышение вирулентности микроорганизмов, увеличение в популяции доли лиц старше 65 лет), но и субъективными факторами. Основным системным дефектом при оказании лечебно-диагностической помощи больным, умершим от ВП, явилось несоблюдение диагностического стандарта, основанного на российских клинических рекомендациях [1, 2]. Полученные данные согласуются с результатами исследования Р.И.Хамитова [11], в котором проанализированы немедикаментозные факторы риска летального исхода при ВП ($n = 62$) в 8 стационарах Казани: дефекты оказания лечебно-диагностической помощи больным пневмонией были обусловлены как организацией первичной медицинской помощи (отсутствие пульсоксиметров на амбулаторном этапе), так и недостаточной квалификацией врачей первичного звена и врачей лучевой диагностики в этой области — недооценка тяжести состояния пациента, выполнение флюорографии грудной клетки или РГ ОГК в 1 проекции, невыполнение пульсоксиметрии, нерациональная антимикробная терапия. Наиболее важными факторами, при воздействии которых снижается смертность от ВП, являются знание врачом первичного звена специализированных шкал и выполнение пульсоксиметрии с последующей интерпретацией результатов, посредством которых адекватно оценивается тяжесть состояния и прогноз ВП и принимается решение о целесообразности госпитализации пациента в стационар.

Таким образом, при повышении профессиональной квалификации терапевтов в области такого распространенного заболевания, как ВП, неукоснительном соблюдении национальных клинических

рекомендаций по диагностике и стартовой эмпирической антимикробной терапии пневмонии, обеспечении врачей первичного звена пульсоксиметрами, повышении качества интенсивной терапии тяжелой пневмонии значительно уменьшается смертность и социально-экономические расходы краевого бюджета на эту категорию пациентов.

Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- темп прироста смертности от пневмонии взрослого населения Краснодарского края за 2010–2014 гг. составил 49,4 %, в т. ч. среди лиц трудоспособного возраста — 11 %;
- на амбулаторном этапе наиболее частым дефектом ведения пациентов с ВП явилось несоблюдение национальных клинических рекомендаций — 76 %; на стационарном этапе — отсутствие определения сатурации кислородом — 88,3 %, несвоевременность перевода в ОРИТ — 84,7 %, неверная оценка тяжести ВП при поступлении — 78,7 % случаев;
- наиболее важными факторами, при воздействии которых снижается смертность от ВП, являются знание врачом первичного звена специализированных шкал оценки тяжести ВП и выполнение пульсоксиметрии, посредством которых адекватно оцениваются тяжесть состояния и прогноз ВП;
- при неукоснительном выполнении национальных клинических рекомендаций по диагностике и стартовой эмпирической антимикробной терапии значительно уменьшается смертность пациентов от ВП.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии. *Пульмонология*. 2014; 4: 13–48.
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых. *Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике*. М.; 2010.
3. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Task force of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; Suppl. 6: E1–59.
4. Заболеваемость населения России в 2000–2009 гг.: Статистические материалы. М.: *Минздравсоцразвития России*; 2010.
5. Brown S.M., Dean N.C. Defining severe pneumonia. *Clin. Chest Med.* 2011; 32 (3): 469–479.
6. Viasus D., Simonetti A., Garcia-Vidal C., Carratalà J. Prediction of prognosis by markers in community-acquired pneumonia. *Exp. Rev. Anti Infect. Ther.* 2013; 11 (9): 917–929.
7. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. *Пульмонология*. 2012; 3: 5–16.
8. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Rello J. et al. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneu-

- monia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010; 137 (3): 552–557.
9. Павлишук С.А., Болотова Е.В., Слободин А.А., Плешкова М.А. Эпидемиология болезней органов дыхания в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2002; 1: 54–56.
10. Сабгайда Т.П., Кондракова Э.В., Редько А.Н. Подходы к оценке экономической эффективности мероприятий, направленных на снижение смертности от управляемых причин. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2009; 2: 23–27.
11. Хамитов Р.Ф. Внебольничная пневмония: немедикаментозные факторы риска летального исхода. *Пульмонология*. 2014; 1: 23–26.
8. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Rello J. et al. Late admission to the ICU in patients with community-acquired pneumonia is associated with higher mortality. *Chest*. 2010; 137 (3): 552–557.
9. Pavlishchuk S.A., Bolotova E.V., Slobodin A.A., Pleshkova M.A. Epidemiology of respiratory diseases at Krasnodarskiy Krai. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2002; 1: 54–56 (in Russian).
10. Sabgayda T.P., Kondrakova E.V., Red'ko A.N. Evaluation of cost-efficacy of decreasing mortality from controlled causes. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2009; 2: 23–27 (in Russian).
11. Khamitov R.F. Community-acquired pneumonia: non-medication risk factors of death. *Pul'monologiya*. 2014; 1: 23–26 (in Russian).

Поступила 21.03.15
УДК 616.24-002.08

Received March 21, 2015
UDC 616.24-002.08

References

1. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia. *Pul'monologiya*. 2014; 4: 13–48 (in Russian).
2. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Community-acquired pneumonia in adults. *Guidelines on diagnosis, treatment and prevention*. Moscow; 2010 (in Russian).
3. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Task force of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; Suppl. 6: E1–59.
4. Morbidity in Russia in 2000–2009. Statistical data. Moscow: *Healthcare Ministry of Russia*; 2010 (in Russian).
5. Brown S.M., Dean N.C. Defining severe pneumonia. *Clin. Chest Med.* 2011; 32 (3): 469–479.
6. Viasus D., Simonetti A., Garcia-Vidal C., Carratalà J. Prediction of prognosis by markers in community-acquired pneumonia. *Exp. Rev. Anti Infect. Ther.* 2013; 11 (9): 917–929.
7. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Son I.M. Main results of development of specialized medical care for patients with respiratory diseases in Russian Federation in 2004–2010. *Pul'monologiya*. 2012; 3: 5–16 (in Russian).

Информация об авторах

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

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

Порханов Владимир Алексеевич – д. м. н., главный врач ГБУЗ "НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского", член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой торакальной хирургии с курсом онкологии ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (861) 252-95-58; e-mail: vladimirporhanov@mail.ru

Authors information

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

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

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

Реализация противоэпидемических мероприятий по профилактике пневмококковых инфекций в зонах паводкового наводнения в Приамурье

А.Г.Чучалин¹, Г.Г.Онищенко², В.П.Колосов³, О.П.Курганова⁴, Н.Л.Тезиков⁵, Л.Г.Манаков³, М.П.Гулевич⁵, О.Е.Троценко⁶, А.А.Перепелица⁴, Ю.М.Перельман³, И.И.Павлова⁴, Е.Н.Бурдинская⁷, Н.А.Липская⁸

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

2 – Российская академия наук: 119991, Москва, Ленинский просп., 14;

3 – ФГБНУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания": 675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22;

4 – Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области: 675002, Благовещенск, ул. Первомайская, 30;

5 – Министерство здравоохранения Амурской области: 675023, Благовещенск, ул. Ленина, 135;

6 – Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора: 680610, Хабаровск, ул. Шевченко, 2;

7 – Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области: 675002, Благовещенск, ул. Первомайская, 30;

8 – ГАУЗ Амурской области "Амурский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями": 675000, Благовещенск, ул. Шимановского, 36

Резюме

Пневмококковые инфекции в целом и внебольничная пневмония (ВП) в частности являются одной из важнейших проблем здоровья человека и общества в России. Особая зона и условия риска формирования ВП на территории Дальневосточного региона созданы паводковым наводнением в бассейне реки Амур летом 2013 г., обусловившим необходимость организации неотложных противоэпидемических мер и мероприятий по их профилактике. *Цель исследования.* Анализ эпидемиологических особенностей заболеваемости ВП населения Амурской области (АО) и организации противоэпидемических мероприятий по профилактике пневмококковых инфекций в зонах паводкового наводнения в Приамурье, медицинской и социально-экономической эффективности вакцинации детей с факторами риска заболевания. *Материалы и методы.* Проведен анализ динамики показателей заболеваемости населения всеми формами пневмоний на территории АО. В разработанную программу мониторинга и клинико-эпидемиологической оценки эффективности вакцинации с использованием антипневмококковой вакцины "Превенар-13" (ПКВ-13) включены дети ($n = 5\,000$) в возрасте 2–5 лет с факторами риска возникновения пневмококковой инфекции. Программой мониторинга предусматривается комплекс клинических методов обследования и наблюдения в динамике (2014–2017) с использованием методов клинико-эпидемиологического, социально-гигиенического, экономического и статистического анализа. *Результаты.* Уровень заболеваемости населения всеми формами пневмоний на территории АО достиг своего пикового значения (897,3 на 100 тыс. населения) в 2009 г., что было связано с пандемией гриппа. В 2010–2014 гг. произошло снижение заболеваемости на 43,8 %. Отмечены отчетливые возрастные и сезонные особенности динамики ВП, установлена их тесная корреляционная связь с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Представлены результаты микробиологического мониторинга возбудителей ВП на территории АО. По результатам анализа использования ПКВ-13 показано, что в 2014 г. заболеваемость ОРВИ и пневмонией снизилась у 69,4 % детей, привитых пневмококковой вакциной. В 2014 г. за счет снижения заболеваемости населения ВП на 1 014 случаев предотвращен экономический ущерб в размере 94 млн руб. *Заключение.* В результате реализации Программы клинико-эпидемиологического мониторинга и профилактики ВП с использованием ПКВ-13 на территории АО отмечен высокий уровень медицинской и социально-экономической эффективности.

Ключевые слова: пневмония, эпидемиология пневмококковых инфекций, противоэпидемические мероприятия, паводковое наводнение в Приамурье, эффективность профилактики и вакцинации.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-303-311

Anti-epidemic activities to prevent pneumococcal infections in flooded areas of the Amur region

A.G.Chuchalin¹, G.G.Onishchenko², V.P.Kolosov³, O.P.Kurganova⁴, N.L.Tezikov⁵, L.G.Manakov³, M.P.Gulevich⁵, O.E.Trotsenko⁶, A.A.Perepelitsa⁴, Yu.M.Perel'man³, I.I.Pavlova⁴, E.N.Burdinskaya⁷, N.A.Lipskaya⁸

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

2 – Russian Science Academy: 14, Leninskiy av., Moscow, 119991, Russia;

3 – Federal Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science: 22, Kalinina str., Blagoveshchensk, 675000, Russia;

4 – Federal Service on Customers Rights Protection and Human Well-being Surveillance in the Amur region: 30, Pervomayskaya str., Blagoveshchensk, 675002, Russia;

5 – Healthcare Ministry of the Amur region: 135, Lenina str., Blagoveshchensk, 675023, Russia;

6 – Federal Institution "Khabarovsk Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology", Federal Service on Customers Rights Protection and Human Well-being Surveillance: 2, Shevchenko str., Khabarovsk, 680610, Russia;

7 – Federal Institution "Center of Hygiene and Epidemiology in the Amur region": 30, Pervomayskaya str., Blagoveshchensk, 675002, Russia;

8 – State Institution "Amur Regional Center of prevention and control of AIDS and infectious diseases": 36, Shimanovskogo str., Blagoveshchensk, 675000, Russia

Summary

The aim of this study was to analyze CAP epidemiology and morbidity in the Amur region, to evaluate anti-epidemic measures for prevention of pneumococcal infections in flooded areas and medical and socioeconomic benefits of vaccination of children with risk factors for pneumococcal disease. *Material and methods.* Common morbidity of pneumonia was analyzed in the Amur region. To evaluate clinical and epidemiological efficacy of pneumococcal vaccination with PCV13 in 2014–2017, 5,000 children aged 2 to 5 yrs with high risk of pneumococcal infection were involved into a special follow-up programme. Clinical, epidemiological, social, hygienic, economic and statistical analyses were used. *Results.* The total incidence of pneumonia in population of the Amur region reached the peak value (897.3 per 100,000) in 2009; this was associated with influenza pandemic. CAP incidence decreased by 43.8% in 2010–2014. Morbidity of CAP had certain age-related and seasonal differences and was closely related to morbidity of acute respiratory viral infection. Results of microbiological monitoring of CAP pathogens in the Amur region were also discussed. Morbidity of pneumonia and acute respiratory infections decreased in 2014 in 69.4% of children vaccinated with PCV13. Morbidity of CAP reduced by 2,014 cases in 2014 that prevented economic loss of 94 million RUB. *Conclusion.* Clinical and economic monitoring of CAP and pneumococcal vaccination with PCV13 in the Amur region have significant medical and socioeconomic efficacy.

Key words: pneumonia, epidemiology of pneumococcal infections, anti-epidemic activities, flood in the Amur region, pneumococcal vaccination, effectiveness, prevention.

Пневмококковые инфекции в целом и пневмонии в частности являются одной из важнейших проблем эпидемиологии и пульмонологии, определяющих формирование здоровья человека и общества как в России, так и в мире. Это обусловлено тем огромным социально-экономическим значением, которое представляют пневмонии, приводящие к значительным экономическим потерям в силу высокой распространенности и вносящие существенный вклад в причины неблагоприятных исходов при болезнях органов дыхания [1–7].

Внебольничные пневмонии (ВП) представляют интерес с точки зрения эпидемиологии как группа инфекций, которые массово распространяются среди населения и характеризуются особенностями эпидемического процесса, спецификой возбудителей с определенным эпидемическим потенциалом, т. е. способностью к формированию эпидемических очагов. ВП как инфекционная патология нуждается в целенаправленном эпидемиологическом надзоре и разработке адекватного комплекса санитарно-противоэпидемических и профилактических мер [8–10].

Основными факторами риска развития пневмонии являются [2, 3, 6]: переохлаждение организма; респираторные вирусные инфекции; стрессовые ситуации; алкоголизация и табакокурение; хронические заболевания сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы, нарушения обмена веществ; злокачественные новообразования; скученность проживания; возраст (дети до 5 лет и взрослые старше 65 лет); состояние организма и заболевания, сопровождающиеся иммунодефицитом. Например, доля курящих среди взрослого населения Амурской области (АО), по данным исследования GARD, составляет 40,2 %; 24,3 % из них перенесли пневмонию, 33,1 % – различные хронические респираторные заболевания [11, 12]. Наряду с этими факторами риска значимыми для формирования патологических состояний дыхательной системы являются климатические условия внешней среды. По данным статистического анализа показан более высокий уровень распространенности болезней органов дыхания в целом (рис. 1), в т. ч. пневмонии и смертности от этих причин в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (СФО и ДФО соответственно) [1, 11–13] по сравнению с другими регионами

Российской Федерации, отличающимися особыми климатическими условиями среды обитания, низкой плотностью размещения населения и недостаточным уровнем доступности первичной и специализированной медицинской помощи.

Особенностью климата Дальневосточного региона является экстремальность проявления климатических факторов среды, обусловленных географическими и ландшафтными особенностями территории, создающими различные температурные характеристики воздушных масс и, следовательно, различные типы погоды (климатологи подразделяют эту обширную территорию на 3 климатические зоны: муссонную, субарктическую и континентальную). Основным неблагоприятным фактором является продолжительность холодного периода года. Установлено, что низкие температуры атмосферного воздуха оказывают неблагоприятное воздействие на функции дыхания, вызывая местное охлаждение трахеобронхиального дерева, холодовой бронхоспазм, нарушения дренажной функции бронхов [11, 12].

Особую зону и условия риска формирования респираторной патологии на территории Дальневосточного региона создало паводковое наводнение в бассейне реки Амур летом 2013 г. По данным Дальневосточного регионального центра МЧС России,

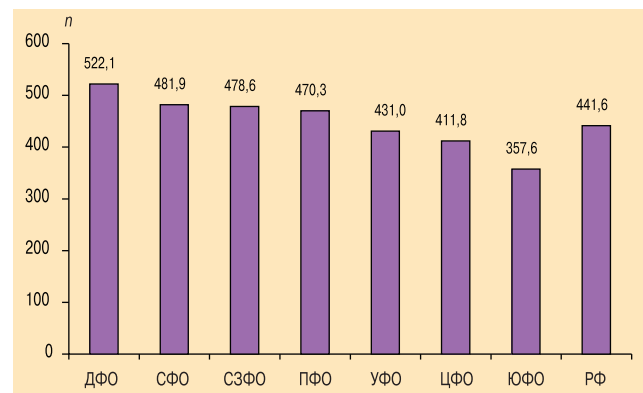


Рис. 1. Ранжированный ряд показателей заболеваемости населения пневмонией в федеральных округах Российской Федерации (среднегодовые показатели за 2003–2013 гг. на 100 тыс. населения) Примечание: СЗФО – Северо-Западный, ПФО – Приморский, УФО – Уральский, ЦФО – Центральный, ЮФО – Южный федеральные округа; РФ – Российская Федерация.

Figure 1. Ranked morbidity of pneumonia in federal districts of Russian Federation (annual parameters for 11-year period (2003–2013) per 100,000)

на территории АО подтоплению подверглись 22 из 28 муниципальных образований, 126 населенных пунктов, 7 444 жилых дома с населением > 127 460 человек, в т. ч. 10 015 детей. Из подтопленных населенных пунктов были эвакуированы 16 234 человека (из них 5 861 ребенок), для размещения которых было подготовлено 94 пункта временного размещения. Общий экономический ущерб, по предварительным данным, составил > 40 млрд руб. Этими обстоятельствами обусловлена высокая степень риска заболеваний инфекционной природы, в т. ч. пневмоний, острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), особенно среди детей и лиц пожилого возраста, и необходимость организации неотложных противоэпидемических мер и мероприятий по их профилактике.

Материалы и методы

В настоящее время на территории Российской Федерации осуществляется системный эпидемиологический надзор ВП, представляющий собой систему из нескольких блоков информации: мониторинг заболеваемости, циркуляции и особенностей патогенов, окружающей среды и иммунологический мониторинг [8, 10].

В рамках эпидемиологического надзора ОРВИ, гриппа и ВП на территории АО реализуется комплекс следующих противоэпидемических и профилактических мероприятий:

- ежедневный учет каждого случая заболевания ОРВИ, гриппом и пневмонией с дальнейшей оценкой эпидемиологической ситуации, прогнозом развития эпидемического процесса, принятием управленческих решений, своевременной разработкой адекватных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, направленных на предупреждение возникновения случаев ВП и формирования очагов групповых заболеваний;
- комплекс мероприятий по предупреждению возникновения и распространения заболеваний в организованных коллективах, включая вопросы по усилению санитарно-противоэпидемических мероприятий в предэпидемический период и период эпидемического роста заболеваемости ОРВИ, проведение ежедневных утренних фильтров, оборудование всех детских учреждений ультрафиолетовыми облучателями рециркуляторного типа, усиление неспецифических мер профилактики;
- оперативный и ретроспективный анализ с определением неблагополучных территорий и контингентов, наиболее подверженных риску развития заболевания;
- иммунизация населения против гриппа и пневмококковой инфекции и дальнейшее изучение и оценка результатов;
- изучение эффективности методов и средств специфической и неспецифической профилактики, применяемой в эпидемических очагах ВП;
- изучение этиологической структуры ВП, выявление и характеристика наиболее значимых этиоло-

гических агентов; в этой связи предусмотрено обязательное проведение лабораторных исследований биоматериала у всех больных, а при регистрации случаев заболеваний с тяжелым течением или групповых заболеваний — дополнительное проведение лабораторных (серологических, вирусологических) исследований; разработана "дорожная карта" по доставке клинического материала от больных ВП в лаборатории лечебно-профилактических организаций и ФБУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области" с целью полной этиологической расшифровки заболеваний и назначения адекватной антибактериальной терапии; организовано взаимодействие с ФБУН "Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор"" Роспотребнадзора;

- создана экспертная лечебно-диагностическая комиссия в составе врачей-пульмонологов, терапевтов, педиатров, рентгенологов, эпидемиологов, специалистов по лабораторной диагностике для анализа эпидемиологической ситуации, оценки эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий, достоверной диагностики ВП и расследования каждого смертельного случая;
- организована работа штабов по профилактике ОРВИ, гриппа и ВП на каждой административной территории;
- на заседаниях санитарно-противоэпидемических комиссий области рассматриваются вопросы по снижению уровня заболеваемости и смертности от ВП.

В основе системы профилактики ВП находится эпидемиологический принцип направленности мероприятий на источник инфекции, разрыв путей передачи инфекции, восприимчивый организм. По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), единственный эффективный способ существенно повлиять на уровень заболеваемости пневмококковой инфекцией — это вакцинация [14–16]. Поэтому важна и экономически целесообразна вакцинация против пневмококковой инфекции. С целью профилактики гриппа, ОРВИ и ВП используются пневмококковая и гриппозная вакцины.

В этой связи в регионе подготовлена и реализуется "Программа организации мониторинга и клинико-эпидемиологической оценки эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции населения АО, пострадавшего от паводкового наводнения 2013 г." (утверждена 06.03.14 Министерством здравоохранения Амурской области). Целью данной программы является оценка клинической и социально-экономической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции среди населения АО, пострадавшего от паводка 2013 г. Для достижения этой цели решаются следующие задачи:

- организация вакцинации детского населения, имеющего факторы риска возникновения пневмококковых инфекций на территориях АО, попавших в зоны паводкового затопления в 2013 г.,

с использованием пневмококковой конъюгированной вакцины "Превенар-13" (ПКВ-13); введение ПКВ-13 вызывает выработку антител к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae*, обеспечивая высокую иммуногенность и длительную эффективную специфическую защиту от пневмококковых инфекций, вызываемых включенными в вакцину серотипами пневмококка (1–5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) [14–16];

- сбор анамнестических данных и клиническое обследование пациентов отобранных групп риска для выявления отклонений в состоянии их здоровья в динамике — до и после проведения вакцинации против пневмококковой инфекции по разработанной схеме;
- обеспечение статистического и социально-гигиенического мониторинга пневмококковых инфекций и факторов их риска на территории АО;
- оценка клинической эффективности пневмококковой вакцинации путем изучения в динамике (до и после вакцинации) частоты и тяжести заболевания острыми и хроническими болезнями верхних дыхательных путей, пневмониями среди исследуемых групп населения;
- анализ заболеваемости ВП в периоды до и после вакцинации против пневмококковой инфекции среди совокупного населения АО (на территориях попавших и не попавших в зоны паводкового затопления);
- оценка социально-экономической эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий, направленных на профилактику пневмококковых инфекций среди населения, имеющего факторы риска их возникновения.

Контингент обследуемых лиц, включенных в программу мониторинга и клинико-эпидемиологической оценки эффективности вакцинации с использованием ПКВ-13, представлен детьми ($n = 5\,000$) в возрасте 2–5 лет с факторами риска возникновения пневмококковой инфекции (охват составил 22,1 % в данной возрастной группе и 85–90 % — в группе риска). Программой клинико-эпидемиологического мониторинга предусмотрено 5 визитов: до вакцинации, в момент вакцинации, через 1–3 года после вакцинации и комплекс клинических методов обследования и наблюдения в динамике (2014–2017).

В процессе реализации программных мероприятий проводится клинико-эпидемиологическая и социально-экономическая оценка эффективности использования ПКВ-13 для специфической профилактики пневмококковых инфекций среди детского населения АО, имеющего факторы риска их возникновения с использованием методов клинико-эпидемиологического, социально-гигиенического, экономического и статистического анализа.

Результаты и обсуждение

Анализ динамики показателей заболеваемости населения всеми формами пневмоний на территории АО (рис. 2) свидетельствует, что своего пикового значения (897,3 на 100 тыс. населения) уровень заболеваемости достиг в 2009 г., что было связано с пандемией гриппа. В последующий период (2010–2014) произошло снижение уровня заболеваемости на 43,8 %, в т. ч. на 19,8 % — в 2014 г. по сравнению с 2013 г. Однако ее значения в 2014 г. еще остаются достаточно высокими (503,1 на 100 тыс. населения) и превышают уровень заболеваемости по ДФО (423,3 на 100 тыс. населения) и РФ в целом (354,1 на 100 тыс. населения).

В ранжированном ряду по уровню заболеваемости пневмонией АО занимает 2-е место среди субъектов ДФО при среднегодовом значении интенсивного показателя 596,6 на 100 тыс. населения (2003–2013) (в ДФО — 522,1 на 100 тыс. населения). Присутствие на первых позициях в этом ряду Приморского края в качестве одной из причин высокого уровня заболеваемости пневмониями населения данных территорий позволяет предположить их приграничное расположение с Китайской Народной Республикой и высокий уровень распространения ОРВИ (по сравнению с 1995 г. прирост составил 33,6 %). Известно, что респираторные вирусные инфекции являются основным фактором риска патологических изменений в легочной ткани и развития воспалительных процессов нижних дыхательных путей, в т. ч. пневмонии [3, 5, 6]. В структуре больных ВП на территории АО по данным эпидемиологического мониторинга преобладает взрослое население, составляющее $72,7 \pm 0,34$ % (среднестатистические показатели за 2010–2013 гг.).

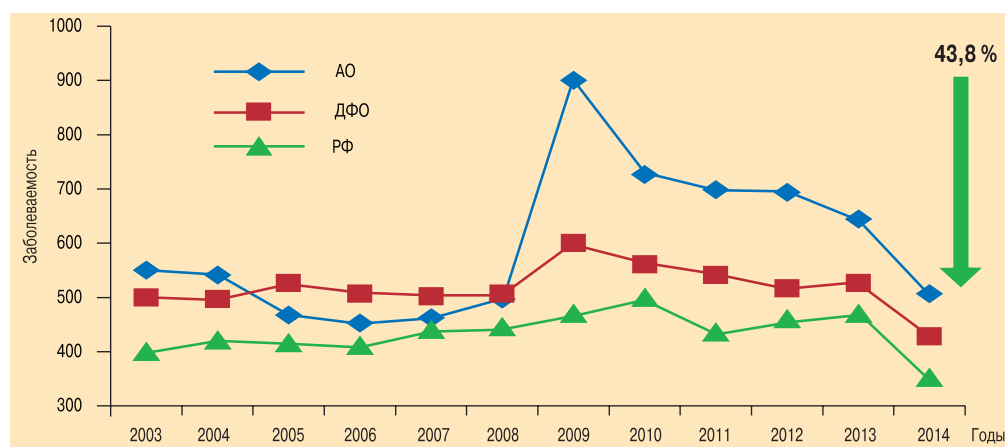


Рис. 2. Сравнительная оценка и динамика показателей заболеваемости населения РФ пневмонией (на 100 тыс. населения)
Figure 2. Comparative assessment and change in morbidity of pneumonia (per 100,000)

При этом среди взрослого контингента заболевших 44,6 % — лица в возрасте 40–64 лет, а 42,5 % детей — в возрасте 0–2 года. Вместе с тем интенсивные показатели заболеваемости значительно выше среди детей и подростков (1 010,9 на 100 тыс. соответствующих возрастных групп населения), чем среди взрослого населения (622,3 на 100 тыс.). Установлено (рис. 3), что заболевание наиболее часто возникает среди детей младшей возрастной группы (0–2 года) и лиц пожилого возраста (старше 65 лет), уровень заболеваемости среди которых соответственно составляет 1 732,0 и 1 303,0 на 100 тыс. населения соответствующего возраста при минимальном уровне заболеваемости 460,0 на 100 тыс. населения среди лиц возрастной группы 18–39 лет.

При анализе внутригодовой динамики заболеваемости ВП наблюдается ярко выраженная сезонность. В течение 1 года регистрируются 2 периода подъема заболеваемости: с февраля по апрель (максимальное число зарегистрированных случаев заболевания на 4–7-й неделях) и с сентября по декабрь (максимальным число зарегистрированных случаев заболевания на 42–50-й неделях). Пик уровней заболеваемости отмечается в марте и октябре при среднегодовом значении показателя (2010–2013) $695,1 \pm 55,0$ на 100 тыс. совокупного населения (рис. 4). При этом установлена сильная корреляционная связь внутригодовой динамики показателей заболеваемости ВП с уровнем заболеваемости ОРВИ ($r = 0,89$), что позволяет проводить профилактические мероприятия с широким спектром воздействия на эпидемический процесс.

ВП является полиэтиологическим заболеванием преимущественно бактериальной, бактериально-вирусной или вирусной этиологии. Из бактериальных возбудителей наиболее часто встречаются *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* и т. п. Основными возбудителями вирусных и вирусно-бактериальных пневмоний у иммунокомпетентных взрослых являются вирусы гриппа А и В, аденовирусы, РС-вирус, вирусы парагриппа, реже обнаруживается метапневмовирус. В последние годы выделен ряд

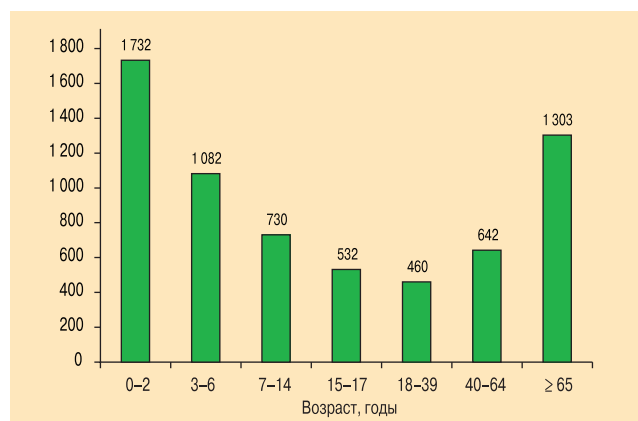


Рис. 3. Показатели заболеваемости ВП на 100 тыс. соответствующих возрастных групп населения АО (2013)

Figure 3. Morbidity of community-acquired pneumonia in the Amur region, 2013, in different age (per 100,000, adjusted for age)

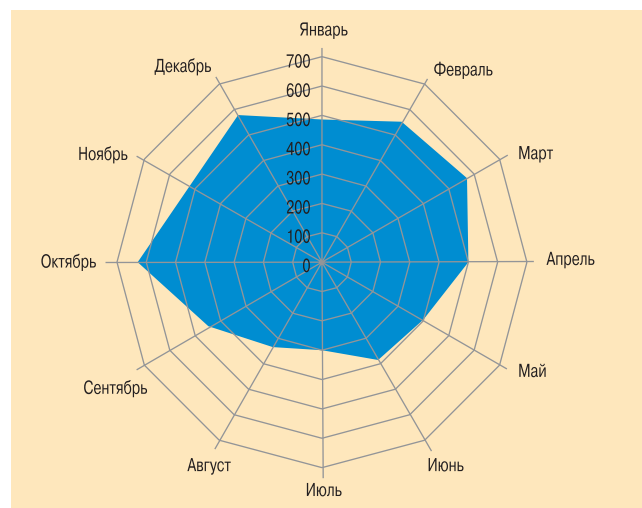


Рис. 4. Среднестатистические показатели (2010–2013) сезонной динамики заболеваемости ВП в АО, n

Figure 4. Seasonal change in morbidity of community-acquired pneumonia at the Amur region (mean parameters for 2010–2013), absolute values

новых патогенов (вирусы SARS, MERS – CoV, вирусы гриппа А / H5N1, А / H7N10 и т. п.) (ВОЗ, 2010–2014), вызывающих тяжелые клинические формы ВП, например, коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) [8, 17]. При этом доминирующим этиологическим агентом ВП традиционно считается *S. pneumoniae* [2, 5, 14, 17]. По данным микробиологического мониторинга возбудителей ВП на территории АО продемонстрировано преобладание пневмоний, вызванных бактериальной микрофлорой (43,1 %), в т. ч. пневмококковой этиологии — 11,3 % (2014). Пневмонии, вызванные вирусами, регистрируются у 0,5 % больных (данные оперативного мониторинга Роспотребнадзора).

По результатам анализа использования вакцины на территории АО показано, что в 2014 г. среди детей, привитых пневмококковой вакциной, в 69,4 % случаев понизилось (по сравнению с 2013 г.) число случаев заболеваний ОРВИ и пневмонией. В отдельных территориальных образованиях области эта динамика составляет 80,0 % (Свободненский, Тамбовский, Шимановский районы, Зея, Белогорск) и даже 90 % (Благовещенский, Константиновский, Серышевский районы). При этом заболеваемость увеличилась только у 6,6 % детей в поствакцинальном периоде; у 24,0 % детей уровень заболеваемости в течение 1 года не изменился. Степень положительного влияния вакцинации против пневмококковой инфекции у детей, выражающаяся в снижении уровня острой респираторной патологии, наиболее высока в сельских районах области по сравнению с городскими населенными пунктами (рис. 5).

В интенсивных показателях уровень заболеваемости ОРВИ, гриппом и пневмонией привитых детей в целом на территории АО (рис. 6) уменьшился на 43,4 % (с 3 725,8 до 2 111,0 ‰). При этом в отдельных муниципальных образованиях темп снижения заболеваемости за 1 год составил > 50 % (Благовещенск, Белогорск, Шимановск, Благовещенский,

Тамбовский, Шимановский районы). В 8 из 17 территориальных образований темп снижения уровня заболеваемости болезнями органов дыхания среди контингента детей, привитых против пневмококковой инфекции, находится в диапазоне от 30 до 50 % (Архаринский, Белогорский, Зейский, Константиновский, Мазановский, Михайловский, Свободненский, Серышевский районы). В целом темп снижения показателей заболеваемости болезнями органов дыхания среди детей, наблюдавшихся в поствакцинальном периоде, значительно выше в учреждениях здравоохранения городских территориальных образований (49,1 %) по сравнению с муниципальными районами АО (35,9 %) (см. рис. 6).

По результатам анализа эпидемиологического мониторинга заболеваемости ВП на территории АО показано, что среди детей темп снижения показателей заболеваемости за период 2013–2014 гг. значительно выше (37,1 %), чем среди взрослых (10,9 %) (рис. 7). Этот факт свидетельствует об эффективности использования пневмококковой вакцины при профилактике пневмококковых инфекций. В программе вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций участвует детское население АО в возрасте 2–5 лет, следовательно, применение пневмококко-

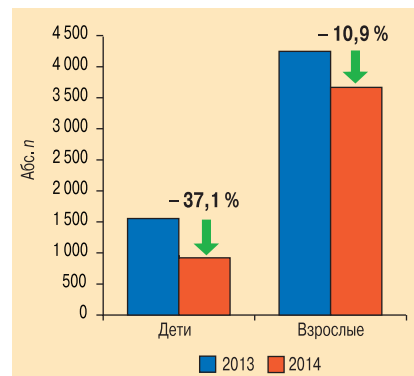


Рис. 7. Сравнительная динамика показателей заболеваемости пневмонией детского и взрослого населения на территории АО (2013–2014)
Figure 7. Comparison of change in morbidity of pneumonia in children and adults, the Amur region, 2013–2014

вой вакцины оказало существенное влияние на снижение заболеваемости детей пневмонией.

При мониторинге заболеваемости населения ВП на территории АО выявлены некоторые эпидемиологические особенности ее динамики за предшествующий период. Показано, что темп снижения уровня заболеваемости значительно выше среди населения сельских районов АО (31,9 %) по сравнению с жителями городских населенных пунктов (12,4 %). В 2014 г. уровень заболеваемости населения пневмонией на территории АО снизился по сравнению с 2013 г. в 10 сельских районах области и в 4 городских округах. Наиболее высокие темпы снижения уровня заболеваемости зарегистрированы в Ивановском, Михайловском, Свободненском, Тамбовском районах и в Свободном. В целом за 2014 г. уровень заболеваемости населения ВП на территории АО снизился на 19,8 %.

Заболеваемость населения пневмонией связана с высокими экономическими затратами [9]. По результатам экономического анализа установлено, что совокупные (прямые и косвенные) экономические затраты государства при заболеваемости населения трудоспособного возраста (18–60 лет) ВП на территории АО составляют 92 696,6 руб. на 1 человека в год. Следовательно, в 2014 г. за счет снижения заболеваемости населения ВП на 1 014 случаев предотвращен экономический ущерб в размере 94 млн руб.

В целях охраны здоровья населения, попавшего в зоны паводкового затопления территорий проживания в бассейне реки Амур в летне-осенний период 2013 г., Министерством здравоохранения Амурской области, Управлением Роспотребнадзора по Амурской области совместно с ФГБНУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" принят и осуществляется комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий, в т. ч. по профилю "пульмонология". В рамках этой деятельности Главным государственным санитарным врачом по Амурской области издано 3 постановления: от 18.08.13 № 8 "Об иммунизации населения в условиях чрезвычайной ситуации по эпидемическим показаниям"; от 04.09.13 № 9 "О подготовке к сезонному подъему заболеваемости ОРВИ и гриппом в Амурской области"; от 06.09.13 № 10 "О санитарно-противоэпидемических мероприятиях в период ликвидации последствий наводнения в Амурской области". Проведено 6 внеочередных заседаний

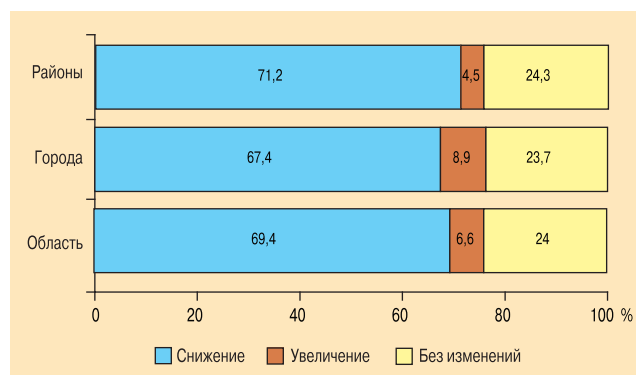


Рис. 5. Динамика заболеваемости ОРВИ и пневмонией среди детей, привитых ПКВ-13 на территории АО (2013–2014), %
Figure 5. Change in morbidity of pneumonia and acute respiratory viral infections in children vaccinated with PCV13 (the Amur region, 2013–2014), %

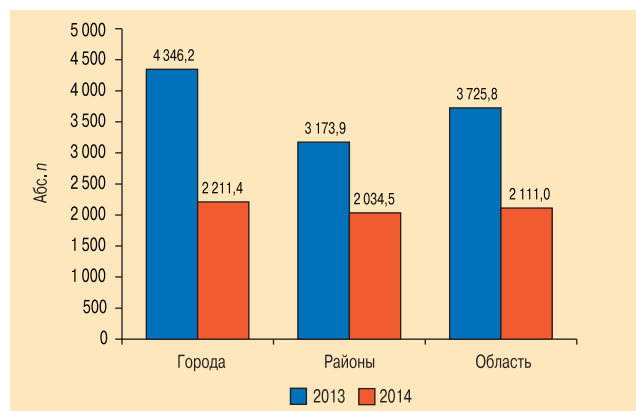


Рис. 6. Динамика показателей заболеваемости ОРВИ и пневмонией детей в возрасте 2–5 лет до (2013) и после (2014) вакцинации ПКВ-13 в АО (на 1 000 детей)
Figure 6. Change in morbidity of pneumonia and acute respiratory viral infections in children aged 2 to 5 years before (2013) and after (2014) vaccination with PCV13 (per 1000 of children)

областных санитарно-противоэпидемических комиссий при Правительстве области с рассмотрением вопросов по недопущению возникновения чрезвычайных ситуаций санитарно-эпидемиологического характера на подтопленных территориях.

Также подготовлена и реализуется "Программа действий и план организационно-методических и лечебно-профилактических мероприятий по оказанию медицинской помощи пострадавшим и профилактике респираторной патологии среди населения Амурской области в зонах паводкового затопления территорий проживания" (утверждена Министерством здравоохранения Амурской области 06.09.13), согласно которой предусматривается реализация комплекса как оперативных, так и перспективных мероприятий, в т. ч.:

- обеспечение эпидемиологического мониторинга острых и хронических респираторных заболеваний и оценка влияния факторов внешней среды на их возникновение и развитие в зонах экологического неблагополучия;
- медико-социальная и санитарно-гигиеническая оценка условий жизнеобеспечения и среды обитания населения в зонах паводкового затопления территорий проживания;
- социально-экономическая оценка ущерба от острых и хронических респираторных заболеваний (бремя болезни);
- обеспечение доступности и качества высококвалифицированной первичной и специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля;
- обеспечение профилактики острых и хронических респираторных заболеваний в зонах паводкового затопления территорий проживания.

Учреждениями Управления Роспотребнадзора по Амурской области проведены широкомасштабные профилактические мероприятия с использованием средств иммунопрофилактики инфекционных заболеваний: иммунизация населения против сезонного гриппа; вакцинирование населения, имеющего факторы риска острых и хронических респираторных заболеваний с использованием пневмококковой вакцины; осуществляется оперативный мониторинг заболеваемости ОРВИ, гриппом, ВП [18].

В целях обеспечения контроля эпидемиологической ситуации заболеваемости населения ВП Министерством здравоохранения Амурской области проводятся регулярные заседания областного штаба, сформирована межведомственная экспертная группа для анализа особенностей, факторов и условий формирования эпидемиологической ситуации заболеваемости населения ВП в муниципальных образованиях АО. Специалистами ФГБНУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" совместно с учреждениями практического здравоохранения и Управления Роспотребнадзора по Амурской области запланированы научные клиничко-эпидемиологические популяционные исследования уровня распространенности с оценкой степени влияния неблагоприятных факторов внешней

среды и формированием прогнозных моделей развития клиничко-эпидемиологического процесса.

Для врачей медицинских организаций проведен комплекс научно-практических и образовательных мероприятий, организованных Министерством здравоохранения Амурской области, Управлением Роспотребнадзора по Амурской области, ФГБНУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания", Амурской государственной медицинской академией при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российского респираторного общества.

В целом совместная работа учреждений Министерства здравоохранения Амурской области и Управления Роспотребнадзора по Амурской области позволила за последние 10 лет увеличить охват населения прививками против гриппа в 2,2 раза (в 2014 г. — 38,5 %, в 2005 г. — 17,5 %). В отдельных муниципальных образованиях области охват населения прививками против гриппа составил > 40 %. При этом уровень заболеваемости ОРВИ и гриппом на территории области за последние 6 лет снизился в 1,5 раза (с 22 216,9 на 100 тыс. населения в 2009 г. до 15 737,7 — в 2014 г.).

Заключение

В настоящее время на территории АО продолжается реализация комплекса организационно-методических мероприятий с участием учреждений здравоохранения, Управления Роспотребнадзора, научных и образовательных учреждений Амурской области, направленных на снижение уровня заболеваемости населения ОРВИ, пневмонией и их неблагоприятных исходов. Создан и активно работает Областной штаб по предупреждению распространения гриппа, ОРВИ и пневмоний, в состав которого входят руководители и специалисты Министерства здравоохранения, Министерства образования, Управления Роспотребнадзора по Амурской области, ФГБНУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания", а на заседаниях в оперативном порядке рассматриваются актуальные проблемы и принимаются решения для их устранения.

Проводятся научные клиничко-эпидемиологические популяционные исследования уровня хронических заболеваний дыхательных путей с оценкой степени влияния неблагоприятных факторов внешней среды и формированием прогнозных моделей развития клиничко-эпидемиологического процесса. Завершена работа по разработке комплексной межведомственной программы по совершенствованию системы диагностики, лечения и профилактики болезней органов дыхания на территории АО.

Эти и другие мероприятия направлены на совершенствование профилактики ВП и снижение уровня заболеваемости и смертности населения, благодаря которым оптимизируется противоэпидемическая работа с целью обеспечения респираторного здоровья на территории региона. На территории АО отмечается высокий уровень медицинской и социаль-

но-экономической эффективности при реализации Программы клинико-эпидемиологического мониторинга и профилактики ВП с использованием вакцины против пневмококковой инфекции.

Литература

1. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. *Пульмонология*. 2012; 3: 5–16.
2. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Повышение качества антибактериальной терапии внебольничной пневмонии: в фокусе клинические рекомендации. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2010; 1: 8–11.
3. Лещенко И.В., Бобылева З.Д., Трифанова Н.М. и др. Клинико-организационный алгоритм ведения больных внебольничной пневмонией: методические рекомендации. Под ред. А.Г.Чучалина. Екатеринбург; 2012.
4. Манаков Л.Г., Полянская Е.В. Социально-экономический ущерб от болезней органов дыхания. *Бюллетень физиологии патологии дыхания*. 2011; 42: 70–72.
5. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Ведение больных внебольничной пневмонией: ключевые положения. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2008; 3: 9–15.
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*; 2010; 12 (3): 186–225.
7. Rodriguez A., Lisboa T., Blot S. et al. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough. *Intens. Care Med*. 2009, 35 (3): 430–438.
8. Демина Ю.В. Научно-методические основы эпидемиологического надзора и профилактики внебольничных пневмоний в Российской Федерации: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2014.
9. Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3116-13 "Профилактика внебольничных пневмоний": Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18.11.13 № 62.
10. Онищенко Г.Г., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями как одно из направлений обеспечения биологической безопасности. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013; 4: 24–27.
11. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Кику П.Ф., Полянская Е.В. Заболевания органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты. Владивосток: *Дальнаука*; 2013.
12. Манаков Л.Г., Ильин В.В. Мониторинг заболеваемости туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких в Амурской области. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013; 48: 8–15.
13. Заболеваемость всего населения России: статистические материалы за 2000–2012 гг. <http://www.mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html> (дата обращения 09.08.14).
14. Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*: *Методические рекомендации* 3.3.1.0027-11. М.; 2011.
15. Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых и пациентов групп

риска: резолюция Междисциплинарного совета экспертов. *Пульмонология*. 2013; 6: 139–142.

16. Smith P.J., Nuorti J.P., Singleton J.A. et al. Effect of vaccine shortages on timeliness of pneumococcal conjugate vaccination: results from the 2001–2005 National Immunization Survey. *Pediatrics*. 2007; 120 (5): 1165–1173.
17. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний: Методические указания: МУК 4.2.3115-13. М.; 2013.
18. Онищенко Г.Г., Малеев В.В., Чучалин А.Г. и др. О профилактических мероприятиях по стабилизации заболеваемости гриппом, ОРВИ и внебольничными пневмониями в Амурской области в постпандемический период. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014; 1: 60–64.

Поступила 31.03.15
УДК [616.98-579.862]-085.37

References

1. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Son I.M. Main results of development of specialized medical care for patients with respiratory diseases in Russian Federation in 2004 – 2010. *Pul'monologiya*. 2012; 3: 5–16 (in Russian).
2. Zaytsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Quality improvement in antibacterial therapy of community-acquired pneumonia focused on clinical guidelines. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2010; 1: 8–11 (in Russian).
3. Leshchenko I.V., Bobyleva Z.D., Trifanova N.M. et al. Algorithm of management of a patient with community-acquired pneumonia: Methodological guidelines. Edited by A.G.Chuchalin. Ekaterinburg; 2012 (in Russian).
4. Manakov L.G., Polyanskaya E.V. Socioeconomic burden of respiratory diseases. *Byulleten' fiziologii patologii dykhaniya*. 2011; 42: 70–72 (in Russian).
5. Sinopal'nikov A.I., Zaytsev A.A. Management of patients with community-acquired pneumonia: key recommendations. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2008; 3: 9–15 (in Russian).
6. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Community-acquired pneumonia in adults: clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*; 2010; 12 (3): 186–225 (in Russian).
7. Rodriguez A., Lisboa T., Blot S. et al. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough. *Intens. Care Med*. 2009, 35 (3): 430–438.
8. Demina Yu.V. Academic and practical basis for epidemiological surveillance and prevention of community-acquired pneumonia in Russian Federation: Diss. Moscow; 2014 (in Russian).
9. About established sanitary and hygienic rules SP 3.1.2.3116-13 "Prevention of community-acquired pneumonia". Administrative regulation of State Chief Executive Officer of Health N62, Nov. 18, 2013 (in Russian).
10. Onishchenko G.G., Ezhlova E.B., Demina Yu.V. Epidemiological surveillance of community-acquired pneumonia as a method providing biological safety. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2013; 4: 24–27 (in Russian).
11. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kiku P.F., Polyanskaya E.V. Respiratory disease in the Russian Far East: epidemiological and socioeconomic aspects. Vladivostok: *Dal'nauka*; 2013 (in Russian).

12. Manakov L.G., Il'in V.V. Morbidity monitoring for tuberculosis and non-specific lung diseases in the Amur region. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2013; 48: 8–15 (in Russian).
13. Total morbidity in Russia: statistical data for 2000 – 2012. Available at: <http://www.mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html> (in Russian).
14. Epidemiology and vaccine prevention of Streptococcus pneumoniae infections: Methodological guidelines 3.3.1.0027-11. Moscow; 2011 (in Russian).
15. Current approach to vaccine prevention of pneumococcal infection in high-risk adults and children: resolution of Interdisciplinary Expert Council. *Pul'monologiya*. 2013; 6: 139–142 (in Russian).
16. Smith P.J., Nuorti J.P., Singleton J.A. et al. Effect of vaccine shortages on timeliness of pneumococcal conjugate vaccination: results from the 2001–2005 National Immunization Survey. *Pediatrics*. 2007; 120 (5): 1165–1173.
17. Laboratory diagnosis of community-acquired pneumonia: operations manual: MUK 4.2.3115-13. Moscow; 2013 (in Russian).
18. Onishchenko G.G., Maleev V.V., Chuchalin A.G. et al. About preventive measures against influenza, acute respiratory viral infections and community-acquired pneumonia.

Received March 31, 2015
UDC [616.98-579.862]-085.37

Информация об авторах

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

Онищенко Геннадий Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, помощник Председателя Правительства РФ; тел.: (495) 985-40-30; e-mail: taruntaeva_na@aprt.gov.ru

Колосов Виктор Павлович – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания"; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: dncfpd@ramn.ru

Курганова Ольга Петровна – руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области; тел.: (416) 252-56-29; e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru

Тезиков Николай Львович – министр здравоохранения Амурской области; тел.: (416) 259-60-12; e-mail: zdrav@amurobl.ru

Гулевич Марина Павловна – первый заместитель министра здравоохранения Амурской области; тел.: (416) 220-07-65; e-mail: zdrav@amurobl.ru

Манаков Леонид Григорьевич – д. м. н., профессор, ученый секретарь ФГБНУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания"; тел.: (914) 589-00-66; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

Троценко Ольга Евгеньевна – д. м. н., директор Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора; тел.: (4212) 32-52-28; e-mail: adm@hniiem.ru

Перепелица Алла Анатольевна – зам. руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области; тел.: (416) 259-68-53; e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru

Перельман Юлий Михайлович – д. м. н., профессор, зам. директора ФГБНУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания"; тел.: (416) 277-28-00; e-mail: jperelman@mail.ru

Павлова Ирина Ивановна – начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области; тел.: (416) 259-68-87; e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru

Бурдинская Екатерина Николаевна – руководитель отдела эпидемиологического надзора ФБУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области"; тел.: (416) 259-68-60; e-mail: office@cge-amur.ru

Липская Наталья Анатольевна – главный врач ГАУЗ Амурской области "Амурский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями"; тел.: (416) 244-00-37; e-mail: amur.aids@rambler.ru

Author information

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; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmiba@mail.ru

Onishchenko Gennadiy Grigor'evich, MD, Academician of Russian Science Academy, Professor, Assistant of Prime Ministry; tel.: (495) 985-40-30; e-mail: taruntaeva_na@aprt.gov.ru

Kolosov Viktor Pavlovich, MD, Professor, Associate Member of Russian Science Academy, Director of Federal institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: (416) 277-28-00; e-mail: kolosov@amur.ru

Kurganova Ol'ga Petrovna, Head of Federal Service on Customers Rights Protection and Human Well-being Surveillance in the Amur region; tel.: (416) 252-56-29; e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru

Tezikov Nikolay L'vovich, Health Minister of the Amur region; tel.: (416) 259-60-12; e-mail: zdrav@amurobl.ru

Gulevich Marina Pavlovna, First Deputy Health Minister of the Amur region; tel.: (416) 220-07-65; e-mail: zdrav@amurobl.ru

Manakov Leonid Grigor'evich, MD, Professor, Academic Secretary of Federal institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: (914) 589-00-66; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

Trotsenko Ol'ga Evgen'evna, MD, Director of Federal Institution "Khabarovsk Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology", Federal Service on Customers Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (4212) 32-52-28; e-mail: adm@hniiem.ru

Perpelitsa Alla Anatol'evna, Deputy Head of Federal Service on Customers Rights Protection and Human Well-being Surveillance in the Amur region; tel.: (416) 259-68-53; e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru

Perel'man Yuliy Mikhaylovich, MD, Professor, Deputy Director of Federal institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: 8-416-277-28-00; e-mail: jperelman@mail.ru

Pavlova Irina Ivanovna, Head of Department of Epidemiological Surveillance, Federal Service on Customers Rights Protection and Human Well-being Surveillance at the Amur region; tel.: (416) 259-68-87; e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru

Burdinskaya Ekaterina Nikolaevna, Head of Department of Epidemiological Surveillance, Federal Institution "Center of Hygiene and Epidemiology at the Amur region; tel.: 8-416-259-68-60; e-mail: office@cge-amur.ru

Lipskaya Natal'ya Anatol'evna, Hospital Chief Executive Officer of State Institution "Amur Regional Center of prevention and control of AIDS and infectious diseases"; tel.: (416) 244-00-37; e-mail: amur.aids@rambler.ru

Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца

Г.Л.Игнатова, В.Н.Антонов, О.В.Родионова

ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России: 454092, Челябинск, Воровского, 64

Резюме

Представлены результаты исследования, в котором продемонстрирована проспективная клиническая и экономическая эффективность вакцинопрофилактики 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной Превенар-13 (ПКВ-13) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) за 2 года при сочетании ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС). *Материалы и методы.* В исследование были включены пациенты мужского пола ($n = 306$; средний возраст — $62,09 \pm 9,22$ года), госпитализированные в 2012–2014 гг. в ГБУЗ «Областная клиническая больница № 4» и Городской пульмонологический центр (Челябинск). Всем больным проведено комплексное клиническое и инструментальное обследование. Степень одышки оценивалась по шкале MRC. Оценивались также частота госпитализаций с обострениями ХОБЛ, число пневмоний за 2 года. Для вакцинопрофилактики использовалась ПКВ-13. *Результаты.* У вакцинированных с сочетанной патологией установлено достоверное снижение уровня обострений ХОБЛ в 8 раз и вследствие этого — уменьшение числа госпитализаций в 4 раза за 2 года. *Заключение.* Применение ПКВ-13 позволяет минимизировать издержки системы здравоохранения на лечение больных ХОБЛ. При этом экономия бюджета через 1 год после вакцинации достигает 64 %, а через 1,5 года — до 70 %, а в группе пациентов, страдающих ХОБЛ и ИБС — до 82,1 % в течение 2 лет. В то же время применение 23-валентной полисахаридной вакцины было связано со снижением клинической эффективности со временем, а возможная экономия бюджетных средств составила лишь 55 и 47 % через 1,0 и 1,5 года соответственно.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь легких, вакцинопрофилактика.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-312-319

Economic efficacy of vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease

G.L.Ignatova, V.N.Antonov, O.V.Rodionova

State Institution "Chelyabinsk State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia: 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russia

Summary

The aim of this study was prospective evaluation of clinical and economic efficacy of vaccination with conjugate pneumococcal vaccine PCV13 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and with comorbidity of COPD and coronary heart disease (CHD) during two consecutive years. *Methods.* The study involved 306 male patients (mean age, 62.09 ± 9.22 yrs). Clinical and laboratory examination was performed in all patients. Dyspnea was assessed using MRC scale. Hospitalisation rate related to COPD exacerbation and number of pneumonia were analyzed. Patients were vaccinated with PCV13. The study was conducted in 2012–2014. *Results.* COPD exacerbation rate became 8 times lower and hospitalisation rate became 4 times lower after vaccination in patients with comorbidity of COPD and CHD. Healthcare cost saving was 64% in one year after vaccination and 70% in 1.5 years after vaccination. Healthcare cost saving in patients with comorbidity of COPD and CHD was 82.1% in two years. On contrary, effect of vaccination with PPV23 declined with time; the healthcare cost saving was 55% and 47% in 1 year and 1.5 years after vaccination, respectively. *Conclusion.* Vaccination of patients with COPD and CHD using pneumococcal vaccine PCV13 could reduce healthcare costs.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, vaccine prevention.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) продолжает оставаться одной из глобальных проблем медицины [1–5]. Распространенность ХОБЛ в общей популяции составляет $\approx 1\%$ и увеличивается с возрастом, достигая 10% среди людей 40 лет и старше [2, 5]. В настоящее время особое значение приобретают социально-экономические аспекты. Ведение больных ХОБЛ связано с высокими затратами — как прямыми (стоимость ресурсов здравоохранения, необходимых для диагностики и лечения ХОБЛ), так и косвенными (выраженные в денежном эквиваленте последствия инвалидизации, пропусков работы, преждевременной смерти, а также связанные с заболеванием затраты семей или лиц, ухаживающих за больным). В развитых странах общие экономические расходы, связанные с ХОБЛ, в структуре легочных заболеваний занимают 2-е место после рака легких и 1-е — по прямым затратам.

По оценкам экспертов, экономическое бремя ХОБЛ в России (прямые затраты без учета расходов на медикаментозную терапию) — 61,6 млрд руб. в год, из которых 77 % приходится на госпитализацию в стационар. Наибольшая доля затрат на лечение ХОБЛ связана с обострениями заболевания [6]. Самыми частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные, вирусные инфекции и атмосферные загрязнители [7], однако причины $\approx 20\text{--}30\%$ случаев обострений установить не удастся. При обострении ХОБЛ наибольшую роль играют *Streptococcus pneumoniae*, нетипируемые *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [7–10].

В связи с этим особую актуальность приобретают различные меры профилактики тяжелых обострений ХОБЛ, в частности вакцинопрофилактика. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции является эффективным средством профилактики

бронхообструктивных заболеваний и их обострений, при этом снижается риск летальных исходов [11, 12] (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

Проведение иммунопрофилактики, в т. ч. у взрослых, в России регламентируются Федеральным законом от 17.09.98 № 157-ФЗ "Об иммунопрофилактике инфекционных болезней" и Календарем профилактических прививок РФ (Приказ Минздрава России от 21.03.14 № 125н "Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям"). С 2014 г. в Национальный календарь профилактических прививок введена вакцинация против пневмококковой инфекции конъюгированными пневмококковыми вакцинами, где наряду с иммунизацией детей 1-го года жизни рекомендована вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте от 2 до 5 лет, а также взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу [13]. При этом в части "Порядок проведения гражданам профилактических прививок в рамках Национального календаря профилактических прививок" указано, что при проведении вакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для Российской Федерации антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации.

В проведенных в Российской Федерации эпидемиологических исследованиях [9, 14] продемонстрирована значимость серотипов 3, 6А и 19А как возбудителей заболеваний у детей и взрослых. Это обусловило выбор 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины Превенар-13 (ПКВ-13) для массовой иммунизации детей в России как содержащего актуальные антигены препарата, позволяющего обеспечить максимальную эффективность иммунизации.

По данным эпидемиологических исследований, в России ПКВ-13 перекрывает до 64 % серотипов пневмококка, вызывающих менингиты, и до 85 % тяжелых пневмоний у взрослых [9, 14]. При вакцинации ПКВ-13 в сравнении с вакцинами предыдущего поколения (полисахаридными неконъюгированными) отмечены следующие преимущества: высокая иммуногенность (выработка антител с высокой опсонофагоцитарной активностью, формирование иммунной памяти), отсутствие гипореспонсивности, доказанная эффективность против неинвазивных пневмоний у взрослых, однократное введение и длительность защиты, снижение носительства [15].

В связи с этим для эффективной защиты от пневмоний и пневмококковых инвазивных инфекций в России у пациентов в возрасте 50 лет и старше предлагается использовать ПКВ-13, относящуюся к вакцинам нового типа [11, 15, 16]. В ноябре 2011 г. *Food and Drug Administration* (США), а в январе 2012 г. — Европейской медицинской ассоциацией стран Европейского союза ПКВ-13 зарегистрирована для вакцинации взрослых в возрасте 50 лет и старше по ускоренному пути регистрации, используемому для препаратов, применяемых при угрожающих жизни

заболеваниях на основании первых данных об эффективности [16].

В Городском пульмонологическом центре (Челябинск) иммунизация ПКВ-13 началась с 2012 г. Результаты за 2012 и 2013 гг. были опубликованы в работах [11, 15].

Целью исследования явилась демонстрация проспективной клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ-13 у больных ХОБЛ (за 2 года) и при сочетании ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС).

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты мужского пола ($n = 306$; средний возраст — $62,09 \pm 9,22$ года), госпитализированные в 2012–2014 гг. в ГБУЗ "Областная клиническая больница № 4" и Городской пульмонологический центр (Челябинск). Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD (2011) [1]. Диагноз ИБС соответствовал критериям нозологии согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2006) и ВНОК (2008) [17]. Функциональный класс (ФК) стенокардии соответствовал классификации Канадской ассоциации кардиологов (1976), характеристика пациентов представлена в табл. 1. Всем больным проведены клинические и инструментальные исследования: пульсоксиметрия; спирография с помощью аппарата *Microlab (MicroMedical Ltd., Великобритания)*; общая бодиплетизмография с помощью бодиплетизмографа *MasterScreenBody (Erich Jaeger, Германия)*; трансторакальная эхокардиография с помощью сканера *Vivid E9 (GE, Норвегия)*. Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (*Medical Research Consil Scal, MRC, C.Fletcher, 1952*) и оценивалась в баллах от 0 до 4. Оценивались также частота госпитализаций с обострениями ХОБЛ и частота развития пневмоний. Для вакцинопрофилактики использовалась ПКВ-13. После подтверждения диагнозов ХОБЛ и ИБС больные были разделены на 3 однородные по возрасту группы: 1-я ($n = 106$) — ХОБЛ + ИБС; 2-я ($n = 134$) — ХОБЛ без ИБС; 3-я ($n = 66$) — ИБС без ХОБЛ. Характеристика пациентов представлена в табл. 1, 2.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа *Statistica* для *Windows 7*. Использовался *t-test* с неравными дисперсиями 3-хвостовой. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.

Таблица 1
Возраст обследуемых
Table 1
Age distribution of patients

Группа	Возраст, годы
1-я (ХОБЛ + ИБС), $n = 106$	$62,09 \pm 9,22$
2-я (ХОБЛ без ИБС), $n = 134$	$61,34 \pm 7,31$
3-я (ИБС без ХОБЛ), $n = 66$	$62,95 \pm 7,61$

Таблица 2
Состав групп по степени тяжести ХОБЛ и ФК стенокардии
Table 2

Distribution of patients on COPD severity and functional classes of coronary heart disease

Степень тяжести		1-я группа		2-я группа	
		число пациентов, <i>n</i>	возраст, годы	число пациентов, <i>n</i>	возраст, годы
ХОБЛ (GOLD)	I	10	62,14 ± 9,84	14	59,34 ± 6,19
	II	14	61,79 ± 10,14	16	61,18 ± 6,97
	III	42	62,16 ± 8,24	52	62,76 ± 7,17
	IV	40	61,04 ± 8,54	52	62,15 ± 5,36
Итого		106	61,78 ± 9,19	134	61,35 ± 6,42
		1-я группа		3-я группа	
ИБС (ФК стенокардии напряжения)	I	16	59,89 ± 10,12	10	59,65 ± 6,82
	II	36	62,19 ± 8,21	24	62,18 ± 4,34
	III	54	63,28 ± 9,24	32	62,37 ± 7,19
Итого		106	61,78 ± 9,19	66	61,40 ± 6,11

Результаты и обсуждение

У пациентов с ХОБЛ + ИБС и ХОБЛ без ИБС преобладали тяжелые формы обструкции. В 1-й группе более тяжелым формам ХОБЛ соответствовала и более тяжелая степень ФК стенокардии. В 3-й группе преобладали пациенты с III ФК стенокардии. Таким образом, прослеживается следующая закономерность: с нарастанием бронхиальной обструкции, а значит и с прогрессированием воспалительного процесса нарастают степень и выраженность атеросклеротических изменений в системе коронарных артерий у больных с сочетанной патологией.

В рамках данного исследования было оценено проспективное влияние вакцинации ПКВ-13 у больных ХОБЛ, а также с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС. Оценивалась динамика функциональных показателей респираторной (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и модифицированный индекс Тиффно) и сердечно-сосудистой (фракция выброса (ФВ) и фракция сокращения) систем, частота обострений заболеваний и развития осложнений (в частности пневмоний) в течение 1 года с момента вакцинации. Результаты представлены в табл. 3, 4.

При сравнении показателей у пациентов 3 групп прослеживаются следующие закономерности: степень одышки, оцененная в баллах по шкале MRC, достоверно выше в группе больных ХОБЛ + ИБС по сравнению с изолированными ХОБЛ и ИБС ($p < 0,05$). Коморбидность ХОБЛ и ИБС значительно отягощают клинические проявления патологии респираторной и сердечно-сосудистой систем. Это подтверждается и объективными данными: ОФВ₁ и ФВ у больных с ХОБЛ и ИБС достоверно ниже, чем у пациентов с ХОБЛ без ИБС ($p < 0,05$).

В современной литературе сочетание ХОБЛ и ИБС рассматривается как с позиции простого сочетания болезней вследствие влияния общих факторов риска (курения, урбанизации, низкой физической активности, старения популяции, генетической предрасположенности), так и с точки зрения формирования ИБС при ХОБЛ как результата системного воспаления [18]. Предполагается, что усиление локального воспаления в бронхах, легочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие и способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [18]. Существует ряд предполо-

Таблица 3
Клинико-функциональные показатели до и после вакцинации
Table 3

Clinical and functional parameters of the patients before and after vaccination

Группа	Степень одышки, баллы			ОФВ ₁ , %			ФВ, %			Достоверность различий внутри группы, р
	до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации		до вакцинации	после вакцинации		
		1-й год	2-й год		1-й год	2-й год		1-й год	2-й год	
1-я (ХОБЛ + ИБС), n = 106	3,17 ± 0,62	1,51 ± 0,46	1,57 ± 0,51	46,11 ± 4,38	52,16 ± 4,18	53,27 ± 5,72	51,25 ± 3,38	57,27 ± 4,19	62,86 ± 4,52	p _{1-2,3} < 0,05 p _{7-8,9} < 0,05
2-я (ХОБЛ без ИБС), n = 134	2,89 ± 0,87	1,42 ± 0,36	1,45 ± 0,44	51,63 ± 4,43	60,46 ± 3,17	61,36 ± 3,24	60,11 ± 6,36	62,34 ± 4,47	62,17 ± 5,48	p _{1-2,3} < 0,05 p _{4-5,6} < 0,05
3-я (ХОБЛ без ИБС), n = 66	1,44 ± 0,34	1,09 ± 0,41	1,12 ± 0,21	81,16 ± 3,13	81,37 ± 3,08	82,59 ± 2,18	49,6 ± 3,15	53,75 ± 2,11	55,16 ± 1,17	p _{7-8,9} < 0,05
Достоверность различий между группами, р	p ₁₋₂ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05			p ₁₋₂ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	p ₁₋₂ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	p ₁₋₂ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	p ₁₋₂ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05		

Таблица 4
Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний до и после вакцинации (2 года наблюдения)
Table 4
Change in exacerbation rate, hospitalisation rate and frequency of pneumonia before and after vaccination

Группа	Число обострений ХОБЛ за 1 год*			Число эпизодов нестабильной стенокардии за 1 год			Число госпитализаций за 1 год*			Число пневмоний за 1 год		
	до вакцинации		после вакцинации	до вакцинации		после вакцинации	до вакцинации		после вакцинации	до вакцинации		после вакцинации
		1-й год	2-й год		1-й год	2-й год		1-й год	2-й год		1-й год	2-й год
1-я (n = 106)	93	25	23	–	–	–	113	16	14	16	3	2
2-я (n = 134)	71	14	12	–	–	–	64	12	12	9	1	1
3-я (n = 66)	–	–	–	24	11	11	35	20	23	1	0	0

Примечание: * – $p < 0,05$.

жений о взаимосвязи кардиоваскулярной патологии и ХОБЛ, в основе которой лежат гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, цитокиновый дисбаланс, избыточная сосудистая жесткость [18]. Установлено, что при снижении ОФВ₁ на 10 % риск сердечно-сосудистой смертности увеличивается на 28 %, а нефатальных коронарных событий – на 20 % [19, 20].

При анализе данных вакцинопрофилактики ПКВ-13 (2012–2014) показано, что у пациентов в 2-летней перспективе достоверно улучшаются как субъективные (степень одышки по MRC), так и объективные показатели (ОФВ₁ и ФВ).

Число обострений ХОБЛ имеет статистически значимую тенденцию к уменьшению как в группе ХОБЛ + ИБС, так в группе ХОБЛ без ИБС. Также достоверно уменьшилось число госпитализаций (см. табл. 4).

Применение ПКВ-13 у пациентов с ХОБЛ обосновано патогенетически. За счет активации Т- и В-лимфоцитарного звена гликопротеинами – вакцинными конъюгатами полисахарида и белка-носителя – развивается Т-зависимый иммунный ответ с полноценным созреванием плазматических клеток, секретирующих высокоспецифичный иммуноглобулин (Ig) G и формированием В-клеток иммунной памяти.

При 1-м столкновении иммунной системы со специфическим антигеном (полисахаридно-белковым конъюгатом вакцины) развивается и гуморальный, и клеточный иммунный ответ. Если антиген появился снова (при ревакцинации полисахаридной вакциной или при естественной инфекции вакцинным серотипом), организм запускает вторичную иммунную реакцию. Клетки иммунной памяти позволяют организму быстрее и более интенсивно реагировать при повторном вторжении одного и того же возбудителя за счет продукции эффекторных клеток, что приводит к быстрому уничтожению вторгшегося возбудителя инфекции. По сравнению с первичной иммунной реакцией на этом круге выработки антител происходит следующее:

- реакция протекает быстрее (максимальная продукция антител достигается всего за 1–3 дня, а не за 1 мес.);
- выработка антител осуществляется более интенсивно (обычно вырабатывается в 10 раз больше антител, чем на пике первичной иммунной реакции);

- выработка антител продолжается в течение более длительного периода (т. е. удлиняются фазы максимальной выработки антител и затухания этого процесса);
- отличается соотношение классов вырабатываемых антител (вырабатывается преимущественно IgG, а не IgM, как это бывает при первичной реакции);
- вырабатываемые антитела характеризуются высокой специфичностью и большей эффективностью в уничтожении антигена соответственно (пневмококка вакцинного серотипа).

По результатам крупномасштабного исследования эффективности применения пневмококковых вакцин у взрослых CAPITA ($n = 85\,000$) (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [17] продемонстрированы следующие результаты применения ПКВ-13:

- эффективность профилактики 1-го эпизода внебольничной пневмонии, вызванной вакцинными серотипами, включая инвазивные и неинвазивные случаи, составила 45,6 % (доверительный интервал (ДИ) – 21,8–62,5 %);
- эффективность в отношении 1-го эпизода неинвазивной пневмококковой внебольничной пневмонии, вызванной вакцинными серотипами, составила 45 % (ДИ – 14,2–65,3 %);
- эффективность относительно 1-го эпизода инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной вакцинными серотипами, составила 75 % (ДИ – 41,4–90,8 %).

Экономическая оценка применения пневмококковых вакцин

На основании полученных данных о сокращении частоты обострений ХОБЛ, заболеваемости пневмонией и числа госпитализаций была оценена экономическая эффективность применения ПКВ-13 в Челябинской области. Ежегодное число обострений ХОБЛ составило 71 (52,98 %), включая 64 (47,76 %) случая госпитализации по причине обострения ХОБЛ и 7 (5,2 %) амбулаторных обращений из 134. Также отмечено 9 (6,7 %) эпизодов госпитализации на фоне заболевания пневмонией. Согласно тарифному соглашению Территориального отделения обязательного медицинского страхования Челябинской

области от 27.01.15, стоимость 1 законченного случая стационарного лечения ХОБЛ составила 16 416 руб., пневмонии — 25 086 руб. Расходы на 1 амбулаторное посещение врача-пульмонолога составили 138 руб., при этом при лечении 1 эпизода обострения ХОБЛ в среднем требуется 2,7 амбулаторных посещений врача.

Средняя стоимость лечения 1 больного ХОБЛ в Челябинской области составляет 9 544,8 руб. в год, включая 7 840,5 и 1 684,9 руб. — на фоне стационарного лечения пациента по причине ХОБЛ и пневмонии соответственно; стоимость амбулаторно-поликлинического лечения в среднем — 19,5 руб. на 1 больного (рис. 1). Согласно статистическим данным ГБУЗ "Областная клиническая больница № 4", число зарегистрированных больных ХОБЛ в Челябинской области достигает 27 600, таким образом, ежегодные издержки региональной системы здравоохранения на борьбу с обострениями данной нозологии достигают 263,4 млн руб.

Установлено, что при вакцинации с применением ПКВ-13 число обострений сокращается в 5,1 раза (14 (10,5 %) эпизодов) через 1 год после вакцинации и в 5,9 раз (12 (8,9 %) эпизодов) — через 2 года. При этом число госпитализаций снижается в 5,3 раза (до 12 эпизодов в год), а число пневмоний — в 9 раз. Учитывая представленные данные о стоимости госпитализаций и амбулаторно-поликлинических обращений, а также стоимость вакцинации (согласно

результатам торгов в 2015 г. составившая 1 588 руб. за 1 дозу ПКВ-13), была оценена возможная экономия бюджетных средств на фоне вакцинации больных ХОБЛ за счет сокращения числа обострений заболевания и госпитализаций больных. Установлено, что на фоне вакцинации суммарные расходы системы здравоохранения в пересчете на 1 больного ХОБЛ составят 3 388,9 руб. через 1 год и 5 046,2 руб. — через 2 года, при этом сумма затрат на лечение и вакцинацию 27 600 пациентов с ХОБЛ в Челябинской области составит 139,3 млн руб. в течение 1 года, сократившись на 387,6 (73,6 %) млн руб.

Максимальная экономия средств бюджета системы здравоохранения возможна на фоне вакцинации ПКВ-13 группы пациентов, страдающих ХОБЛ и ИБС. Данная группа характеризовалась наибольшей частотой обострений и госпитализаций. В данном случае применение ПКВ-13 позволило сократить число госпитализаций в 8 раз, а число обострений — в 4 раза, за счет чего достигнута максимальная экономия бюджетных средств: до 76,77 % — через 1 год и до 82,10 % — через 2 года после вакцинации (см. рис. 1).

На следующем этапе исследования была оценена возможная экономия ресурсов системы здравоохранения на фоне вакцинации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо-23 (ППВ-23). На кафедре терапии, фтизиопульмонологии и профпатологии Уральской государственной

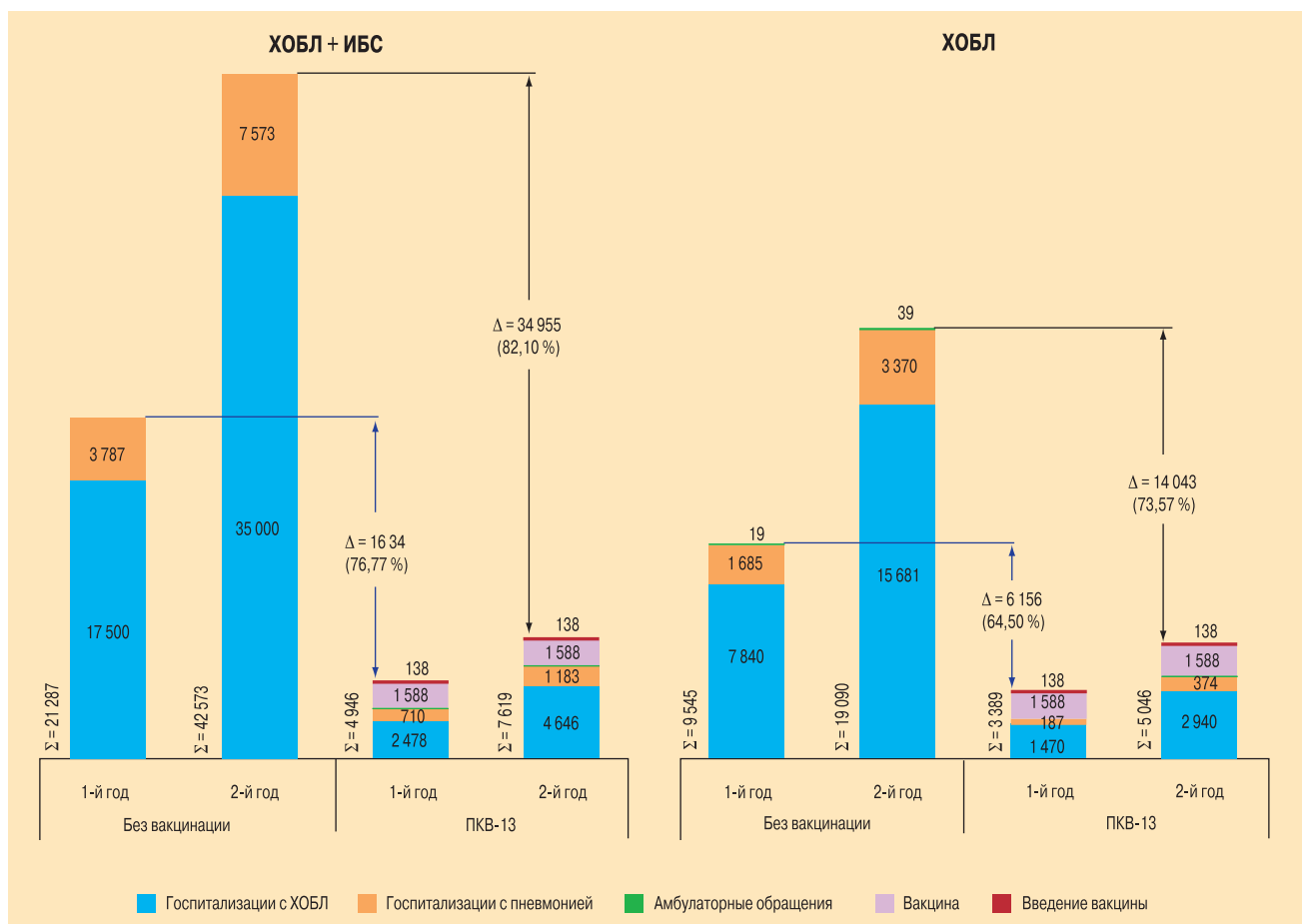


Рис. 1. Динамика издержек системы здравоохранения на лечение ХОБЛ, рублей на 1 пациента
Figure 1. Change in healthcare costs for treatment of COPD (per one patient, RUB)

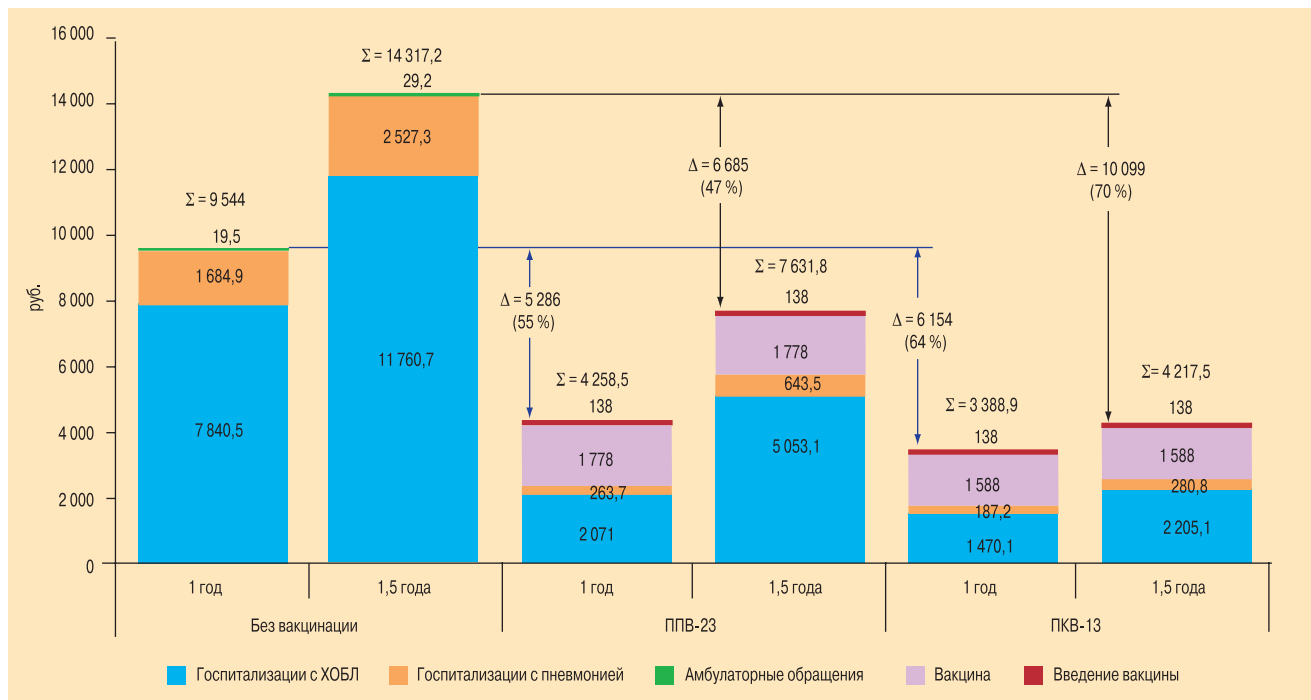


Рис. 2. Экономия бюджета системы здравоохранения при применении ППВ-23 и ПКВ-13, рублей на 1 пациента
 Figure 2. Healthcare cost saving after vaccination with PPV23 and PCV13 (per one patient, RUB)

медицинской академии дополнительного образования (Челябинск, 2004) изучалась эффективность применения ППВ-23 у пациентов ($n = 243$) с хроническим пылевым бронхитом и ХОБЛ I и II стадии, работающих на крупном промышленном предприятии. Частота обострений ХОБЛ через 12 мес. уменьшилась в 3,6 раза. В дальнейшем при наблюдении пациентов отмечалась снижение эффективности вакцинации — через 1,5 года число обострений сократилось лишь в 2,5 раза. В последующие годы эффективность вакцинации была еще менее выражена, в связи с чем у этих пациентов требовалась повторная вакцинация пневмококковой вакциной, что и было произведено через 5 лет. Оказалось, что эффективность повторной вакцинации снизилась по сравнению с первичной, чем подтвердились общеизвестные данные о действии обычных полисахаридных вакцин: синдром гипореспонсивности, который проявлялся у пациентов в виде отсутствия значительного снижения числа обострений, как это было при 1-й вакцинации. При оценке экономической эффективности применения ППВ-23 установлено, что доля госпитализаций по аналогии с ПКВ-13 сократится в 3,6 раза через 1 год после вакцинации и в 2,5 раза — через 1,5 года, составив 17 и 24 эпизода на 134 больных соответственно.

При анализе стоимости вакцинации с применением ППВ-23 и лечения обострений ХОБЛ продемонстрировано, что в данном случае сумма затрат на лечение и вакцинацию 1 больного составила 4 258,5 руб. в год, включая стоимость стационарного и амбулаторно-поликлинического лечения — 2 334,6 и 7,8 руб. соответственно. Стоимость 1 дозы ППВ-23, определенной на основании результатов конкурсных торгов в 2015 г., составила 1 778 руб.; проведение

вакцинации — 138 руб. vs 7 631,8 руб. через 1,5 года после вакцинации ППВ-23 (рис. 2). Установлено, что применение ППВ-23 для вакцинации больных ($n = 27 600$) в Челябинской области позволит сократить необходимый объем бюджета до 210,6 млн руб. за 1,5 года, что на 184,5 (46,7 %) млн руб. меньше в сравнении с отсутствием вакцинации, но в то же время — на 94,2 млн руб. больше, чем аналогичные расходы после вакцинации с применением ПКВ-13.

С учетом отсутствия данных за 2 года в случае использования ППВ-23 для корректности расчеты были проведены за 1,5-летний период.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- коморбидное течение ХОБЛ и ИБС характеризуется увеличением тяжести заболевания, ухудшением респираторных симптомов и бронхиальной проходимости, утяжелением ФК стенокардии;
- при вакцинации ПКВ-13 уменьшаются субъективные проявления одышки у пациентов как с сочетанным течением, так и при изолированных формах ХОБЛ и ИБС;
- в 2-летней перспективе после вакцинации сохраняется достоверное увеличение функциональных показателей респираторной и сердечно-сосудистой систем — ОФВ₁ и ФВ;
- у вакцинированных больных с сочетанной патологией достоверно снижается уровень обострений ХОБЛ в 8 раз, а число госпитализаций — в 4 раза;
- при использовании ПКВ-13 минимизируются издержки системы здравоохранения на лечение

больных ХОБЛ. При этом экономия бюджета через 1 год после вакцинации достигает 64 %, а через 1,5 года — до 70 %, а в группе пациентов с ХОБЛ + ИБС — до 82,1 % в течение 2 лет. Применение ППВ-23 было связано со снижением клинической эффективности со временем, а возможная экономия бюджетных средств составила лишь 55 и 47 % через 1,0 и 1,5 года соответственно.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: *Российское респираторное общество*; 2012.
2. Зыков К.А., Соколов Е.И.. Новая классификация хронической обструктивной болезни легких: новые возможности или новые проблемы? *Consilium Medicum*. 2013; 5: 28–32.
3. Российский статистический ежегодник. М.; 2014. <http://www.gks.ru/>
4. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Русский медицинский журнал*. 2014; 4: 331–348.
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org>
6. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика*. 2014; 2: 51–56.
7. Авдеев С.Н. Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких. *Болезни органов дыхания*. 2014; 1: 10–14.
8. Авдеев С.Н. Инфекционное обострение ХОБЛ: алгоритм лечения. *Фарматека*. 2012; 11: 48–53.
9. Белошицкий Г.В., Королева И.С. Серотиповая характеристика штаммов *S. pneumoniae* в Москве. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 74 (1): 90–97.
10. Harrison L.H. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19 (1): 142–164.
11. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Родионова О.В. Вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной патологией: клиническая и экономическая эффективность. *Consilium Medicum*. 2014; 3: 27–31.
12. Tomczyk S., Bennett N.M. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged $\approx$ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 2014; 63 (37): 824–826.
13. Приказ Минздрава России от 21.03.14 № 125н "О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям". <http://www.rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html>
14. Лобзин Ю.В., Сидоренко С.В., Харит С.М. и др. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций. *Журнал инфектологии*. 2013; 5 (4): 35–41.
15. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Нарушения функции внешнего дыхания при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС. *Consilium Medicum*. 2014; 11: 28–32.
16. <https://www.pfizer.ru/news/for-the-media/press-releases/press-releases-all/prevenar-adults>
17. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. Прил. 4. 2008; 7 (6). http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii/
18. Павленко В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких сочетанная с ишемической болезнью сердца: клиничко-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотношения, диагностика, прогнозирование и лечение: Дисс. ... д-ра мед. наук. Благовещенск; 2012.
19. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (1): 8–11.
20. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005; 127: 1952–1959.

Поступила 26.06.15

УДК [616.127-005.4+616.24-036.12]-085.37

References

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2011. Translated from English (edited by A.S.Belevskiy). Moscow; *Rossiyskoe respirationnoe obshchestvo*; 2012 (in Russian).
2. Zikov K.A., Sokolov E.I. New classification of chronic obstructive pulmonary disease: are there new possibilities or new problems? *Consilium Medicum*. 2013; 5: 28–32 (in Russian).
3. Russian statistical annual report. Moscow, 2014. Available at: <http://www.gks.ru> (in Russian).
4. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 4: 331–348 (in Russian).
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org>
6. Krysanov I.S. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2014; 2: 51–56 (in Russian).
7. Avdeev S.N. Antibacterial therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Bolezni organov dykhaniya*. 2014; 1: 10–14 (in Russian).
8. Avdeev S.N. Infectious exacerbation of COPD: a therapeutic algorithm. *Farmateka*. 2012; 11: 48–53 (in Russian).
9. Beloshitskiy G.V., Koroleva I.S. Serotypic characterization of *S.pneumoniae* strains in Moscow. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2014; 74 (1): 90–97 (in Russian).
10. Harrison L.H. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19 (1): 142–164.
11. Ignatova G.L., Blinova E.V., Rodionova O.V. Vaccination of patients with chronic pulmonary disease using pneumococcal conjugate vaccine. *Consilium Medicum*. 2014; 3: 27–31 (in Russian).
12. Tomczyk S., Bennett N.M. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged $\approx$ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 2014; 63 (37): 824–826.

13. The Order N 125n of Healthcare Ministry of Russia "About the national vaccination schedule in epidemic situations. Mar 21, 2013. Available at: <http://www.rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html> (in Russian).
14. Lobzin Yu.V., Sidorenko S.V., Kharit S.M. et al. Streptococcus pneumonia serotypes caused general pneumococcal diseases. *Zhurnal infektologii*. 2013; 5 (4): 35–41 (in Russian).
15. Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Pulmonary ventilation disorders in comorbidity of COPD and coronary heart disease. *Consilium Medicum*. 2014; 11: 28–32 (in Russian).
16. <https://www.pfizer.ru/news/for-the-media/press-releases/press-releases-all/prevenar-adults>
17. National guidelines on diagnosis and therapy of stable coronary heart disease. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*: Pril. 4. 2008; 7 (6). http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_stabilnoy_stenokardii (in Russian).
18. Pavlenko V.I. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease, clinical and functional features, course, interrelation mechanisms, diagnosis, prognosis, and treatment: *Diss. Blagoveshchensk*, 2012 (in Russian).
19. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (1): 8–11.
20. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005; 127: 1952–1959.

Received June 06, 2015

UDC [616.127-005.4+616.24-036.12]-085.37

Информация об авторах

Игнатова Галина Львовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии факультета последипломного профессионального образования ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru
 Антонов Владимир Николаевич – к. м. н., доцент кафедры терапии факультета последипломного профессионального образования ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru
 Родионова Ольга Васильевна – к. м. н., доцент кафедры терапии факультета последипломного профессионального образования ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: olgalim0505@mail.ru

Authors information

Ignatova Galina L'vovna, MD, Professor, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution "South Ural State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru
 Antonov Vladimir Nikolaevich, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution "South Ural State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru
 Rodionova Olga Vasil'evna, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, State Institution "South Ural State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: olgalim0505@mail.ru

Фармакоэкономическая оценка терапии обострения хронической обструктивной болезни легких в крупном стационаре Красноярска

Т.В.Гайгольник, И.В.Демко, Е.Н.Бочанова, Н.В.Гордеева, А.Ю.Крапошина, И.А.Соловьева

ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме

По результатам ретроспективного исследования сводных данных электронных историй болезни ($n = 131$) за 2014 г. представлена фармакоэкономическая оценка лекарственной терапии обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у пациентов крупного многопрофильного стационара (Красноярск). При частотном анализе в 100 % случаев выявлено использование комбинации беродуала и отхаркивающего лекарственного средства (ЛС) бромгексина; 81,7 % пациентов получали антибактериальные препараты, 75,6 % – системные глюкокортикостероиды. В 41,2 % случаев применялись ингаляционные глюкокортикостероиды, что соответствует современным научным трендам и последним рекомендациям в области респираторной медицины. По результатам ABC/VEN-анализа показано рациональное расходование финансовых средств на фармакотерапию обострения ХОБЛ: 58,2 % расходов пришлось на жизненно важные ЛС; на терапию сопутствующей патологии (у 87,8 % пациентов с ХОБЛ) – 41,8 %; на долю терапии антикоагулянтами – 22,5 %. ЛС категории N (второстепенные) в лечении не использовались.

Ключевые слова: фармакоэкономика, ABC/VEN-анализ, бремя заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-320-326

Pharmacoeconomic analysis of therapy of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a large Krasnoyarsk hospital

T.V.Gaygol'nik, I.V.Demko, E.N.Bochanova, N.V.Gordeeva, A.Yu.Kraposhina, I.A.Solov'eva

State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Summary

The aim of this study was to evaluate cost structure and rationality of pharmacotherapy of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) in a pulmonology department of a multiprofile Krasnoyarsk hospital in 2014. *Methods.* This was a retrospective 1-year study evaluating pharmacotherapy of AECOPD according to electronic medical reports. Medication therapy and frequency of administration of certain drugs were evaluated using frequency analysis. Rationality of medication therapy and treatment expenses were analyzed with ABC/VEN analysis. *Results.* One hundred and thirty one electronic medical reports were analyzed. Frequency analysis showed that all patients received the combined bronchodilator Berodual and the expectorant bromhexine. Moreover, 81.7% of patients received antibiotics, 75.6% received systemic steroids and 41.2% received inhaled corticosteroids. This is consistent with current scientific trends and recent recommendations. ABC/VEN-analysis showed a rational pharmacotherapy expenditure of funds in patients with AECOPD. The main expenses were associated with vital drugs (58.2%) followed by pharmacotherapy of comorbidity (41.8%) which was administered to 87.8% of the patients. Anticoagulants had the highest cost (22.5% of the total pharmacotherapy of AECOPD). Second-line drugs were not used in the treatment of AECOPD. *Conclusion.* The main portion of cost of AECOPD pharmacotherapy was related to pathogenic treatment followed by treatment for comorbidity and prevention as the former greatly effects severity and outcomes of COPD.

Key words: pharmacoeconomics, ABC/VEN-analysis, burden of disease, chronic obstructive pulmonary disease.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой [1] и наносит значительный экономический ущерб для общества: в экономически развитых странах в структуре легочных заболеваний по затратам ХОБЛ занимает 2-е место после рака легких. Ежегодно отмечается неуклонный рост финансовых расходов, связанных с ХОБЛ. В России экономическое бремя ХОБЛ составляет 24,1 млрд руб. в год [2]. Однако по данным ряда исследований, эта цифра значительно выше: в 2007 г. только прямые расходы составили 54,6 млрд руб. [3]. В Европейском союзе только прямые затраты, включающие оказание медицинской помощи таким па-

циентам в амбулаторных и стационарных условиях, составляют $\approx 23,3$ млрд евро ежегодно. При этом косвенные затраты от производственных потерь – 25,1 млрд евро [4]. Ежегодные затраты в США оцениваются в 49,9 млрд долл., (прямые затраты составили 29,5 млрд, а непрямые – 20,4 млрд долл.) [5]. Это свидетельствует о высокой социально-экономической значимости проблемы для общества.

Наиболее затратным считается лечение обострений ХОБЛ, с которыми связана значительная доля финансовых расходов. Так, в Италии на лечение обострений ХОБЛ приходится > 70 % затрат; преимущественно эти расходы связаны с госпитализа-

циями. По разным данным, на стационарное лечение таких пациентов в России приходится 77–80 % всех расходов. Причем чем тяжелее обострение, тем выше доля затрат; 73 % расходов приходится на 10 % больных с тяжелым течением заболевания. При этом > 50 % больных, выписанных после стационарного лечения по поводу обострения ХОБЛ, госпитализируются повторно в течение 1 года [2, 3]. Американскими исследователями проанализирована информация стационарной выборки (*Nationwide Inpatient Sample*) крупнейшей общедоступной национальной базы данных *Healthcare Cost and Utilization Project*, организованной при поддержке ведомства Министерства здравоохранения и социальных услуг США — Агентства по здравоохранению и качеству исследований (*Agency for Healthcare Research and Quality*, 2006): выявлено, что расходы на госпитализацию по поводу обострения ХОБЛ составили 11,9 млрд долл. США, при этом стоимость 1 случая стационарного лечения — 9 545 долл. США [6].

Одним из определяющих аспектов, оказывающих значительное влияние на стоимость лечения, является наличие у таких больных множественной сочетанной патологии, которая в одних случаях имеет общие патогенетические механизмы развития с легочным заболеванием, а в других — развивается независимо и расценивается как коморбидность. Часто ХОБЛ сопутствуют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), метаболический синдром и сахарный диабет, остеопороз, депрессия, а также инфекции, рак и другие хронические заболевания респираторной системы [7, 8]. В недавнем исследовании, проведенном американскими учеными, установлена следующая частота встречаемости коморбидной патологии: кардиологические заболевания — 34,8 %; сахарный диабет — 22,8 %; бронхиальная астма — 14,7 %; анемия — 14,2 % [9]. Учитывая такую полиморбидность заболевания, необходимо уделять должное внимание фармакотерапии с позиции рациональности ее подбора как важному аспекту удорожания лечения ХОБЛ. По данным исследований, в структуре общей популяции у ≈ 50 % лиц старше 65 лет отмечены 3 хронических заболевания, а у $1/5$ лиц — > 5 одновременно. Пациенты с более чем 2 хроническими заболеваниями составляют только 26 % населения, при этом на них приходится > 50 % всех расходов системы здравоохранения [10]. У 52,8 % больных ХОБЛ выявлены 1 или 2 сопутствующих заболеваний [9].

В современных условиях дефицита бюджета одним из важных аспектов рационального использования финансовых ресурсов является адекватная фармакотерапия в условиях стационара. При тщательном контроле оказываемой медикаментозной помощи и ее соответствии современным рекомендациям значительно улучшается эффективность лечения и снижается его стоимость. Информация о применении ЛС может быть получена также в результате фармакоэпидемиологического исследования. Одним из вариантов анализа является обзор использования ЛС, позволяющий оценить обоснованность

и адекватность их применения на основании показаний к назначению, рациональности выбора. "Стоимость болезни" рассчитывается при помощи фармакоэкономического исследования. Важным вариантом анализа потребления медикаментов является частотный анализ, при помощи которого оценивается частота их применения, а также производится ранжирование ЛС от наиболее часто назначаемых к наиболее редко используемым. Структурировать затраты на лекарственную терапию с целью оценки их целесообразности и рациональности призван ABC/VEN-анализ. Суть ABC-анализа (*activity-based costing*) заключается в ранжировании перечня ЛС с использованием международных непатентованных наименований (МНН) по объему финансовых расходов от наибольших к наименьшим. Выделены 3 группы затрат:

- А (основная) — наиболее затратная (80 % всех расходов);
- В — среднетратная (15 %);
- С — малозатратная (5 %).

Картина эффективности расходования средств дополняется применением методики VEN-анализа. При этом проводится распределение ЛС по степени жизненной важности (*vital* — жизненно важные; *essential* — необходимые; *non-essential* — второстепенные) [11, 12].

Целью данной работы явилось проведение оценки фармакотерапии, структуры и рациональности затрат у пациентов с обострением ХОБЛ в пульмонологическом отделении (ПО) многопрофильной медицинской организации Красноярска (2014).

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одногодичное исследование фармакотерапии обострения ХОБЛ в ПО КГБУЗ "Краевая клиническая больница" (КГБУЗ "ККБ", Красноярск) по данным электронной истории болезни на основании базы первичных медико-статистических данных региональной медицинской информационной системы *qMS*. Анализировались данные стационарного лечения в ПО пациентов с обострением ХОБЛ (2014). Для исследования структуры проводимого медикаментозного лечения и выявления частоты назначения отдельных ЛС применялся частотный анализ. Рациональность лекарственной терапии и затраты на нее анализировались с помощью ABC/VEN-анализа. В исследовании все ЛС были структурированы следующим образом: V — патогенетическая терапия ХОБЛ, E — лечение сопутствующей патологии, N — ЛС, необходимость применения которых вызывает сомнения.

В соответствии с современными рекомендациями к патогенетической терапии отнесены бронходилататоры, системные и ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), антибактериальные препараты (АБП) и отхаркивающие ЛС. Препараты для лечения сопутствующей патологии — это медикаменты для лечения ССЗ, желудочно-кишечного тракта, (ЖКТ), противогрибковые и противовирусные ЛС,

антикоагулянты, растворы для внутривенного введения, а также прочие ЛС, применение которых возможно для профилактики или купирования нежелательных симптомов и осложнений основной терапии. Таким образом, в соответствии с Анатомо-терапевтическо-химической классификацией, все ЛС, согласно их основному терапевтическому применению, разделены на следующие группы:

- бронходилататоры;
- системные ГКС;
- иГКС;
- отхаркивающие;
- АБП;
- противогрибковые;
- противовирусные;
- антикоагулянты;
- растворы для внутривенного введения;
- влияющие на сердечно-сосудистую систему;
- влияющие на ЖКТ;
- прочие.

Результаты и обсуждение

За анализируемый период в ПО КГБУЗ "ККБ" с пребыванием в условиях круглосуточного стационара медицинская помощь оказана пациентам с обострением ХОБЛ ($n = 124$), всего 131 случай лечения (7 больных госпитализировались повторно).

Наиболее часто для лечения обострения ХОБЛ применялись следующие группы препаратов: бронходилататоры (100 %), отхаркивающие ЛС (100 %), АБП (81,7 %), системные ГКС (75,6 %, иГКС (41,2 %) (рис. 1).

Бронхолитическая терапия проводилась у 100 % пациентов. В соответствии с литературными данными, препаратами выбора являются короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) и короткодействующие антихолинергические препараты (КДХБ) или их комбинации. Наиболее оптимальным для лечения обострений ХОБЛ, особенно тяжелых, является комбинированный препарат беродуал (фенотерол / ипратропия бромид). Его хорошая переносимость и безопасность обеспечивается действием КДХБ ипратропия бромид, а быстрый бронхолитический эффект — КДБА фенотерола. На сегодняшний день

применение эуфиллина рассматривается как терапия 2-й линии и может быть использована при недостаточном ответе на КДБА [2, 7]. Небулайзерная терапия беродуалом проводилась в 100 % случаев, на которую пришлось 16 % расходов среди жизненно важных ЛС группы А. В целом затраты на терапию бронходилататорами составили 17,2 %. Дополнительно пациенты получали бронхолитическую терапию через дозированные аэрозольные ингаляторы фенотерола (6,9 %) и сальбутамола (1,5 %). При ранжировании по затратам фенотерол и сальбутамол вошли в группы В и С и составили 1,1 и 0,1 % стоимости лечения обострения ХОБЛ соответственно. Эуфиллин парентерально получали 3 (2,3 %) пациента. Доля затрат на него составила 0,04 % средств.

Согласно последним рекомендациям, применение мукорегуляторных средств не является обязательным, однако назначение их обосновано при явлениях мукостаза, наличии гнойной трудноотделяемой мокроты [8]. Все отхаркивающие ЛС отнесены к категории жизненно важных (категория V). ЛС этой группы назначались 100 % пациентов, при этом в 84,7 % случаев использовался бромгексин. Амброксол, ацетилцистеин и аскорил применялся в 13,7, 3,8 и 1,5 % случаев лечения соответственно. Таким образом, часто назначаемые мукорегуляторные ЛС составили лишь 4,4 % финансовых средств и по уровню затрат могут быть отнесены к ЛС невысокой стоимости. При этом в основную группу затрат (группа А) вошел только бромгексин (2,4 % финансовых средств), в группу В — остальные ЛС: амброксол (1,2 %), ацетилцистеин и аскорил (по 0,4 % затрат соответственно).

Использование в схемах стационарного лечения пациентов с ХОБЛ АБП связано с достоверным снижением риска госпитальной летальности и повторной госпитализации в течение 30 дней после выписки на 40 и 13 % соответственно [13]. Терапия амоксициллином, современными цефалоспоридами и макролидами применяется при легких и среднетяжелых неосложненных обострениях ХОБЛ, без факторов риска в качестве эмпирической терапии АБП. Тактика терапии АБП меняется в случае тяжелых, осложненных обострений заболевания, при наличии факторов риска или микробиологических показаний. В современных рекомендациях в качестве препаратов 1-й линии показаны либо амоксициллин / клавуланат, либо респираторные фторхинолоны [2, 8, 14]. Терапия АБП назначалась 81,7 % пациентов. Финансовые затраты, связанные с терапией АБП, составили 17,5 % всех средств. Максимальные расходы связаны с назначением цефтриаксона (3,6 %), что обеспечено его широким использованием в лечении — 49,6 % случаев лечения обострения ХОБЛ (2014) (рис. 2). Значительно реже (1,5 и 0,8 % случаев) применялись и повлекли за собой незначительные расходы (0,6 и 0,1 % средств) азитромицин и кларитромицин соответственно. Амоксициллин / клавуланат применялся в 1,5 % случаев, его доля составила 0,5 % всех затрат. С применением фторхинолонов — ципрофлоксацина, левофлоксацина

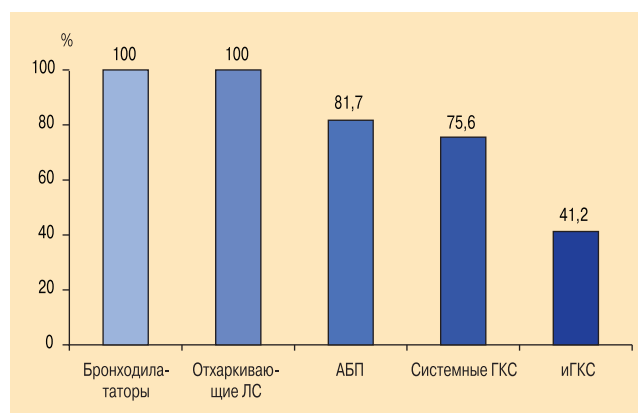


Рис. 1. Частота назначения ЛС основных групп
Figure 1. Frequencies of main drug groups administration

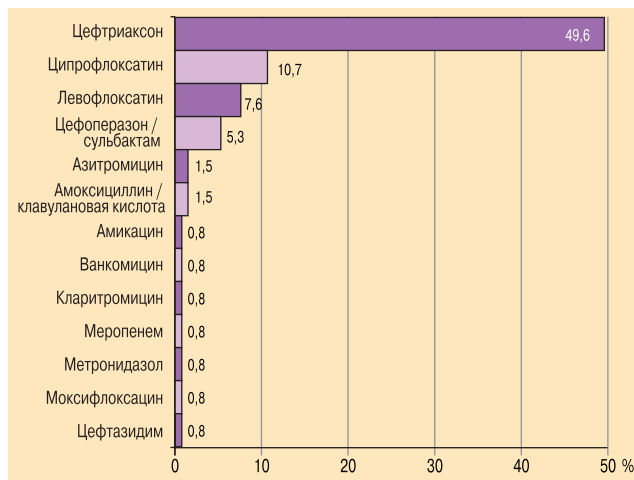


Рис. 2. Финансовые затраты, связанные с терапией АБП
Figure 2. Expenses related to antibacterial therapy

и моксифлоксацина — связано $\approx 20\%$ всех случаев лечения (10,7; 7,6 и 0,8 % пациентов соответственно) и намного менее значительная сумма финансирования (2,2; 2,2 и 0,9 % расходов соответственно). При этом ципрофлоксацин, назначение которого обосновано для лечения вероятной или подтвержденной синегнойной инфекции — фторхинолон с антисинегнойной активностью — получал каждый 10-й пациент ПО [2, 15]. Цефоперазон / сульбактам — цефалоспорины III поколения, также обладающий антисинегнойной активностью, использовался в 5,3 % случаев и составил 2,9 % расходов.

В случаях выраженной бронхиальной обструкции важна роль системных ГКС, обеспечивающих необходимый эффект в зоне воспаления, куда при тяжелом обострении может быть затруднена доставка аэрозольной формы препарата. Кроме того, местное назначение может угнетать и систему местного иммунитета. Экспертами Всемирной организации здравоохранения рекомендуется использование системных ГКС при снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $< 50\%$ [2, 7, 8]. В данном исследовании отмечено использование системных ГКС в 75,6 % случаев лечения обострения ХОБЛ. В 66,4 % случаев назначался преднизолон, который по уровню затрат отнесен к группе А (8,3 % финансовых средств). Дексаметазон использовался у 18,3 % пациентов и экономические затраты на него значительно ниже — 0,7 % (группа В).

Более безопасная альтернатива системным ГКС — иГКС [2, 7]. Терапия иГКС проведена у 41,2 % пациентов. Беклометазон применялся в 29 %, будесонид — в 12,2 % случаев. Препараты отнесены к категории жизненно важных и вошли в основную группу расходов (группа А), составив 10,1 % общих затрат: на беклометазон — 7,4 %, на будесонид — 2,7 %.

В результате проведенного анализа выявлено, что наиболее финансово затратными (группа А) оказались 11 МНН: 8 — из категории жизненно важных ЛС и 3 — для лечения сопутствующей патологии (табл. 1). В группе А среди затрат на жизненно важные ЛС 16 % составил беродуал, а среди ЛС для профилактики и лечения сопутствующей патологии —

Таблица 1
Структура ЛС группы А
Table 1
Structure of pathogenic therapy

МНН	Общая сумма затрат, %	VEN-анализ
Эноксапарин натрия	17,3	Е
Ипратропия бромид + фенотерол	16,0	В
Натрия хлорид	11,3	Е
Преднизолон	8,3	В
Беклометазон	7,4	В
Надропарин кальция	4,9	Е
Цефтриаксон	3,6	В
Цефтазидим	2,9	В
Цефоперазон + сульбактам	2,9	В
Будесонид	2,7	В
Бромгексин	2,4	В

эноксапарин натрия — 17,3 % общей суммы финансовых вложений (самое затратное ЛС в данном исследовании).

До 15 % средств (группа В) расходуется на 20 МНН (табл. 2). На остальные 44 МНН приходится 5 % всех финансовых средств (группа С), из которых только 4 (сальбутамол, аминофиллин, кларитромицин, метронидазол) относятся к категории жизненно важных ЛС.

Ни в одной из анализируемых затратных групп (А, В и С) второстепенные ЛС (категория N) в лечении не применялись. В группе А соотношение жизненно важных (категория V) и необходимых (категория E) ЛС — 46,1 и 33,5 % соответственно. В группе В это соотношение составило 11,8 и 3,7 %, а в группе С — 0,3 и 4,6 % соответственно. В целом на жизненно важные ЛС пришлось 58,2 % затрат, а на необходимые — 41,8 %.

Терапия сопутствующей патологии проводилась у 87,8 % пациентов с ХОБЛ. При детальном изучении затрат на данные ЛС наиболее финансово емкими признаны антикоагулянты — 22,5 % всех расходов, которые получали 18,3 % пациентов (рис. 3). Указано, что максимальные затраты (17,3 %) связаны с эноксапарином натрия; другой антикоагулянт — надропарин кальция составил 4,9 % всех расходов, гепарин натрия — 0,3 %. Высокие затраты, связанные с профилактикой и лечением тромбоэмболических осложнений, обоснованы. Так, по мнению Американской коллегии пульмонологов, наличием у пациента ХОБЛ определяется высокий риск развития осложнений в виде тромбоза глубоких или поверхностных вен. Рекомендуется профилактическое назначение низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин натрия, надропарин кальция), нефракционированных гепаринов (гепарин натрия) или фондапаринукс натрия [16]. В некоторых исследованиях подчеркиваются как большие клиническая эффективность и безопасность, так и экономические преимущества применения низкомолекулярных гепаринов по сравнению с нефракционированными гепаринами. Несмотря на меньшую стоимость гепарина, более низкой его эффективностью по срав-

Таблица 2
Результат ABC/VEN-анализа
Table 2
Results of ABC/VEN analysis

Ранжирование ЛС по доле финансовых затрат, группа	Категория V		Категория E		Категория N	
	количество ЛС	финансовые затраты, %	количество ЛС	финансовые затраты, %	количество ЛС	финансовые затраты, %
A	8	46,1	3	33,5	0	0
B	13	11,8	7	3,7	0	0
C	4	0,3	40	4,6	0	0
Всего	25	58,2	50	41,8	0	0

нению с эноксапарином обусловлено увеличение реальных затрат из-за большего числа тромбоэмболических осложнений, требующих дополнительного лечения и увеличения продолжительности госпитализации [17].

В структуре медикаментов для профилактики и лечения сопутствующей патологии важное место занимают ЛС, влияющие на сердечно-сосудистую систему. По современным литературным данным, именно ССЗ наиболее часто сопутствуют ХОБЛ [7–9, 18, 19], вызывая развитие различных осложнений и даже смерть пациента, в т. ч. внезапную. Учитывая это, большое внимание необходимо уделять подбору адекватной кардиопротективной терапии. В качестве препаратов выбора, обеспечивающих не только снижение периферического сопротивления, но и бронходилатацию, рассматриваются антагонисты кальция в средних терапевтических дозах. Не влияют на бронхиальную проходимость и могут назначаться ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Большинство диуретиков не влияют на тонус бронхов и не изменяют вентиляционно-перфузионное соотношение у пациентов с ХОБЛ. Применение селективных β -блокаторов не оказывает существенного негативного влияния на функцию внешнего дыхания у таких пациентов. Комплексное пролонгированное лечение считается патогенетически обоснованным и позволяет значительно улучшить клиническое течение заболевания, структурно-функциональное состояние правых и левых отделов сердца, легочную динамику, повысить толе-

рантность к физической нагрузке [19] и снизить риск смерти от всех причин [20]. При анализе лечения коморбидной патологии отмечено, что препараты данной группы получали 78,6 % пациентов. Расходы на них составили 3,1 % всех финансовых затрат на лечение ХОБЛ. Использовались современные ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, зофенаприл), диуретики (индапамид, гидрохлортиазид, спиронолактон, фуросемид), антагонисты кальция (верапамил, амлодипин, нифедипин), антагонисты рецепторов ангиотензина (лозартан), нитраты (изосорбида динитрат), селективные β -блокаторы (метопролол, бетаксолол).

На растворы для внутривенного введения пришлось 11,5 % финансовых затрат, из которых 11,3 % составил регулятор водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния натрия хлорид (3-я позиция в общей структуре затрат). Только 0,2 % средств составили ЛС для энтерального и парентерального питания (стерофундин изотонический, декстроза). Растворы для внутривенного введения применялись у 58 % пациентов.

Патология ЖКТ также является значимой проблемой у пациентов с ХОБЛ. Терапию получали 36,6 % больных, при этом затраты составили всего 0,8 %. В лечении применялись омепразол, панкреатин, дротаверин, метоклопрамид, бисакодил, лактулоза.

Назначение противогрибкового ЛС флуконазола и противовирусного ЛС осельтамивира фосфата составило 0,6 и 0,3 % затрат соответственно. Остальные ЛС применялись достаточно редко и совокупные расходы на них составили 3,1 %, т. ч. на нестероидные противовоспалительные препараты (нимесулид, диклофенак, кетопрофен, кеторолак, ацетилсалициловая кислота) пришлось 0,4 % финансовых средств.

Таким образом, среди затрат на лечение обострения ХОБЛ основную долю составила патогенетическая терапия. Также значительные финансовые вложения связаны с профилактикой и лечением сопутствующей патологии, при которой зачастую усугубляется тяжесть течения основного заболевания и определяется клинический прогноз пациента (рис. 4).

Заключение

По результатам частотного анализа сделан вывод о рациональной фармакотерапии обострения ХОБЛ в ПО КГБУЗ "ККБ" (Красноярск, 2014). Для лечения

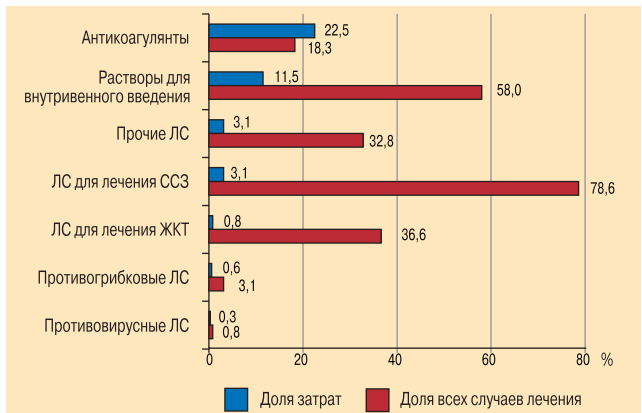


Рис. 3. Соотношение структуры финансовых затрат на ЛС для профилактики и лечения сопутствующих заболеваний и числа случаев лечения данными ЛС, %
Figure 3. Proportion of expenses related to treatment for comorbidity and prevention and number of patients treated with these medications (%)

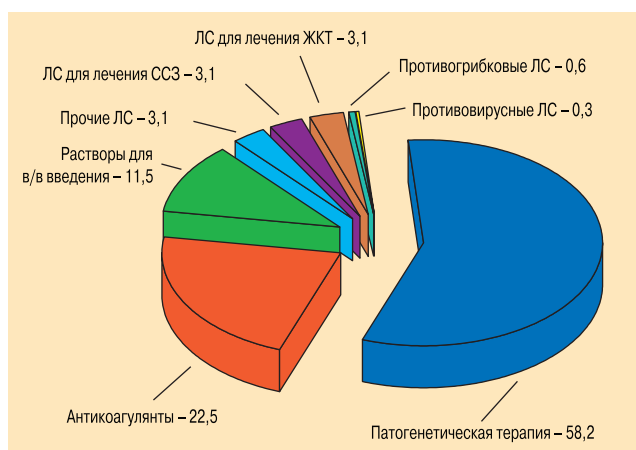


Рис. 4. Структура финансовых затрат на ЛС, %
Figure 4. Structure of medication expenses (%)

обострения ХОБЛ в 100 % случаев применялись бронходилататоры (беродуал) и отхаркивающие ЛС (бромгексин), ГКС и АБП – в 81,7 % случаев, что соответствовало современным рекомендациям.

При проведении ABC/VEN-анализа выявлено рациональное расходование финансовых средств на лекарственное обеспечение пациентов с обострением ХОБЛ с позиции уровня важности применяемых ЛС с учетом современных рекомендаций лечения. На жизненно важные ЛС приходится 58,2 % расходов. Затраты на лечение сопутствующей патологии составили 41,8 % финансовых средств.

В терапии обострения ХОБЛ значительное внимание уделяется сопутствующей патологии (87,8 % случаев), которая может утяжелять течение основного заболевания и стать причиной осложнений, зачастую фатальных. Максимальные расходы (22,5 %) связаны с антикоагулянтами. При этом самым затратным в исследовании признан эноксапарин натрия – 17,3 % общей суммы финансовых вложений.

Литература

1. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974.
2. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: методические рекомендации. *Пульмонология.* 2014; 3: 15–36.
3. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика.* 2014; 2: 51–56.
4. Gibson G.J., Loddenkemper R., Sibille Y., Lundback B. The European Lung White Book. Sheffield: European Respiratory Society; 2013 Available from: http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13_COPD.pdf (Accessed Feb. 14, 2015).
5. The American Lung Association. Epidemiology and statistics unit. Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and mortality 2013. Available from: <http://www.lung.org/finding-cures/our-research/trend-reports/copd-trend-report.pdf> (Accessed Feb. 11, 2015).
6. Perera P.N., Armstrong E.P., Sherrill D.L. et al. Acute exacerbations of COPD in the United States: Inpatient burden and predictors of costs and mortality. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 9 (2): 131–141.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2015. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf (Accessed Feb. 4, 2015).
8. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; Т. 1.
9. Mannino D.M., Hignuchi K., Yu T.-C. et al. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease by presence of comorbidities. *Chest.* Published online Feb. 12, 2015. 10.1378/chest.14–2434. Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleID=2119206> (Accessed Feb. 23, 2015).
10. Fabbri L.M., Luppi F., Beghé B. et al. Complex chronic comorbidities of COPD *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204–212.
11. Воробьев П.А., ред. Клинико-экономический анализ М.: Ньюдиамед; 2008.
12. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации М.: ООО "Компания БОРТЕС"; 2012.
13. Stefan M.S., Rothberg M.B., Shieh M.S. et al. Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest.* 2013; 143 (1): 82–90.
14. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. *Пульмонология.* 2013; 3: 5–19.
15. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. М.: Престо; 2014.
16. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S. et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2): 195–226.
17. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Кириенко А.И. и др. Фармакоэпидемиологическая и клинико-экономическая оценка профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (реальная практика назначений). *Качественная клиническая практика.* 2013; 2: 2–17.
18. Степашкин К.Н., Петрова М.М., Демко И.В. Влияние коморбидной кардиоваскулярной патологии на качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение.* 2013; 4: 66–69.
19. Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А. и др. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация.* 2013 (вып. 21); 4 (147): 12–17.
20. Au D.H., Bryson C.L., Fan V.S. et al. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 2004; 117 (12): 925–931.

Поступила 13.05.15
УДК 616.24-036.12-085

References

1. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974.
2. 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).
3. Krysanov I.S. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2014; 2: 51–56 (in Russian).
4. Gibson G.J., Loddenkemper R., Sibille Y., Lundback B. The European Lung White Book. Sheffield: European Respiratory Society; 2013 Available from: http://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13_COPD.pdf (Accessed Feb. 14, 2015).
5. The American Lung Association. Epidemiology and statistics unit. Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and mortality 2013. Available from: <http://www.lung.org/finding-cures/our-research/trend-reports/copd-trend-report.pdf> (Accessed Feb. 11, 2015).
6. Perera P.N., Armstrong E.P., Sherrill D.L. et al. Acute exacerbations of COPD in the United States: Inpatient burden and predictors of costs and mortality. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2012; 9 (2): 131–141.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2015. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf (Accessed Feb. 4, 2015).
8. Chuchalin A.G., ed. Respiratory Medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian).
9. Mannino D.M., Higuichi K., Yu T.-C. et al. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease by presence of comorbidities. *Chest.* Published online Feb. 12, 2015. 10.1378/chest.14–2434. Available from: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleID=2119206> (Accessed Feb. 23, 2015).
10. Fabbri L.M., Luppi F., Beghé B et al. Complex chronic comorbidities of COPD *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204–212.
11. Vorob'ev P.A., ed. Clinicoeconomic analysis. Moscow: Nyudamed; 2008 (in Russian).
12. Savel'ev V.S., Gel'fand B.R., Yakovlev S.V. Strategy of antimicrobials administration in healthcare facilities in Russia: Russian national guidelines. Moscow: OOO "Kompaniya BORGES"; 2012 (in Russian).
13. Stefan M.S., Rothberg M.B., Shieh M.S. et al. Association between antibiotic treatment and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD treated with systemic steroids. *Chest.* 2013; 143 (1): 82–90.
14. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease: acute exacerbation. *Pul'monologiya.* 2013; 3: 5–19 (in Russian).
15. Yakovlev S.V., Sidorenko S.V., Rafal'skiy V.V., Spichak T.V. Strategy of rational use of antimicrobials in ambulatory practice. Russian clinical guidelines. Moscow: Presto; 2014 (in Russian).
16. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S. et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2): 195–226.
17. Belousov D.Yu., Afanas'eva E.V., Kirienko A.I. et al. Pharmacoepidemiologic and clinicoeconomic evaluation of preventive measures against venous thromboembolic complications in real-life practice. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2013; 2: 2–17 (in Russian).
18. Stepashkin K.N., Petrova M.M., Demko I.V. Effects of co-existing cardiovascular disease on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2013; 4: 66–69 (in Russian).
19. Korreya L.L., Lebedev T.Yu., Efremova O.A. et al. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and certain cardiovascular diseases. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya.* 2013 (vypusk 21); 4 (147): 12–17 (in Russian).
20. Au D.H., Bryson C.L., Fan V.S. et al. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 2004; 117 (12): 925–931.

Received May 13, 2015
UDC 616.24-036.12-085

Информация об авторах

Гайгольник Тамара Валерьевна – аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (902) 913-15-39; e-mail: tomapershina@mail.ru
Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru
Бочанова Елена Николаевна – к. м. н., доцент кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (913) 522-16-58; e-mail: bochanova@list.ru
Гордеева Наталья Владимировна – к. м. н., старший научный сотрудник кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru
Крапошина Ангелина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru
Соловьева Ирина Анатольевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Authors information

Gaygol'nik Tamara Valer'evna, PhD student, Department of Internal Medicine N2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 913-15-39; e-mail: tomapershina@mail.ru
Demko Irina Vladimirovna, MD, Professor, Head of Department of Internal Medicine N2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru
Bochanova Elena Nikolaevna, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 522-16-58; e-mail: bochanova@list.ru
Gordeeva Natal'ya Vladimirovna, PhD, Senior Researcher, Department of Internal Medicine N2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru
Kraposhina Angelina Yur'evna, PhD, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine N2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru
Solov'eva Irina Anatol'evna, PhD, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine N2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Эффективность применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 в комплексной терапии больных с перекрестным синдромом бронхиальная астма / хроническая обструктивная болезнь легких (overlap-синдром)

В.А.Белоглазов, Ю.О.Попенко, А.И.Гордиенко

Государственное учреждение "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского": 295006, Россия, Республика Крым, Симферополь, бул. Ленина, 5 / 7

Efficacy of a selective phosphodiesterase-4 inhibitor in patients with asthma-COPD overlap syndrome

V.A.Beloglazov, Yu.O.Popenko, A.I.Gordienko

State Institution "S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University": 5 / 7, Lenina av., Simferopol', 295006, Crimea Republic, Russia

Резюме

Целью исследования явилось изучение влияния дополнительного применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 в комбинированной терапии больных с перекрестным синдромом бронхиальная астма / хроническая обструктивная болезнь легких (ПС БА / ХОБЛ — overlap-синдром) на клинические параметры, маркеры системного воспаления, состояние местного и общего гуморального антиэндотоксического иммунитета. **Материалы и методы.** Больные с характерными признаками БА и ХОБЛ ($n = 40$) были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 20$) — получавшие комбинированную терапию; 2-я ($n = 20$) — дополнительно к комбинированной терапии в течение 1 мес. получавшие рофлумиласт. Анализ клинических параметров осуществлялся с помощью опросника ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) Elizabeth Juniper (1999), модифицированной шкалы одышки mMRC (*Modified Medical Research Council*); проводилось спирометрическое исследование. Уровни антиэндотоксических антител классов А, М, G, а также С-реактивного белка определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** Установлено, что при дополнительном назначении рофлумиласта у пациентов с ПС БА / ХОБЛ достоверно улучшились контроль над заболеванием и состояние мукозального антиэндотоксического иммунитета с преимущественно нейтрофильным компонентом воспаления, снизилось системное воспаление. **Заключение.** При динамическом наблюдении в течение 6 мес. показано сохранение эффекта у 15,8 % больных 2-й группы, что требует дальнейших научных исследований длительности и эффективности применения рофлумиласта.

Ключевые слова: перекрестный синдром бронхиальная астма / хроническая обструктивная болезнь легких, рофлумиласт, нейтрофилы, воспаление, антиэндотоксический иммунитет.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-227-332

Summary

The aim of the study was to investigate effects of roflumilast on the level of control, systemic inflammation markers, general and mucosal humoral anti-endotoxin immunity in patients with asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). **Methods.** Forty patients with ACOS were involved. All the patients were treated with a standard therapy. Of them, 20 patients received roflumilast additionally during 1 month. Clinical parameters were analyzed using ACQ Elizabeth Juniper questionnaire, mMRC scale and spirometry. Anti-endotoxin antibodies A, M, G classes and C-reactive protein were measured by ELISA. **Results.** Additional administration of roflumilast significantly improved control of the disease, reduced systemic inflammation and improved mucosal anti-endotoxin immunity in patients ACOS with neutrophil inflammation. Six-month follow-up showed that the effect prolonged in 15.8% of the patients. **Conclusion.** Efficacy and duration of effects of roflumilast in ACOS patients requires further research.

Key words: asthma — COPD overlap syndrome, roflumilast, neutrophils, inflammation, anti-endotoxin immunity.

В клинической практике у $\approx 15\text{--}20\%$ больных диагностируются симптомы как хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), так и бронхиальной астмы (БА), что побудило научные общества GINA и GOLD (2014) подготовить и опубликовать документ *Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma — COPD overlap syndrome*, в котором освещается проблема перекрестного синдрома БА / ХОБЛ (ПС БА / ХОБЛ — overlap-синдром) [1–3].

Наличие ПС БА / ХОБЛ в клинической практике вызывает трудности как в диагностическом, так и лечебном аспектах. Не исключено, что при нали-

чии ПС БА / ХОБЛ у пациента, получающего ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) согласно протоколам лечения БА, обусловлена невозможность достижения контролируемого течения. Так, при наличии нейтрофильного воспаления в бронхах при ПС БА / ХОБЛ уменьшается эффективность действия иГКС, которые имеют выраженный дозозависимый эффект при БА. Более того, при воздействии иГКС увеличивается аккумуляция нейтрофилов в дыхательных путях [4].

При использовании ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) подавляется нейтрофильное воспаление за счет повышения содержания внутриклеточ-

ного уровня циклического аденозинмонофосфата, закономерным следствием этого является торможение функциональной активности нейтрофилов [5–9], поэтому селективный ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт включен в рекомендации по лечению больных ХОБЛ разных стран.

Целью исследования явилось изучение влияния дополнительного применения селективного ингибитора ФДЭ-4 в комбинированной терапии у больных ПС БА / ХОБЛ на клинические параметры, маркер системного воспаления, состояние местного и общего гуморального антиэндоотоксинового иммунитета.

Материалы и методы

Обследованы больные ($n = 40$: 16 (40 %) мужчин, 24 (60 %) женщины; средний возраст — $45 \pm 2,4$ года) с характерными признаками БА и ХОБЛ (отягощенный аллергический анамнез, приступы удушья, кашель, несущественное отделение мокроты, медленное нарастание одышки, снижение толерантности к физической нагрузке, чувство стеснения в грудной клетке). Средний балл по опроснику ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) Elizabeth Juniper (1999) составил $3,2 \pm 0,2$; по модифицированной шкале одышки mMRC (*Modified Medical Research Council*) — $2,15 \pm 0,1$ балла; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — $54,8 \pm 2,8$ %. Все больные находились на амбулаторном лечении и получали комбинированную терапию (флутиказона пропионат 500–1 000 мкг и салметерол 100 мкг в сутки). На момент обследования активных курильщиков не отмечено. Из анамнеза жизни выявлены экс-курильщики ($n = 17$) (индекс курения — 14 (10–20) пачко-лет); пассивные курильщики ($n = 22$); профессиональные вредности ($n = 1$).

Критерии включения в исследование: персистирующая БА III и IV степени, неконтролируемое течение; ретроспективно выявлены симптомы ХОБЛ у больных БА; отсутствие обострений заболевания в течение 6 нед., предшествующих включению в исследование; отягощенный аллергический анамнез; применение комбинированной терапии ≥ 1 года (прием β_2 -агонистов длительного действия). Критерии исключения: острые и хронические инфекционные заболевания (активный туберкулез); тяжелые заболевания внутренних органов, нервной, эндокринной систем с нарушением их функции (системные заболевания соединительной ткани, неконтролируемый сахарный диабет, выраженная почечная и печеночная недостаточность, сердечная недостаточность II–III степени); онкологические заболевания; операции, связанные с уменьшением объема легких; беременность; терапия цитостатическими препаратами; внутривенными иммуноглобулинами (Ig), иммуномодуляторами / иммуностимуляторами.

Методом простой рандомизации в соотношении 1 : 1 все обследуемые были разделены на 2 группы: 1-я (сравнения; $n = 20$) — получавшие комбинированную терапию; 2-я (терапевтического вмешательства;

$n = 20$) — дополнительно к комбинированной терапии получавшие рофлумиласт 500 мг в сутки в течение 1 мес. Исследование было разделено на 2 стадии: I — обследование всех больных ПС БА / ХОБЛ до терапевтического вмешательства; II — обследование пациентов 1-й группы через 1 мес. применения комбинированной терапии, 2-й — через 1 мес. после комбинированной терапии и приема рофлумиласта. В ходе лечения 1 пациент из 2-й группы выбыл из исследования из-за побочного эффекта рофлумиласта (бессонница). Таким образом, во 2-й группе показатели оценены у 19 человек. Динамически-клинические наблюдения, телефонные опросы больных проводились в течение 6 мес. по окончании лечения. В ходе исследования больные 2-й группы в зависимости от результата эффективности дополнительного применения рофлумиласта были разделены на 2 подгруппы: 2А (респондеры; $n = 15$: 6 (40 %) мужчин, 9 (60 %) женщин), у которых был зарегистрирован позитивный ответ на дополнительное применение рофлумиласта; 2В (нонреспондеры; $n = 4$: 2 (50 %) мужчин, 2 (50 %) женщины) — лица с низкой эффективностью на дополнительное применение рофлумиласта.

Материалы планируемого исследования 22.03.13 были одобрены комитетом по вопросам биоэтики ГУ "Крымский государственный университет имени С.И.Георгиевского". Все больные подписали информированное добровольное согласие.

Анализ клинических параметров осуществлялся с помощью опросника ACQ и шкалы mMRC. Согласно опроснику ACQ, верхней границей считался средний балл 0,75 — контролируемая БА; 0,75–1,5 балла — частично контролируемая БА; $> 1,5$ балла — неконтролируемая БА.

Всем пациентам проводилось спирометрическое исследование с использованием критериев Американского торакального / Европейского респираторного обществ (ATS / ERS, 2005) дважды с помощью спирометрического комплекса "Спироком" (ХИА-Медика, Украина) и компьютерного диагностического комплекса "Микролаб" (ХИА-Медика, Украина): до начала наблюдения (дополнительного назначения рофлумиласта) и через 30 дней после наблюдения.

Уровни антиэндоотоксиновых антител классов А, М, G (соответственно анти-ЛПС IgA, анти-ЛПС IgM и анти-ЛПС IgG), С-реактивный белок (СРБ), секреторный антиэндоотоксиновый IgA (анти-ЛПС-sIgA) и общий секреторный IgA (sIgA) в индуцированной мокроте определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа по протоколам, разработанным в лаборатории клинической иммунологии ЦНИЛ ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского" [10, 11].

Определение характера воспаления осуществлялось с помощью изучения количества нейтрофилов и эозинофилов в индуцированной мокроте, полученной в соответствии с рекомендациями ERS [12].

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием авторской

программы MedStat (№ MS0011) (ДНПП ТОВ "Альфа", Украина).

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, на I этапе обследования в обеих клинических группах средний балл опросника ACQ составил: в 1-й – 3,0, во 2-й – 3,83, что расценивалось как неконтролируемое течение заболевания. Достоверного межгруппового различия не обнаружено. На II этапе достоверной динамики в 1-й клинической группе не определялось ($p = 0,98$), в то время как во 2-й группе средний балл уменьшился до 1,23 (1,00–2,43) ($p < 0,01$), что расценивалось как частично контролируемое течение. При этом на

II этапе во 2-й группе изученный показатель достоверно снизился по сравнению с 1-й. При оценке показателей по шкале mMRC установлено, что на I этапе в обеих клинических группах зарегистрирована среднетяжелая одышка, на II этапе достоверной динамики в 1-й группе не определялось ($p > 0,05$), в то время как во 2-й группе одышка уменьшилась – 1,0 (0,0–2,0) балл ($p < 0,01$). Из табл. 1 также следует, что при дополнительном назначении рофлумиласта зарегистрировано достоверное увеличение показателя ОФВ₁ с 52,55 до 79,32 % во 2-й группе. При этом на II этапе данный показатель в группе терапевтического вмешательства достоверно выше, чем в группе сравнения. Также в группе терапевтического вмешательства установлено достоверное снижение уровня СРБ с 1,68 до 0,65 мг / л, что достоверно

Таблица 1
Влияние рофлумиласта на показатели качества жизни, степени бронхообструкции, уровень системного воспаления и состояние местного и общего антиэндоксинного иммунитета

Table 1
Effect of roflumilast on quality of life, bronchial obstruction, systemic inflammation and mucosal and general anti-endotoxin immunity

Показатель	Норма, n = 20	1-я группа, n = 20; Ме (I–II квартиль)		2-я группа, n = 19; Ме (I–III квартиль)	
		I этап	II этап	I этап	II этап
Оценка по опроснику ACQ, средний балл	0,0	3,00 (2,22–3,93) $p < 0,01$	2,71 (2,22–3,71) $p < 0,01$	3,83 (2,50–4,43) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	1,23* (1,00–2,43) $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
Оценка по шкале mMRC, балл	0,0	2,00 (1,50–3,00) $p < 0,01$	2,00 (1,00–3,00) $p < 0,01$	2,00 (2,00–3,00) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	1,00* (0,00–2,00) $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
ОФВ ₁ , %	95,3 (91,43–100,00)	58,7 (43,3–69,7) $p < 0,01$	61,4 (39,2–68,9) $p < 0,01$	52,6 (40,6–59,9) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	79,3* (69,4–87,4) $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
СРБ, мг / л	0,20 (0,10–0,26)	1,68 (1,16–2,46) $p < 0,01$	1,59 (1,16–2,46) $p < 0,01$	1,68 (1,18–3,49) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	0,65* (0,20–1,16) $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Анти-ЛПС, усл. ед. опт. плотн.:					
IgA	0,131 (0,109–0,196)	0,276 (0,234–0,514) $p < 0,01$	0,378 (0,248–0,418) $p < 0,01$	0,319 (0,200–0,379) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	0,232 (0,178–0,366) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
IgM	0,095 (0,060–0,244)	0,536 (0,297–0,674) $p < 0,01$	0,453 (0,338–0,638) $p < 0,01$	0,510 (0,384–0,690) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	0,345 (0,172–0,522) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
IgG	0,614 (0,429–0,960)	0,578 (0,463–0,753) $p > 0,05$	0,678 (0,444–0,882) $p > 0,05$	0,424 (0,356–0,555) $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	0,444 (0,373–0,685) $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
slgA	0,037 (0,030–0,053)	0,289 (0,207–0,412) $p < 0,01$	0,283 (0,192–0,401) $p < 0,01$	0,298 (0,243–0,460) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	0,142* (0,087–0,194) $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
slgA, мг / л	31,1 (15,0–41,8)	196,3 (108,1–274,6) $p < 0,01$	166,8 (105,1–233,1) $p < 0,01$	196,3 (103,3–118,9) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	66,0* (39,0–119,7) $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Наличие в мокроте, %:					
эозинофилов	1,0 (0,0–2,0)	4,5 (2,0–12,5) $p < 0,05$	4,0 (2,0–10,0) $p < 0,05$	3,0 (2,0–4,0) $p < 0,05$ $p_1 = 0,48$	3,0 (2,0–4,0) $p < 0,05$ $p_1 = 0,48$
нейтрофильных лейкоцитов	26,0 (20,0–32,5)	52,5 (42,5–75,0) $p < 0,05$	50,0 (45,0–72,5) $p < 0,05$	55,0 (40,0–75,0) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	30,0* (24,0–45,0) $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примечание: Ме – медиана; p – достоверность показателя по сравнению с нормой; p₁ – достоверность соответствующих показателей при сравнении показателей у пациентов 1-й и 2-й групп; * – достоверность в одной группе между I и II этапами исследования ($p < 0,01$).

Notes. p, statistically significant difference for comparisons between measured and normal values; p₁, statistically significant difference between groups 1 and 2; *, p < 0.01 for comparisons between baseline and 1-month after administration of roflumilast within a group.

ниже соответствующего показателя в группе сравнения. При изучении системного гуморального анти-эндотоксинового иммунитета в обеих клинических группах на I этапе установлено повышение анти-ЛПС IgA и анти-ЛПС IgM на фоне не измененной концентрации анти-ЛПС IgG без существенных межгрупповых различий. На II этапе исследования достоверных изменений динамики системного анти-эндотоксинового иммунитета не выявлено. При изучении показателей местного иммунитета у больных ПС БА / ХОБЛ установлено повышение общего секреторного и антиэндотоксинового sIgA без межгрупповых различий. На II этапе исследования выявлена динамика показателей местного мукозального иммунитета лишь во 2-й группе, что выражалось в снижении изначально повышенного общего sIgA и антиэндотоксинового секреторного IgA ($p < 0,01$). При изучении клеточного состава индуцированной мокроты на I этапе зарегистрирован преимущественно нейтрофильный характер эндобронхиального содержимого в обеих группах, а на II этапе снижение уровня нейтрофилов в мокроте в динамике лечения выявлено только во 2-й группе ($p < 0,05$).

Анализ динамики показателей (качества жизни, бронхообструкции, уровня системного воспаления) в зависимости от эффективности применения рофлумиласта представлен в табл. 2. Как видно из табл. 2, при дополнительном назначении к комбинированной терапии рофлумиласта у больных ПС БА / ХОБЛ выявлено достоверное улучшение клинических параметров (по показателям ACQ, mMRC и ОФВ₁), снижение системного воспаления (по уровню СРБ); у больных с преимущественно нейт-

рофильным характером воспаления ($n = 15$) получен позитивный ответ (см. табл. 2), а у пациентов с преобладанием эозинофильного характера воспаления ($n = 4$) – негативный ответ.

При динамическом наблюдении в течение 6 мес. показано, что в 1-й группе у 1 (5 %) пациента с ПС БА / ХОБЛ улучшилось качество жизни (уменьшилось число приступов удушья и кашля, снизилась одышка), у 18 (90 %) существенных изменений не отмечено, у 1 (5 %) зарегистрировано ухудшение состояния в связи с частыми госпитализациями и назначением курса системных ГКС. Во 2-й группе: у 3 (15,8 %) больных после приема рофлумиласта в течение 1 мес. положительный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (уменьшение числа ночных и дневных приступов удушья, обострений, кашля, снижение одышки и улучшение показателей при проведении спирографии), у 4 (21,1 %) – положительного эффекта не выявлено и у 12 (63,1 %) отмечался положительный эффект на протяжении 40 дней по окончании приема рофлумиласта, затем наблюдалось возвращение к исходному состоянию. Повторно препарат не назначался.

Применение рофлумиласта отмечено в рекомендациях по лечению ХОБЛ [13]; в научной литературе (база Medline) также имеется информация об успешном проведении 14-дневного курса терапии рофлумиластом у больных БА, у которых применялись β_2 -агонисты короткого действия и иГКС [5, 14].

Выявленный факт связан с потенцирующим действием рофлумиласта на противовоспалительный эффект базисной терапии, прежде всего иГКС. При ПС БА / ХОБЛ факторами "ускользающего" от-

Таблица 2

Динамика показателей в зависимости от эффективности применения рофлумиласта
Table 2
Change in parameters in responders and non-responders of the roflumilast group

Показатель	Норма	Подгруппа 2А (респондеры), $n = 15$; Ме (I–III квартиль)		Подгруппа 2В (нонреспондеры), $n = 4$; Ме (I–III квартиль)	
		I этап	II этап	I этап	II этап
Оценка по опроснику ACQ, средний балл	0	2,71 (2,43–4,43) $p < 0,01$	1,23* (1,0–1,4) $p < 0,01$	3,83 (3,4–4,0) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	3,5 (3,15–4,00) $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
Оценка по шкале mMRC, балл	0	2,0 (2,0–3,0) $p < 0,01$	1,0* (0,0–2,0) $p > 0,05$	2,0 (1,0–3,0) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	2,0 (1,0–3,0) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
ОФВ ₁ , %	95,3 (91,43–100,00)	52,66 (41,79–58,90) $p < 0,01$	81,73* (72,87–92,5) $p < 0,05$	59,44 (40,1–77,10) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$	62,05 (42,14–82,39) $p < 0,01$ $p_1 > 0,05$
СРБ, мг / л	0,20 (0,10–0,26)	1,75 (1,18–3,50) $p < 0,05$	0,20* (0,19–1,07) $p > 0,05$	1,40 (0,77–2,04) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	1,38 (0,76–1,89) $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
Количество в мокроте, %:					
эозинофилов	1,0 (0,0–2,0)	2,0 (2,0–3,0) $p > 0,05$	2,0 (2,0–4,0) $p > 0,05$	21,0 (17,5–23,5) $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	21,0 (17,5–25,0) $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$
нейтрофильных лейкоцитов	26,0 (20,0–32,5)	63,0 (50,0–75,0) $p < 0,05$	40,0 (25,0–45,0)* $p > 0,05$	20,0 (13,5–27,5) $p > 0,05$ $p_1 < 0,01$	21,0 (13,5–27,5) $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примечание: p – достоверность показателя по сравнению с нормой; p_1 – достоверность соответствующих показателей при сравнении подгрупп 2А и 2В; * – достоверность в одной группе между 1-м и 2-м этапами исследования ($p < 0,01$).

Notes. p , statistically significant difference for comparisons between measured and normal values; p_1 , statistically significant difference between 2A and 2B subgroups; *, $p < 0.01$ for comparisons between baseline and 1-month after administration of roflumilast within a group.

вета на терапию ГКС могут являться ингибирующий эффект сигаретного дыма, окислительного стресса на активность деацетилазы гистонов-2, опосредующий действие ГКС [15]. Кроме этого, нейтрофильный характер воспаления и связанный с этим высокий уровень интерлейкина-8 при наличии компонента ХОБЛ при ПС БА / ХОБЛ в данном исследовании не контролируется ГКС [15]. При воздействии рофлумиласта дополняется топический противовоспалительный компонент ГКС при ПС БА / ХОБЛ путем подавления активности нейтрофилов за счет ингибирования экспрессии CD11b-рецепторов и блокирования секреции различных провоспалительных медиаторов, включая фактор некроза опухоли- α , лейкотриен-В₄, а также уменьшения количества воспалительных клеток [5]. Именно этим и определяется позитивный эффект рофлумиласта в группе больных с преобладанием нейтрофильного воспаления и отсутствие эффекта при преобладании эозинофильного воспаления. Поэтому в прогностическом плане относительно эффективности рофлумиласта критически важным является изначальное определение превалирования либо нейтрофильного, либо эозинофильного типов эндобронхиального воспаления при ПС БА / ХОБЛ. Это не означает, что рофлумиласт не способствует уменьшению эозинофильного компонента воспаления [16], однако убирая неподдающийся действию ГКС нейтрофильный компонент, рофлумиласт открывает путь к эффективному ответу ГКС на эозинофильный компонент у данной категории больных.

Снижение изначального высокого уровня общего и антиэндотоксинового sIgA, выявленное у больных ПС БА / ХОБЛ во 2-й клинической группе, является еще одним эффектом рофлумиласта, связанным с его противовоспалительными эффектами (в локальном и системном компартментах), и опосредуется уменьшением активности нейтрофилов, макрофагальных, дендритных клеток и лимфоцитов иммунных структур, ассоциированных со слизистыми оболочками (MALT). [17]. Известно, что высокий уровень sIgA рассматривается как отражение интенсивного эндотоксинового стимула на MALT. Поэтому снижение общего и антиэндотоксинового sIgA при назначении рофлумиласта можно трактовать как уменьшение выраженности эндотоксинового стимула на слизистую оболочку, что косвенно отражает локальный противовоспалительный эффект данной комбинации, улучшающей протективные свойства слизистой дыхательных путей по отношению к такому мощнейшему провоспалительному фактору, как ковым и является эндотоксин [18].

Заключение

При дополнительном применении в комбинированной терапии препарата рофлумиласт у больных ПС БА / ХОБЛ отмечено:

- улучшение клинических параметров по опроснику АСQ, шкале одышки mMCR, а также состояния мукозального антиэндотоксинового иммунитета;

увеличение ОФВ₁, уменьшение системного воспаления (по уровню СРБ);

- у больных респондеров выявлен преимущественно нейтрофильный характер воспаления, в то время как у нонреспондеров преобладал эозинофильный компонент воспаления;
- при динамическом наблюдении в течение 6 мес. у 15,8 % больных, получавших дополнительно рофлумиласт в течение 1 мес. дополнительно к комбинированной терапии, показан стабильный позитивный эффект. Это обстоятельство требует дальнейших научных исследований для получения научных данных относительно длительности применения рофлумиласта.

Литература

1. Global initiative for asthma: Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. <http://www.ginasthma.org>
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease diagnosis: Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. <http://www.goldcopd.org>
3. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD). *Практическая пульмонология*. 2014; 2: 12–19.
4. Qiu Y., Zhu J., Bandi V. et al. Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma. *Thorax*. 2007; 62: 475–482.
5. Gauvreau G.M., Boulet L.-P., Schmid-Wirlitsch C. et al. Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. *Respir. Res.* 2011; 12: 140. <http://respiratory-research.com/content/12/1/140>
6. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. M2–124 and M2–125 study groups: Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009; 374: 685–694.
7. Simpson J.L., Grissell T.V., Douwes J. et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax*. 2007; 62: 211–218.
8. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al. M2–127 and M2–128 study groups: Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009; 374: 695–703.
9. Яшина Л.А. Симпозіум. Рофлуміласт: терапія ХОЗЛ на максимальній глибині. *Український пульмонологічний журнал*. 2011; 2: 23–25.
10. Гордієнко А.І. Білоглазов В.О., Бакова А.А. Високочутливий імуноферментний метод кількісного визначення вмісту С-реактивного білка в крові: Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 139. Київ: Укрмедпатентінформ; 2010.
11. Гордиенко А.И. Использование твердофазного иммуноферментного анализа для определения общего и анти-эндотоксинового секреторного IgA человека. *Таврический медико-биологический вестник*. 2009; 3 (47): 82–89.
12. Paggiaro P.L., Chanez P., Holz O. et al. Sputum induction. *Eur. Respir. J.* 2002; 22 (Suppl. 37): 3–8.

13. Global initiative for chronic obstructive lung disease: Global strategy for diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2010. <http://www.goldcopd.org>
14. Lu S., Lui N., Dass B. et al. Randomized, placebo-controlled study of a selective PDE4 inhibitor in the treatment of asthma. *Respir. Med.* 2009; 103 (3): 342–347.
15. Barnes P.J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148: 245–254.
16. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R. M. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax.* 2007; 62 (12): 1081–1087.
17. Синопальников А.И., Романовских А.Г. Рофлумиласт: новые возможности фармакотерапии ХОБЛ. *Русский медицинский журнал.* 2012; 12: 1339–1343.
18. Currie C.G., McCallum K., Poxton I.R. Mucosal and systemic antibody responses to the lipopolysaccharide of *Escherichia coli* O157 in health and disease. *Med. Microbiol.* 2001; 50: 345–354.

Поступила 26.01.15

УДК [616.24-036.12-06:616.248]-085.355

References

1. Global initiative for asthma: Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. <http://www.ginasthma.org>
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease diagnosis: Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. <http://www.goldcopd.org>
3. Belevskiy A.S. Asthma-COPD overlap syndrome (according to the Consensus of GINA / GOLD Expert Task Force). *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; 2: 12–19 (in Russian).
4. Qiu Y., Zhu J., Bandi V. et al. Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma. *Thorax.* 2007; 62: 475–482.
5. Gauvreau G.M., Boulet L.-P., Schmid-Wirlitsch C. et al. Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. *Respir. Res.* 2011; 12: 140. <http://respiratory-research.com/content/12/1/140>
6. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. M2–124 and M2–125 study groups: Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374: 685–694.
7. Simpson J.L., Grissell T.V., Douwes J. et al. Innate immune activation in neutrophilic asthma and bronchiectasis. *Thorax.* 2007; 62: 211–218.
8. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al. M2–127 and M2–128 study groups: Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374: 695–703.

9. Yashina L.A. Symposium. Roflumilast: the optimal therapy of COPD. *Ukrains'kiy pul'monologichnyi zhurnal.* 2011; 2: 23–25 (in Ukrainian).
10. Gordienko A.I., Biloglavov V.O., Bakova A.A. High-sensitive quantitative enzyme immunoassay for serum C-reactive protein measurement. *Informatsiyini list pro novovvedennya v sistemi okhoroni zdorov'ya* № 139. Kiev: *Ukrmed-patentinform*; 2010 (in Ukrainian).
11. Gordienko A.I. Use of solid phase enzyme immunoassay for measurement of human total and antiendotoxine secretory IgA. *Tavricheskiy mediko-biologicheskij vestnik.* 2009; 3 (47): 82–89 (in Russian).
12. Paggiaro P.L., Chanez P., Holz O. et al. Sputum induction. *Eur. Respir. J.* 2002; 22 (Suppl. 37): 3–8.
13. Global initiative for chronic obstructive lung disease: Global strategy for diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update 2010). <http://www.goldcopd.org>
14. Lu S., Lui N., Dass B. et al. Randomized, placebo-controlled study of a selective PDE4 inhibitor in the treatment of asthma. *Respir. Med.* 2009; 103 (3): 342–347.
15. Barnes P.J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148: 245–254.
16. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R. M. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax.* 2007; 62 (12): 1081–1087.
17. Sinopal'nikov A.I., Romanovskikh A.G. Roflumilast: new opportunities for pharmacotherapy of COPD. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 12: 1339–1343 (in Russian).
18. Currie C.G., McCallum K., Poxton I.R. Mucosal and systemic antibody responses to the lipopolysaccharide of *Escherichia coli* O157 in health and disease. *Med. Microbiol.* 2001; 50: 345–354.

Received January 01, 2015

UDC [616.24-036.12-06:616.248]-085.355

Информация об авторах

Белоглазов Владимир Алексеевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 2 ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; тел. / факс: (380 652) 247-530, тел.: (380 652) 37-35-30; e-mail: biloglavov@mail.ru
 Попенко Юлия Олеговна – аспирант кафедры внутренней медицины № 2 ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; тел.: (380 652) 37-35-30; e-mail: juska_@mail.ru
 Гордиенко Андрей Иванович – к. б. н., зав. клинической иммунологической лабораторией Центральной научно-исследовательской лаборатории ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; тел.: (380 652) 554-896; e-mail: uu4jey@csmu.strace.net

Authors information

Beloglazov Vladimir Alekseevich, MD, Professor, Head of Department of Internal Medicine N2; State Institution "S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University"; tel. / fax: (380 652) 247-530 tel.: (380 652) 37-35-30; e-mail: biloglavov@mail.ru
 Popenko Yuliya Olegovna, PhD student at the Department of Internal Medicine N2; State Institution "S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University"; tel.: (380 652) 37-35-30; e-mail: juska_@mail.ru
 Gordienko Andrey Ivanovich, PhD in Biology, Head of Clinical and Immunological Laboratory of the Central Scientific Laboratory; tel.: (380 652) 554-896; e-mail: uu4jey@csmu.strace.net

Значение остеопонтина в формировании диастолической дисфункции правого желудочка у больных atopической бронхиальной астмой

И.А.Соловьева¹, А.Ю.Крапошина¹, Е.А.Собко^{1,2}, И.В.Демко¹

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

2 – КГБУЗ "Краевая клиническая больница": 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Резюме

Целью исследования явилась оценка значения остеопонтина (ОП) в формировании ремоделирования правых отделов сердца у больных atopической бронхиальной астмой (АБА) для выявления ранних признаков нарушения гемодинамики малого круга кровообращения. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие больные АБА различной степени тяжести ($n = 148$) и практически здоровые добровольцы ($n = 40$), составившие группу контроля. Изучались функциональные параметры правого желудочка (ПЖ) и уровень ОП. **Результаты.** Выявлено повышение уровня ОП в плазме крови и снижение диастолической функции ПЖ параллельно тяжести течения заболевания по сравнению с показателями у практически здоровых. Показано, что уровень ОП выше у больных с нарушенной функцией ПЖ. **Заключение.** С возрастанием тяжести течения АБА увеличивается содержание ОП. Наиболее значимые функциональные нарушения выявлены при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Функциональные изменения правых отделов сердца при АБА различной степени тяжести ассоциированы с активностью системного воспаления, а именно — с уровнем ОП.

Ключевые слова: бронхиальная астма, системное воспаление, остеопонтин, правый желудочек.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-333-339

A role of the osteopontin for development of right heart diastolic dysfunction in patients with atopic bronchial asthma

I.A.Solov'eva¹, A.Yu.Kraposhina¹, E.A.Sobko^{1,2}, I.V.Demko¹

1 – State Institution "V.F.Voino-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia;

2 – Territorial Institution "Territorial clinical hospital": 3a, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Summary

The aim. To investigate a role of osteopontin for development of right heart diastolic dysfunction in patients with atopic bronchial asthma (ABA). This is important for early diagnosis of pulmonary hemodynamic disorders. **Methods.** The study involved 188 subjects: 148 ABA patients who were divided into 3 groups according to asthma severity and 40 healthy volunteers as controls. We measured right ventricle functional parameters and blood osteopontin concentration. **Results.** While increasing ABA severity blood osteopontin concentration increased and the right ventricle diastolic function decreased in comparison to the healthy controls. Osteopontin concentration was higher in patients with right heart dysfunction. **Conclusion:** More severe course of ABA was associated with higher blood osteopontin concentration. More significant right heart dysfunction was seen in patients with moderate to severe ABA. Right heart dysfunction in ABA was associated with systemic inflammation, particularly with osteopontin concentration.

Key words: bronchial asthma, systemic inflammation, osteopontin, right ventricle.

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных заболеваний современного общества, являющееся причиной временной нетрудоспособности, инвалидности и смерти [1, 2].

До недавнего времени считалось, что основными факторами сердечно-сосудистых осложнений при БА являются гипоксемия, легочная гипертензия, а также лекарственные средства, применяемые при бронхоспазме. Однако в результате современных исследований установлено, что хроническое воспаление играет важную роль в инициации и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений [3].

На модели аллергической БА у кроликов и мышей показано, что вдыхание аллергена вызывает ишемию и реперфузию миокарда, а также увеличение инфильтрации нейтрофилами в зоне риска.

Кроме того, аллергенами активировались циркулирующие нейтрофилы в коронарном эндотелии, чем частично объясняется повышенное повреждение миокарда [4]. На моделях аллергической БА измененная реактивность системной сосудистой реакции может быть фактором повышенной восприимчивости миокарда к повреждению при ишемии / реперфузии [5].

Вполне возможно, что при длительном воздействии повышенных уровней провоспалительных цитокинов путем изменения функции эндотелия и свойств гладких мышц сосудов модулируются сосудистые реакции.

Показано, что периодические приступы удушья, воздействие гипоксии могут быть одним из механизмов, приводящих к формированию легочной вазо-

констрикции [6]. Перегрузка давлением правого желудочка (ПЖ), а затем и объемом, проявляющаяся при относительной недостаточности трехстворчатого клапана, является основным этиологическим фактором гипертрофии и дилатации ПЖ [7]. При прогрессировании легочной гипертензии запускается процесс сосудистого ремоделирования с последующим развитием дисфункции ПЖ, приводящий к развитию легочного сердца [8].

Кроме того, обусловленная гипоксемией легочная гипертензия влияет на изменение уровня гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ангиотензина II и альдостерона), способствующих активации фибробластов и развитию периваскулярного интерстициального миокардиального фиброза. Изменение геометрии сердца, нарушение его сократимости приводят к ремоделированию сердца [9]. Нарушения легочной гемодинамики часто выявляются не сразу, что обуславливает и более позднее начало терапии.

Другим патологическим процессом, который инициируется при гипоксии и развитии недостаточности кровообращения, является апоптоз — запрограммированная клеточная смерть. В условиях нормальной деятельности организма программируемая гибель клеток служит для удаления ненужных структур и поврежденных нефункционирующих клеток. В патологических условиях апоптоз перестает быть адаптивной реакцией, при этом формируется одно из звеньев патогенеза сердечной недостаточности и снижается сократительная функция миокарда [10].

Несмотря на то, что проблема легочного сердца обсуждается достаточно давно, остается много вопросов в понимании патогенеза этой патологии. Диастолическая дисфункция (ДД) ПЖ чаще исследуется у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [11]. В проведенных исследованиях при БА установлена зависимость состояния диастолической функции ПЖ от тяжести течения заболевания, уровня постнагрузки, величины легочной гипертензии и выраженности гипертрофии ПЖ [12, 13]. В связи с этим поиск доклинических маркеров дисфункции ПЖ приобретает первостепенное значение.

Показано, что остеопонтин (ОП) играет важную роль в развитии осложнений заболеваний, таких как ишемия миокарда, сосудистое воспаление и ремоделирование [14, 15].

ОП представляет собой белок внеклеточного матрикса и иммуномодулятор с широким диапазоном функций. По результатам молекулярных и клеточных исследований показано, что ОП участвует в активации ответа иммуноглобулина-Е, клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток, а также в развитии фиброза дыхательных путей и кровеносных сосудов [16, 17]. Предполагается, что ОП является плейотропным цитокином, который функционирует как системно, так и локально в ткани слизистой оболочки. Возможно, ОП является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением релаксационной способ-

ности миокарда, играющей важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности.

Целью исследования явилась оценка значения ОП в формировании ремоделирования правых отделов сердца у больных атопической БА (АБА) для выявления ранних признаков нарушения гемодинамики малого круга кровообращения.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие больные АБА ($n = 148$) различной степени тяжести, группу контроля составили практически здоровые добровольцы ($n = 40$). От каждого пациента получено информированное согласие.

Критерии включения: персистирующая АБА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения; возраст старше 18 и моложе 60 лет; ранее установленный диагноз БА; подтвержденная данными спирометрии бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $\geq 12\%$ и $ОФВ_{1сек.} > 200$ мл после пробы с 400 мкг салбутамола); возможность правильного использования базисных препаратов; адекватная оценка своего состояния (по мнению исследователя); адекватная визуализация структур и камер сердца при проведении эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования. Критерии исключения: обострение АБА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения; неаллергическая БА; прием системных глюкокортикостероидов; наличие цереброваскулярных заболеваний (острые нарушения мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки); заболевания сердца (за исключением артериальной гипертензии I–II стадии); толщина комплекса интима–медиа $> 0,9$ см; злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; беременность и кормление грудью; сахарный диабет; ХОБЛ.

По степени тяжести АБА пациенты были разделены на 3 группы (табл. 1): 1-я ($n = 40$) — легкого течения, 2-я ($n = 62$) — среднетяжелого течения, 3-я ($n = 46$) — тяжелого течения. Независимо от тяжести течения заболевания, при включении в исследование больные, получавшие базисную терапию, в течение последних 2 мес. находились в стабильном состоянии вне обострения заболевания.

Группу контроля составили практически здоровые респонденты ($n = 40$: 20 ($50,00 \pm 7,91\%$) мужчин; 20 ($50,00 \pm 7,91\%$) женщин); медиана (Me) возраста — 38 (32; 48) лет.

Степень тяжести заболевания, уровень контроля, форма заболевания устанавливались в соответствии с рекомендациями GINA (2007) [18] и GINA (2011) [19].

Для оценки состояния основных показателей сердца применялся метод трансторакальной ЭхоКГ из доступов, рекомендованных *American Society of Echocardiography* [20], на аппарате цифровой компьютерной сонографии *Sequoia-512* (Acuson, США)

с использованием мультисекторных датчиков секторного типа с частотой сканирования 2,5–3,5 МГц. Анализировались средние значения по результатам измерений 3 сердечных циклов. Были рассчитаны следующие показатели: максимальные скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ПЖ, а также их соотношение (Е / А); время изоволюметрического расслабления (ВИР) и изоволюметрического сокращения (ВИС), время выброса ПЖ (ЕТ), время замедления (DT) скорости кровотока в раннюю фазу диастолы.

В исследовании использовался индекс производительности миокарда (ИПМ) ПЖ (индекс *Tei*). Данный индекс впервые был описан С. *Tei* (1995) [21] именно для ПЖ. ИПМ отражает важные периоды деятельности ПЖ (систолическое сокращение, изгнание и диастолическое расслабление):

$$\text{ИПМ} = (\text{ВИС} + \text{ВИР}) / \text{ЕТ}.$$

Определение ОП в плазме крови (нг / мл) проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции по применению фирмы-производителя иммуноферментной тест-системы *Elisa* (*eBioscience*, США).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы *Statistica 6.0*

for Windows. Для оценки значимости статистических различий между группами при отсутствии нормального распределения переменных применялся непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. При наличии статистически подтвержденных различий между группами проводилось попарное сравнение по методу Манна–Уитни. Различия между группами по качественным признакам определялись с использованием критерия χ^2 . Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для оценки связи признаков применялся корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. С помощью ROC-анализа (*Receiver Operating Characteristic*) [22] оценена прогностическая ценность показателей для диагностики ДД ПЖ.

Результаты и обсуждение

Изучено содержание ОП в периферической крови у больных АБА (рис. 1).

В 1-й группе не зарегистрировано значимого увеличения ОП в сравнении с контролем ($p = 0,627$). Во 2-й и 3-й группах наблюдалось повышение уровня ОП в плазме крови в сравнении с показателями у практически здоровых ($p = 0,003$; $p = 0,017$ соответственно).

Таблица 1
Сравнительная характеристика больных АБА
Table 1
Characteristics of patients with atopic bronchial asthma

Характеристика	АБА легкого течения, n = 40	АБА среднетяжелого течения, n = 62	АБА тяжелого течения, n = 46	Значимость различий
Пол, n (%):				
мужчины	24 (60)	21 (34)	7 (15,2)	$p_{1-2} = 0,009$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,029$
женщины	16 (40)	41 (66)	39 (84,8)	$p_{1-2} = 0,009$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,029$
Возраст, годы*	22 (20; 25)	37 (28; 48)	48 (39; 53)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Длительность заболевания, годы*	7 (2; 12)	4 (1; 12)	14 (10; 19)	$p_{1-2} = 0,667$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Индекс массы тела*	22,3 (20,0; 23,0)	24,5 (23,5; 27,1)	31,7 (25,6; 34,1)	$p_{1-2} = 0,167$ $p_{1-3} = 0,013$ $p_{2-3} = 0,023$
Отягощенная наследственность по атопии	10 (25,0)	20 (32,3)	16 (34,8)	$p_{1-2} = 0,432$ $p_{1-3} = 0,325$ $p_{2-3} = 0,783$
Отягощенная наследственность по БА	23 (57,5)	25 (40,3)	26 (57,0)	$p_{1-2} = 0,089$ $p_{1-3} = 0,927$ $p_{2-3} = 0,095$
ОФВ₁, %_{долж.}*	94,4 (86,0; 104,4)	79,6 (73,6; 86,6)	72,1 (70,0; 73,8)	$p_{1-2} = 0,648$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %_{долж.}*	86,6 (76,0; 92,1)	78,9 (68,7; 86,8)	70,5 (69,9; 74,0)	$p_{1-2} = 0,037$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Примечание: * – Me (Q1; Q3); ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; множественное межгрупповое сравнение выполнено методом Краскела–Уоллиса; различия между группами по количественным признакам рассчитаны с использованием критерия Манна–Уитни; различия между группами по качественным признакам рассчитаны с использованием критерия χ^2 .

Notes. * – Me (Q1; Q3); multiple comparisons between groups were made with the Kruskal–Wallis method. Quantitative parameters were compared using Mann–Whitney test, semi-quantitative parameters were compared using χ^2 test.

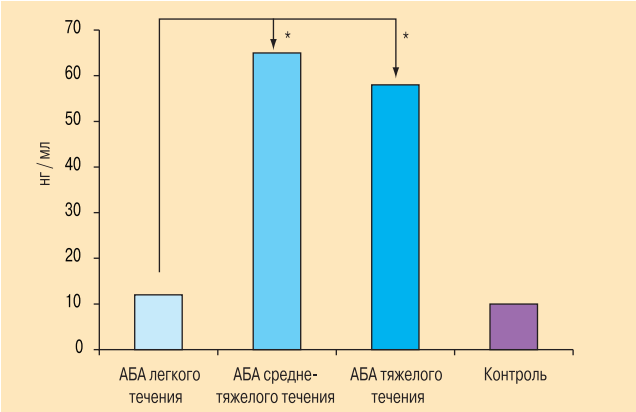


Рис. 1. Уровень ОП в периферической крови у больных АБА различной степени тяжести
Примечание: различия показателей рассчитаны с использованием критерия Манна–Уитни; * – значимость различий групп по сравнению с контролем ($p < 0,05$); → – значимость различий между группами ($p < 0,05$).
Figure 1. Osteopontin blood concentration according to atopic bronchial asthma severity
Notes. Parameters were compared using Mann–Whitney test; * – statistically significant difference between patient groups and controls ($p < 0.05$), statistically significant difference between groups.

Повышение уровня ОП в плазме положительно взаимосвязано с содержанием эозинофилов в периферической крови ($r = 0,64$; $p = 0,032$), чем подтверждается роль ОП в формировании воспаления, возможно, за счет его способности увеличивать хемотаксис эозинофилов и их миграцию в область воспаления.

Показано, что в постнатальный период концентрации ОП в плазме крови достаточно малы и в миокарде его экспрессия не регистрируется, восстано-

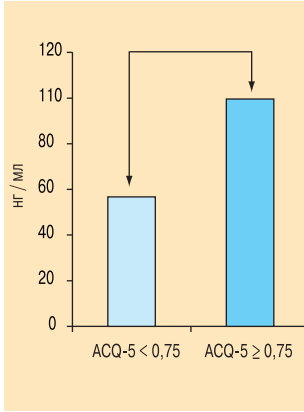


Рис. 2. Уровень ОП в периферической крови больных АБА объединенной группы в зависимости от контроля над основным заболеванием
Примечание: различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна–Уитни; → – значимость различий между исследуемыми группами ($p < 0,05$).
Figure 2. Pooled osteopontin blood concentration in atopic bronchial asthma patients according to asthma control level
Notes. Parameters were compared using Mann–Whitney test ($p < 0.05$), statistically significant difference between groups.

ление его продукции возможно только в ответ на повреждение или митотическую стимуляцию [20].

Наблюдалось увеличение уровня ОП в группе больных АБА (показатель по опроснику *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) $> 0,75$ баллов), что свидетельствует о наличии риска развития обострения основного заболевания (рис. 2).

При анализе транстрикуспидального кровотока (табл. 2) в группах АБА различной степени тяжести показано, что величина показателя скорости Е ПЖ не отличалась от такой в контрольной группе ($p = 0,801$; $p = 0,871$; $p = 314$ соответственно).

В группе легкой АБА показатели А ПЖ и Е / А ПЖ также статистически значимо не превышали значения в группе контроля ($p = 0,815$; $p = 0,353$ соответственно). Только у 2 ($11,8 \pm 7,81$ %) пациентов наблюдалось снижение Е / А ПЖ $< 1,1$. Вместе с тем в 1-й группе отмечено увеличение ВИР ПЖ,

Таблица 2
Параметры транстрикуспидального кровотока и диастолической функции ПЖ у больных АБА различной степени тяжести; Me (Q1; Q3)
Table 2
Transtricuspidal blood flow and the right heart diastolic dysfunction according to atopic bronchial asthma severity; Me (Q1; Q3)

Параметр	АБА легкого течения, n = 17	АБА среднетяжелого течения, n = 30	АБА тяжелого течения, n = 21	Контроль, n = 27	Значимость различий	
Е ПЖ, м / с	0,53 (0,46; 0,65)	0,54 (0,41; 0,70)	0,45 (0,34; 0,60)	0,53 (0,46; 0,70)	$p_{1-2} = 0,603$ $p_{1-3} = 0,191$ $p_{1-4} = 0,801$	$p_{2-3} = 0,136$ $p_{2-4} = 0,871$ $p_{3-4} = 0,314$
А ПЖ, м / с	0,35 (0,33; 0,45)	0,49 (0,43; 0,59)	0,48 (0,41; 0,56)	0,35 (0,31; 0,47)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{1-4} = 0,815$	$p_{2-3} = 0,960$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,003$
Е / А, усл. ед.	1,38 (1,23; 1,53)	1,20 (0,87; 1,40)	0,88 (0,72; 1,23)	1,43 (1,26; 1,71)	$p_{1-2} = 0,045$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{1-4} = 0,353$	$p_{2-3} = 0,032$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ВИР ПЖ, мс	83 (75; 87)	85 (75; 93)	92 (87; 100)	75 (63; 80)	$p_{1-2} = 0,017$ $p_{1-3} = 0,012$ $p_{1-4} = 0,025$	$p_{2-3} = 0,638$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ВИС ПЖ, мс	49 (45; 53)	73 (67; 78)	81 (72; 89)	52 (47; 56)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,428$	$p_{2-3} = 0,047$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
ДТ, мс	140 (118; 156)	153 (139; 172)	185 (153; 213)	146 (122; 165)	$p_{1-2} = 0,123$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{1-4} = 0,605$	$p_{2-3} = 0,009$ $p_{2-4} = 0,127$ $p_{3-4} < 0,001$
ИПМ	0,41 (0,39; 0,46)	0,47 (0,44; 0,54)	0,55 (0,44; 0,64)	0,37 (0,35; 0,42)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,023$	$p_{2-3} = 0,129$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Примечание: множественное межгрупповое сравнение выполнено методом Краскела–Уоллиса; значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна–Уитни.
Notes. Multiple comparisons between groups were made with the Kruskal–Wallis method. Between-group comparison was made using Mann–Whitney test.

Ме которого составила 83 (75; 87) мс vs 75 (63; 80) мс в контрольной группе ($p = 0,025$).

В группе больных АБА среднетяжелого течения Ме А ПЖ составила 0,49 (0,43; 0,59), что было значимо выше показателя в контрольной группе ($p < 0,001$).

Соотношение Е / А ПЖ во 2-й группе оказалось сниженным по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,001$). Кроме того, наблюдалось увеличение ВИР и сокращения ПЖ по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,001$).

У пациентов с тяжелым течением АБА зарегистрированы аналогичные изменения транстрикуспидального кровотока, выявленные во 2-й группе: увеличение А ПЖ ($p = 0,003$), снижение Е / А ($p < 0,001$), увеличение ВИР ПЖ ($p < 0,001$) и ВИС ПЖ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в этой группе отмечено также увеличение времени ДТ по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,001$).

По результатам исследования продемонстрировано снижение диастолической функции ПЖ параллельно тяжести течения заболевания. Так, показатель А ПЖ увеличивался с тяжестью АБА: различия статистически достоверны между 1-й и 2-й ($p < 0,001$), 1-й и 3-й группами ($p = 0,005$). Также регистрировалось снижение Е / А с тяжестью течения АБА, статистически значимые различия отмечены между 1-й и 3-й ($p = 0,045$), 1-й и 2-й ($p = 0,003$), 2-й и 3-й группами ($p = 0,032$).

Показатели ВИР ПЖ и ВИС ПЖ повышались с увеличением тяжести основного заболевания: значимые отличия установлены между 1-й и 2-й ($p = 0,017$; $p < 0,001$), 1-й и 3-й ($p < 0,001$; $p = 0,002$), а также между 2-й и 3-й группами ($p = 0,047$; $p = 0,009$) соответственно.

Не установлено взаимосвязей между возрастом и показателями ДД ПЖ, однако зарегистрированы положительные корреляционные взаимосвязи между давностью заболевания и параметрами ДД ПЖ: в 1-й группе — с увеличением времени ДТ ($r = 0,68$; $p = 0,007$), во 2-й — с увеличением времени А ПЖ ($r = 0,30$; $p = 0,043$), в 3-й — с увеличением времени ДТ ($r = 0,40$; $p = 0,047$).

Кроме этого, был рассчитан ИПМ, характеризующий больше физиологические, чем структурные особенности. ИПМ является параметром оценки глобальной функции, отражающим как систолу, так и диастолу. Увеличение ИПМ отмечается при дисфункции ПЖ.

По рекомендациям Американского общества эхокардиографии, ИПМ ПЖ $> 0,4$ при импульсно-волновой доплер-ЭхоКГ и $> 0,55$ — при тканевой доплерографии является показателем снижения глобальной функции ПЖ [17].

Зарегистрировано увеличение ИПМ с тяжестью БА: так, в 1-й группе ИПМ составил 0,41 (0,39; 0,46), во 2-й — 0,47 (0,44; 0,54), в 3-й группе — 0,55 (0,44; 0,64). Отмечено как значимое различие с контролем во всех группах больных ($p = 0,023$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ соответственно), так и увеличение ИПМ с тяжестью заболевания ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о нарушении глобальной (систолической и диастолической) функции ПЖ уже на ранних стадиях заболевания, при этом клинически это не всегда выражено.

Известно, что ОП экспрессируется в гипертрофированном миокарде и находится преимущественно вокруг миофибробластов соединительной ткани [23]. Кроме того, при стимуляции Th1-лимфоцитов повышается экспрессия ОП, что ассоциируется с внеклеточным накоплением фибриллярного коллагена и манифестацией ДД [24].

Показано, что уровень ОП выше у больных с нарушенной функцией ПЖ. Так, при показателе Е / А ПЖ $< 1,1$ Ме ОП составила 70,6 (61,9; 108,5) нг / мл, тогда как при отсутствии ДД ПЖ уровень ОП составил 11,6 (7,8; 53,4) нг / мл ($p < 0,0001$).

Выявлены отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ОП в плазме крови и значением Е ПЖ в группе легкой АБА ($r = -0,54$; $p = 0,047$), положительная связь между содержанием ОП в крови и ИПМ в группе больных среднетяжелого течения АБА ($r = 0,74$; $p = 0,009$). В группе пациентов с АБА тяжелого течения отмечены взаимосвязи между уровнем ОП в крови и значениями А ПЖ ($r = 0,53$; $p = 0,032$), а также Е / А ($r = -0,74$; $p = 0,001$).

Возможно, ОП является маркером нарушения релаксационной способности миокарда, играющей важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности.

Согласно полученным данным, наибольшими прогностическими свойствами при низкой стандартной ошибке ROC-кривой при ДД ПЖ ($SE_{AREA} < 0,05$) обладают ОП ($ROC_{AREA} = 0,76$) и значение ОФВ₁ ($ROC_{AREA} = 0,74$). Именно эти показатели являются основными прогностическими маркерами ДД ПЖ. При значении ОП $\geq 38,16$ нг / мл (чувствительность — 88,5 %, специфичность — 82,3 %) можно прогнозировать развитие ДД ПЖ. Кроме того, при значении ОФВ₁ $\leq 68,9$ % можно прогнозировать развитие ДД ПЖ (чувствительность — 80,6 %, специфичность — 89,1 %).

Определение ранних субклинических маркеров нарушения глобальной и региональной сократимости и расслабления ПЖ может иметь важное прогностическое значение.

Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- содержание ОП увеличивается с тяжестью течения АБА. При неконтролируемом течении заболевания отмечается тенденция нарастания значения ОП;
- предпосылки к развитию ДД миокарда ПЖ имеются уже при легком течении АБА, что выражается в увеличении ВИР. Наиболее значимые функциональные нарушения выявлены при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, что прояв-

ляется в увеличении А ПЖ, ВИР, ВИС и ДТ, уменьшении Е / А ПЖ в диастолу;

- функциональные изменения правых отделов сердца при АБА различной степени тяжести ассоциированы с активностью системного воспаления, а именно — с уровнем ОП;
- при значении ОП $\geq 38,16$ нг / мл можно прогнозировать развитие ДД ПЖ (чувствительность — 88,5 %, специфичность — 82,3 %). При ОФВ₁ $\leq 68,9$ % можно прогнозировать развитие ДД ПЖ (чувствительность — 80,6 %, специфичность — 89,1 %).

Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы. *Атмосфера*. 2001; 1: 2–7.
2. Holes J.H., O'Halloran R.L., Brodsky E.K. et al. Three-dimensional imaging of ventilation dynamics in asthmatics using multiecho projection acquisition with constrained reconstruction. *Magn. Reson. Med.* 2009; 62 (6): 1543–1556.
3. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–1695.
4. Hazarika S., Van Scott M.R., Lust R.M. Severity of myocardial injury following ischemia-reperfusion is increased in a mouse model of allergic asthma. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292: H572–H579.
5. Yildiz P., Oflaz H., Cine N. et al. Endothelial dysfunction in patients with asthma: the role of polymorphisms of ACE and endothelial NOS genes. *J. Asthma*. 2004; 41: 159–166.
6. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
7. Цеханович В.Н., Морова Н.А., Ярославская Е.И. Влияние хирургической коррекции митральных, митрально-аортальных пороков, дефектов межпредсердной перегородки на течение ремоделирования правого желудочка сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2007; 4: 69–74.
8. Nakamura A., Kasamatsu N., Hashizume I. et al. Effect of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration*. 2000; 67: 502–506.
9. Вахидова Д.М., Мурадов А.М., Вахидов А.В. Изменения центральной гемодинамики и сократительной функции сердца при тяжелом течении бронхиальной астмы. *Военно-медицинский журнал*. 2008; 9: 71–72.
10. De Moissac D., Guer-vich R., Zheng H. et al. Caspase activation and mitochondrial cytochrome C release during hypoxia-mediated apoptosis of adult ventricular myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000; 32: 53–63.
11. Задонченко В.С., Погонченкова И.В., Гринева З.О. и др. Хроническое легочное сердце. *Российский кардиологический журнал*. 2003; 4: 6–11.
12. Большакова Н.И., Терещенко Ю. А., Тимошенко К.В. Состояние правых отделов сердца при поздней бронхиальной астме тяжелого течения. В кн.: Харьков Е.И., ред. *Актуальные проблемы современной клиники: Сборник научно-исследовательских работ*. Красноярск; 2005: 11–15.
13. Лебедев П.А., Даушева А.Х. Клиническое значение дисфункции эндотелия у больных бронхиальной астмой. *Казанский медицинский журнал*. 2008; 4: 408–413.
14. Sodhi C.P., Battle D., Sahai A. Osteopontin mediates hypoxia-induced proliferation of cultured mesangial cells: role of PKC and p38 MAPK. *Kidney Int.* 2000; 58: 691–700.
15. Leen L.L., Filipe C., Billon A. et al. Estrogen-stimulated endothelial repair requires osteopontin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 2131–2136.
16. Cho H.J., Kim H.S. Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009; 11 (3): 206–213.
17. Nau G.J., Liaw L., Chupp G.L. et al. Attenuated host resistance against mycobacterium bovis BCG infection in mice lacking osteopontin. *Infect. Immun.* 1999; 67: 4223–4230.
18. Чучалин А.Г., ред. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: *Атмосфера*; 2007.
19. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2012. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf
20. Henry W.L. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. 1980; 62 (5): 212–234.
21. Tei C. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9: 838–847.
22. Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982; 143 (1): 29–36.
23. Singh K., Sirokman G., Communal C. et al. Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure. *Hypertension*. 1999; 33: 663–670.
24. Yu Q., Vazquez R., Khojini E.V. et al. IL-18 induction of osteopontin mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 297 (1): 76–85.

Поступила 21.04.14

УДК 616.248-06:616.124.3-008-02

References

1. Chuchalin A.G., ed. Current view to pathogenesis of bronchial asthma. *Atmosfera*. 2001; 1: 2–7 (in Russian).
2. Holes J.H., O'Halloran R.L., Brodsky E.K. et al. Three-dimensional imaging of ventilation dynamics in asthmatics using multiecho projection acquisition with constrained reconstruction. *Magn. Reson. Med.* 2009; 62 (6): 1543–1556.
3. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1685–1695.
4. Hazarika S., Van Scott M.R., Lust R.M. Severity of myocardial injury following ischemia-reperfusion is increased in a mouse model of allergic asthma. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292: H572–H579.
5. Yildiz P., Oflaz H., Cine N. et al. Endothelial dysfunction in patients with asthma: the role of polymorphisms of ACE and endothelial NOS genes. *J. Asthma*. 2004; 41: 159–166.
6. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 744–750.
7. Tsekhanovich V.N., Morova N.A., Yaroslavskaya E.I. Effects of surgical treatment of mitral and aortic valve defects and atrial septal defects on the right heart remodeling. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2007; 4: 69–74 (in Russian).
8. Nakamura A., Kasamatsu N., Hashizume I. et al. Effect of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration*. 2000; 67: 502–506.
9. Vakhidova D.M., Muradov A.M., Vakhidov A.V. Change in the central hemodynamics and the heart contractility in

- severe bronchial asthma. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2008; 9: 71–72 (in Russian).
10. De Moissac D., Guer-vich R., Zheng H. et al. Caspase activation and mitochondrial cytochrome C release during hypoxia-mediated apoptosis of adult ventricular myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000; 32: 53–63.
 11. Zadionchenko V.S., Pogonchenkova I.V., Grineva Z.O. et al. Chronic cor pulmonale. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2003; 4: 6–11 (in Russian).
 12. Bol'shakova N.I., Tereshchenko Yu. A., Timoshenko K.V. Right heart pathology in severe late-onset bronchial asthma. In: Khar'kov E.I., ed. *Actual problems of current clinical medicine. Collected scientific papers*. Krasnoyarsk; 2005: 11–15 (in Russian).
 13. Lebedev P.A., Dausheva A.Kh. Clinical significance of endothelial dysfunction in patients with bronchial asthma. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 4: 408–413 (in Russian).
 14. Sodhi C.P., Battle D., Sahai A. Osteopontin mediates hypoxia-induced proliferation of cultured mesangial cells: role of PKC and p38 MAPK. *Kidney Int.* 2000; 58: 691–700.
 15. Leen L.L., Filipe C., Billon A. et al. Estrogen-stimulated endothelial repair requires osteopontin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 2131–2136.
 16. Cho H.J., Kim H.S. Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2009; 11 (3): 206–213.
 17. Nau G.J., Liaw L., Chupp G.L. et al. Attenuated host resistance against mycobacterium bovis BCG infection in mice lacking osteopontin. *Infect. Immun.* 1999; 67: 4223–4230.
 18. Chuchalin A.G., ed. Global strategy of management and prevention of bronchial asthma. Moscow: *Atmosfera*; 2007 (in Russian).
 19. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2012. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf
 20. Henry W.L. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation*. 1980; 62 (5): 212–234.
 21. Tei C. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9: 838–847.
 22. Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982; 143 (1): 29–36.
 23. Singh K., Sirokman G., Communal C. et al. Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure. *Hypertension*. 1999; 33: 663–670.
 24. Yu Q., Vazquez R., Khojeini E.V. et al. IL-18 induction of osteopontin mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009; 297 (1): 76–85.

Received April 21, 2014

UDC 616.248-06:616.124.3-008-02

Информация об авторах

Соловьева Ирина Анатольевна – ассистент, аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Собко Елена Альбертовна – д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Authors information

Solov'eva Irina Anatol'evna, PhD, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine N2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Sobko Elena Al'bertovna, MD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine N2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Kraposhina Angelina Yur'evna, PhD, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine N2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Demko Irina Vladimirovna, MD, Professor, Head of Department of Internal Medicine N2, State Institution "V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

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

М.В.Вершинина¹, Л.М.Гринберг^{2,3}, Г.И.Нечаева¹, А.С.Филатова², А.В.Неретин³, А.А.Хоменья¹, С.Е.Говорова⁴

1 – ГБУЗ ВПО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России: 644043, Омск, ул. Ленина, 12;

2 – ГБУЗ ВПО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

3 – ФГБУ "Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Минздрава России: 620039, Екатеринбург, ул. 22 Партсъезда, 50;

4 – БУЗОО "Городская клиническая больница № 1 им. А.Н.Кабанова": 644000, Омск, ул. Перелета, 7

Primary spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia: clinical and morphological parallels

M.V.Vershinina¹, L.M.Grinberg^{2,3}, G.I.Nechaeva¹, A.S.Filatova², A.V.Neretin³, A.A.Khomenya¹, S.E.Govorova⁴

1 – State Institution "Omsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 12, Lenina str., Omsk, 644043, Russia;

2 – State Institution "Ural State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russia;

3 – Federal Institution "Ural Research Institute of Phthisiopulmonology", Healthcare Ministry of Russia: 50, 22 Parts'ezda str., Ekaterinburg, 620039, Russia;

4 – Budget Institution "A.N.Kabanov City Clinical Hospital N1": 7, Pereleta str., Omsk, 644000, Russia

Резюме

Цель. Уточнение механизмов возникновения первичного спонтанного пневмоторакса (СП) у пациентов с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). **Материалы и методы.** Проведено обследование пациентов ($n = 42$) молодого возраста с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома при ДСТ без эпизодов СП в анамнезе. Данные клиничко-функционального, рентгенологического и молекулярно-генетического обследования сопоставлены с морфологическими находками, полученными при исследовании резектатов легких у пациентов ($n = 165$), которым было проведено оперативное вмешательство по поводу первичного СП. **Результаты.** При клиничко-морфологическом сопоставлении выявлены определенные закономерности, позволившие выделить 2 патологических процесса, лежащих в основе формирования эмфиземы у лиц с ДСТ. **Заключение.** Подтверждена гипотеза о наличии причинно-следственной связи между наследственными нарушениями соединительной ткани и формированием буллезной эмфиземы у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: наследственные нарушения соединительной ткани, буллезная эмфизема, первичный спонтанный пневмоторакс.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-340-349

Summary

The aim. Objective of this study was to define pathologic mechanisms of primary spontaneous pneumothorax in patients with connective tissue dysplasia (CTD). **Methods.** We followed-up 42 young patients with CTD and bullous emphysema in the lung CT without history of primary spontaneous pneumothorax. Results of clinical, functional, radiological and molecular testing were compared with morphological examination of resected lung tissue specimens from 165 patients underwent lung surgery for primary spontaneous pneumothorax. **Results.** Two mechanisms underlying emphysema in CTD patients were defined. **Conclusion.** The results supported a hypothesis of causative relationship between congenital CTD and bullous emphysema in young patients.

Key words: congenital CTD, bullous emphysema, primary spontaneous pneumothorax.

Спонтанный пневмоторакс (СП) представляет собой состояние, характеризующееся скоплением воздуха в плевральной полости вследствие возникновения ее патологического сообщения с воздухоносными путями, не связанного с травмой или медицинским вмешательством [1]. Несмотря на то, что техника оперативного вмешательства при СП с каждым годом совершенствуется, данное состояние остается одним из самых частых поводов для неотложной госпитализации в отделение торакальной хирургии [2]. Особое внимание исследователей привлекает первичный или идиопатический СП, возникающий преимущественно у молодых мужчин, причина которого, как следует из определения, остается неизвестной [3].

Одной из гипотез возникновения первичного СП является предположение о наличии причинно-следственной связи между наследственно обусловленными нарушениями структуры волокон соединительной ткани и формированием субплеврально расположенных воздушных полостей (булл или блебов) [4], которые, по мнению большинства авторов, являются морфологическим субстратом возникновения первичного СП [5]. Одним из доказательств данного предположения является хорошо известный факт вторичного характера СП при некоторых моногенных синдромах, прежде всего синдроме Марфана [6]. Однако с современных позиций наследственные нарушения соединительной ткани имеют преимущественно полигенно-мультифакторный тип наследова-

ния и распространены в популяции гораздо в большей степени, чем моногенные синдромы. На постсоветском пространстве за таким видом наследственных нарушений соединительной ткани прочно закрепился термин "дисплазия соединительной ткани" (ДСТ) [7]. Широко распространена также точка зрения, согласно которой генез первичного СП может быть обусловлен α_1 -антитрипсиновой недостаточностью, однако при обследовании пациентов с первичным СП снижения концентрации α_1 -антитрипсина не выявлено, не обнаружено также и значимых различий между частотой носительства дефицитных аллелей PIZ и PIS у пациентов с первичным СП и контрольной группой [8].

Частота встречаемости первичного СП у пациентов с ДСТ по разным данным составляет 4–5 %, что по аналогии с синдромом Марфана позволило считать СП одним из критериев диагностики ДСТ [9]. По данным собственных исследований, ДСТ была диагностирована у 75 % пациентов с первичным СП, причем у ≈ 50 % из них имелись выраженные, прогностически неблагоприятные признаки поражения отдельных органов и систем [10]. Были выявлены клинически значимые ассоциации между развитием первичного СП и носительством мутантных аллелей генов матриксных металлопротеиназ (ММП) 1-го и 9-го типов [8]. В результате анализа большого объема клинического материала был выделен буллезный вариант бронхолегочного синдрома при ДСТ, характеризующийся бессимптомным носительством субплеврально расположенных булл или блебов у 25 % молодых мужчин с фенотипическими признаками ДСТ [11]. Идентифицированы и некоторые другие особенности макроструктуры легких, составившие, наряду с воздушными полостями, рентгенологическую семиотику бронхолегочного синдрома при ДСТ [12].

В то же время конкретные механизмы формирования воздушных полостей у лиц молодого возраста с ДСТ остаются неясными и требуют уточнения. Решение данной задачи предполагает как морфологическую верификацию эмфизематозных изменений, так и поиск параллелей между различными клинико-функциональными параметрами и характером морфологических изменений легочной ткани у пациентов с ДСТ.

Целью исследования явилось уточнение механизмов возникновения первичного СП у пациентов с ДСТ на основе сопоставления клинических и морфологических данных.

Материалы и методы

Для выполнения поставленных задач анализировались и сопоставлялись результаты обследования 2 независимых групп: 1-я — пациенты с рентгенологически верифицированным буллезным вариантом ДСТ, но без эпизодов первичного СП в анамнезе (клиническая часть исследования); 2-я — подвергшиеся хирургическому вмешательству в связи с эпизодом первичного СП (морфологическая часть исследования).

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ ВПО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России.

Клиническое исследование

Клиническая оценка состояния респираторной системы у пациентов с ДСТ проводилась на базе клиники ГБУЗ ВПО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. В исследование были включены пациенты ($n = 42$) с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома ДСТ, т. е. лица, у которых по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) были выявлены субплеврально расположенные буллы и / или блебы. Критериями исключения являлись острые и хронические заболевания органов дыхания (в т. ч. зарегистрированный ранее эпизод первичного СП), проявления которых, по мнению исследователей, могли повлиять на анализируемые параметры; указания в анамнезе на наличие психических расстройств психотического уровня и патологических зависимостей за исключением табакокурения; наличие абсолютных или относительных противопоказаний к методам исследования; беременность и период лактации.

Диагноз ДСТ устанавливался на основании комплексной оценки фенотипических критериев [13, 14]. Для выявления симптомов хронического бронхита проводилось анкетирование с использованием Международного респираторного опросника для выявления респираторных симптомов (ECSC). Интенсивность одышки оценивалась по шкале слабости MRC (*Medical Research Council Weakness Scale*). Для скрининговой диагностики гипервентиляционного синдрома анализировались данные Наймигенского опросника. Исследование функциональных показателей внешнего дыхания проводилось при помощи диагностического комплекса *MicroLAB* (*Lassamed*, Великобритания), а также анализировались результаты 6-минутного шагового теста (6-МШТ), проводимой по общепринятой методике. Сила дыхательных мышц оценивалась при помощи прибора *MicroRPM* (*Lassamed*, Великобритания). Эходоплерографическое исследование осуществлялось на ультразвуковом сканере *Vivid 3* (*General Electric*, США). МСКТ ОГК проводилась с применением методик высокого разрешения и функциональных проб на аппарате *Aquilion-64* (*Toshiba*, Япония), параметры сканирования: sl 0,5 мм, 120 кВ, 200–300 mAs с обработкой данных на рабочей станции *Vitre*a. Для определения генетического полиморфизма генов ММП-1 (1607insG) и ММП-9 (C-1562T) использовались праймеры и комплект реагентов для амплификации SNP-экспресс, синтезированные НПФ "Литех" (Москва). Для определения клинических значимых ассоциаций изучаемых полиморфных локусов использовались результаты обследования практически здоровых лиц без ДСТ контрольной группы ($n = 196$).

Морфологическое исследование

Морфологическая часть исследования выполнена на базе централизованного патологоанатомического отделения ФГБУ "Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Минздрава России (заведующий — д. м. н., профессор Л.М. Гринберг). Материалом для исследования послужили резецированные части легкого (далее — резектаты) больных ($n = 165$), госпитализированных в хирургическую клинику легочного центра по поводу эпизода первичного СП. При госпитализации всем пациентам была проведена атипичная резекция легкого из торакоскопического мини-доступа с последующей индукцией плевродеза одним из общепринятых методов. В зависимости от количества и выраженности фенотипических признаков ДСТ пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — с ДСТ — 136 (82,4 %); 2-я — без ДСТ — 29 (17,6 %) больных.

Морфологические методы включали макроскопическое и микроскопическое исследование резектатов легких в гистотопографических срезах. В каждом случае забиралось ≥ 10 –15 кусочков, которые фиксировались в 10%-ном нейтральном формалине и заливались в парафин по общепринятой методике. Использовались гистологическая и гистохимическая окраска гематоксилином и эозином, пикрофуксин по Ван Гизону и комбинированная окраска пикрофуксином и фукселином и т. п.

Описание и статистическая обработка полученных результатов проводилась с учетом характера распределения и типа данных. Для описания количественных признаков использовались медиана (Me) и интерквартильный размах (LQ – HQ). Сравнение независимых выборок проводилось с использованием U -критерия Манна–Уитни для 2 выборок и H -критерия Краскелла–Уоллиса для 3 выборок. Для описания и сравнения качественных признаков применялись относительная частота (%) и доверительный интервал (ДИ), критерий χ^2 и угловой критерий Фишера (ϕ). Для корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции рангов Спирмена (R) с определением его достоверности. Бинарный вид переменных: 1 — отсутствие симптома; 2 — наличие симптома. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы p принимался равным 0,05. Анализ данных проводился с использованием пакета программ *Statistica 6.0*.

Результаты обследования пациентов с ДСТ при буллезном варианте бронхолегочного синдрома

Средний возраст пациентов с ДСТ с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома составил 21,8 года. Все пациенты принадлежали к мужскому полу; регулярно курили 29 (69 %), индекс курения (ИК) составил 3,8 пачко-лет.

Кашель по утрам отмечался у 22 обследованных, причем в большинстве случаев кашель продолжался > 3 мес. в году и сопровождался выделением мокроты. При анализе шкалы MRC симптом одышки был выявлен в 28 (65 %) случаях, при этом преобладала

одышка легкой степени, которая отмечалась респондентами при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение. При анализе результатов ответов респондентов на вопросы Наймигенского опросника диагностический порог гипервентиляционного синдрома достигнут в 3 (7 %) случаях.

При исследовании функционального состояния бронхолегочной системы Me как объемных, так и скоростных спирометрических показателей оставались в пределах диапазона нормальных значений. Частота встречаемости формы кривой поток–объем, характерной для ранних стадий обструктивных нарушений, составила 5 (12 %) случаев. Снижение силы инспираторных и экспираторных мышц относительно расчетных должных значений было выявлено в 4 (9 %) и 2 (5 %) случаях соответственно. При выполнении 6-МШТ показатели сатурации кислородом находились в диапазоне нормальных значений. Среднее значение десатурации (ΔSaO_2) не превысило 2 %. Пройденная за 6 мин дистанция была близка к расчетным значениям и составила в среднем 94 %.

При проведении эхокардиографии не выявлено умеренных или выраженных отклонений исследуемых показателей от референсных значений, хотя в ряде случаев показатели находились на верхней границе нормы или попадали в градацию незначительных нарушений. Наблюдалось некоторое увеличение медиан показателей продольного размера правого желудочка и среднего давления в легочной артерии.

При проведении инспираторно-экспираторной МСКТ ОГК у всех пациентов были диагностированы буллы и / или блебы, что являлось критерием включения в данный этап исследования. Воздушные полости во всех случаях имели субплевральную локализацию и визуализировались в области верхушек легких. В 27 (65 %) случаях размеры воздушных полостей не превышали 1 см (блебы), в 15 (35 %) случаях размер полостей был > 1 см (буллы). Участки центриацинарной эмфиземы (ЦАЭ) определялись на инспираторных и экспираторных сканах в виде четко отграниченных, но не имеющих стенок зон повышенной пневматизации, что отличало их от булл и блебов. Данный симптом был диагностирован в 6 (14 %) случаях.

Фиброз перибронхиальной ткани (без формирования бронхоэктазов) был зарегистрирован у 18 (43 %) пациентов. Участки локального фиброза определялись в виде высокоплотных структур неправильной тяжистой формы и были выявлены в 8 (19 %) случаях. Самой частой находкой являлись плевроапикальные спайки, они были выявлены у 26 (62 %) больных; в ≈ 50 % случаев спайки определялись в виде тонких линейных двусторонних структур, однако у ряда пациентов отмечались односторонняя локализация спаек с субплевральными фиброзными наложениями толщиной ≤ 5 мм.

Эффект неравномерной пневматизации легочной ткани в виде субплевральных и лобулярных воздушных ловушек наблюдался у 7 (17 %) пациентов.

Ловушки небольших размеров визуализировались на выдохе преимущественно в нижних отделах легких и были немногочисленными.

При молекулярно-генетическом исследовании для гена ММП-1 (–1607insG) у пациентов с ДСТ было установлено статистически значимое уменьшение частоты как нормального гомозиготного генотипа G / G (12,0 % vs 58,6 % в группе сравнения; $\chi^2 = 101,63$; $p = 0,0005$), так и гетерозиготного генотипа G / GG (52,1 % vs 24,5 %; $\chi^2 = 32,8$; $p = 0,0005$). Частота мутантного гомозиготного генотипа GG / GG была значительно выше в группе пациентов с ДСТ (35,3 % vs 16,9 %; $\chi^2 = 17,59$; $p = 0,0006$). Носительство аллеля GG также достоверно чаще наблюдалось у пациентов с ДСТ (61,9 % vs 29,1 %; $\chi^2 = 90,33$; $p = 0,0005$) и ассоциировалось с более чем 3-кратным увеличением вероятности наличия ДСТ (относительный риск – ОР – 3,9; 95%-ный ДИ – 2,9–5,3).

Различия в частоте аллельных вариантов полиморфного локуса C-1562T гена ММП-9 были установлены как для гомозиготного, так и для гетерози-

готного генотипов. Носительство нормального гомозиготного генотипа C / C преобладало в каждой группе, однако у пациентов с ДСТ значимо чаще регистрировалось носительство мутантного аллеля T в виде гетерозиготы C / T (27,5 vs 8,1; $\chi^2 = 25,11$; $p = 0,0005$). Наличие ДСТ ассоциировалось с носительством гетерозиготного генотипа C / T (ОР – 4,2; 95%-ный ДИ – 2,3–8,0) и аллеля T (ОР – 2,7; 95%-ный ДИ – 1,6–4,5).

Результаты морфологического исследования резектатов легких у пациентов с первичным СП

Средний возраст пациентов (142 (86 %) – представители мужского пола), подвергшихся резекции легких по поводу первичного СП, составил 23,3 года; 110 (66,5 %) из которых – курильщики (средний ИК – 4,3 пачко-лет). Первый эпизод СП был зарегистрирован у 18 (10,9 %) пациентов, рецидив СП со стороны предшествующего эпизода наблюдался у 124 (75,1 %), в 23 (14 %) случаях зарегистрирован рецидив СП с противоположной стороны. У всех лиц

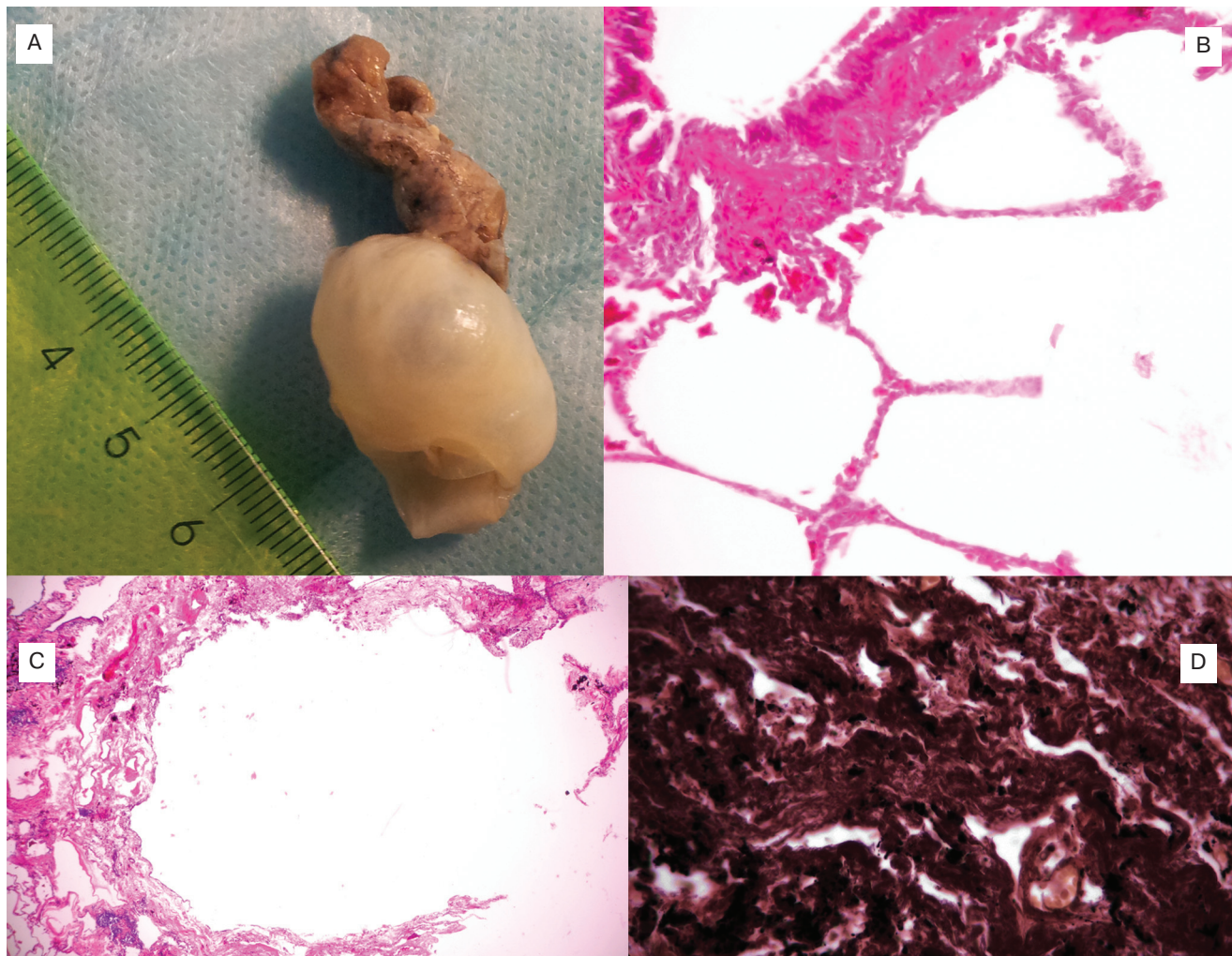


Рис. 1. Морфологические изменения со стороны легких и плевры при СП по материалам резекций легких: А – булла в резецированном фрагменте легкого. Фиксированный макропрепарат; В – панацинарная эмфизема (ПАЭ) и пневмосклероз; $\times 80$; окраска гематоксилином и эозином; С – формирование бронхиолярной полости (бронхиолярной кисты). Клапанный механизм; $\times 100$; окраска гематоксилином и эозином; D – гиперэластоз в зоне ателектатического рубца (субплевральный цирроз); $\times 200$; окраска пикрофуксин-фукселином

Figure 1. Morphological disorders of the lungs and the pleura in patients with spontaneous pneumothorax (according to morphological examination of resected lung specimens): (A), bulla in a resected lung sample (fixed macro samples); (B), panacinar emphysema and sclerosis; hematoxylin and eosin stained slides; magnification $\times 80$; (C), bronchiolar cavity (bronchiolar cyst) formation, valve mechanism, hematoxylin and eosin stained slides, magnification $\times 100$; (D), hyperelastosis in a focus of atelectatic scar (subpleural cyrrhosis); picrofuchsin stained slides; magnification $\times 200$

с рецидивом СП хирургическая помощь при предшествующем эпизоде СП ограничивалась дренированием плевральной полости.

При макроскопическом и микроскопическом исследовании резектатов легких пациентов с первичным СП были выявлены следующие морфологические изменения (рис. 1):

Со стороны легких:

- эмфизема:
 - с воздушными полостями;
 - без воздушных полостей;
- субплевральный лентовидный цирроз;
- легкое курильщика;
- другие морфологические изменения легких:
 - гипопателектаз легочной ткани;
 - фиброателектаз;
 - воспалительные изменения интерстиция;
 - склеротические изменения интерстиция.

Со стороны плевры:

- дефект плевры;
- внутриплевральные спайки;
- реактивный плеврит (пневмоплеврит).

В большинстве случаев наблюдалось как сочетание различных видов морфологических изменений со стороны легких или плевры, так и сочетанное поражение и легких, и плевры.

Эмфизема. При анализе морфологических находок выделялись эмфизема с воздушными полостями (буллезная), к которой были отнесены все случаи выявления булл и / или блевов, и эмфизема без полостей — ЦАЭ и ПАЭ. Поскольку во всех случаях парасептальной (дистальной ацинарной) эмфиземы были выявлены блевбы, данные резектаты были отнесены к группе эмфизем с воздушными полостями. В большинстве случаев наблюдалось сочетание разных видов эмфиземы в 1 резектате.

Распределение видов эмфиземы между группами в сопоставлении с частотой встречаемости воздушных полостей представлено на рис. 2.

В группе пациентов с ДСТ ПАЭ диагностировалась в 2 раза чаще, чем ЦАЭ, в то время как в группе пациентов без ДСТ чаще диагностировались ЦАЭ.

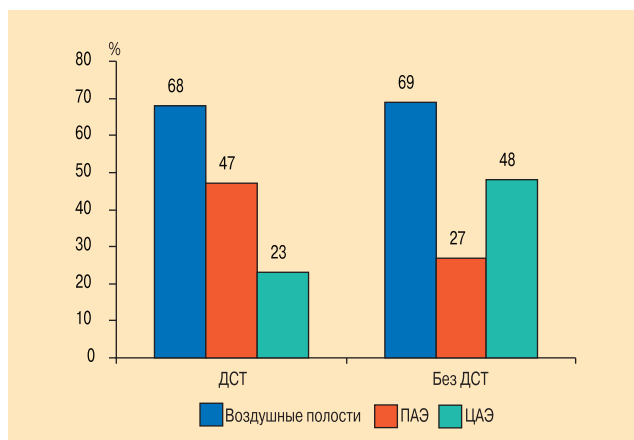


Рис. 2. Частота встречаемости отдельных видов эмфиземы при первичном СП по данным резекций легких

Figure 2. Frequency of certain types of emphysema in patients with primary spontaneous pneumothorax (according to morphological examination of resected lung specimens)

Субплевральный лентовидный цирроз. Данный морфологический феномен был описан в 2008 г. Л.М.Гринбергом и А.С.Филатовой как очаговый фиброателектаз легкого, локализующийся, как правило, в верхушечном сегменте и имеющий лентовидную (полосовидную) форму [5]. По мнению авторов субплевральный лентовидный цирроз морфогенетически связан с неполным расправлением верхушечного сегмента при предшествующем эпизоде СП.

Легкое курильщика. Морфологическим критерием легкого курильщика табака являлось обнаружение альвеолярных макрофагов, нагруженных ингалярованными зернами смолы и имеющих типичную золотисто-коричневую зернистость в цитоплазме (макрофаги курильщика). Данный вид клеток был обнаружен в 102 (62 %) резектатах, в т. ч. у 80 (48,5 %) пациентов группы ДСТ и у 22 (13,5 %) больных без ДСТ. Во всех случаях выявления макрофагов курильщика в резектатах пациентов визуализировались признаки проксимального хронического бронхита и бронхиолита в виде воспалительной инфильтрации и склеротических изменений стенки бронха, ЦАЭ, микроателектазов.

Другие морфологические изменения легких. При изучении морфологической картины в резектатах легких у пациентов с СП, помимо описанных морфологических находок в легочной ткани, констатировалось наличие диффузно-очаговых гипо- и ателектатических, склеротических и воспалительных изменений. При окраске микропрепаратов пикрофуксином и фукселином в ателектатических участках определялся гиперэластоз, обусловленный спадением альвеол и сближением межальвеолярных перегородок. Подобные изменения были диагностированы в 45 % резектатов, частота их встречаемости не имела различий между группами пациентов с ДСТ и без таковой. В немногочисленных случаях выявлялась гипертрофия стенки артерий небольшого калибра без признаков воспаления и тромбоза. Выраженных воспалительных и обструктивных изменений в бронхах (бронхит / бронхиолит) в исследованных случаях не выявлено.

Дефект плевры. При макроскопическом исследовании точечный или линейный дефект висцеральной плевры был диагностирован в 37 (22,5 %) резектатах. Величина дефекта не превышала 2–3 мм, в ряде случаев в зоне дефекта визуализировались очаговые кровоизлияния и признаки воспалительной реакции. Значимых различий между группами пациентов с ДСТ и без ДСТ, а также при сравнении групп пациентов с 1-м эпизодом и рецидивом СП не получено.

Внутриплевральные спайки. Внутриплевральные спайки в виде тонких тяжей между париетальной и висцеральной плеврой определялись в 56 (34 %) резектатах. Микроскопически спайки представляли собой участки грануляционной ткани с выраженным фиброзом и толстостенными сосудами, частично тромбированными.

Реактивный плеврит (пневмоплеврит). Воспалительный, преимущественно фибринозный ограниченный процесс в плевральной полости был выявлен

в 84 (51 %) резектатах у пациентов с первичным СП. При исследовании микропрепаратов выявлялась инфильтрация плевры воспалительными клетками, фибриновые наложения, пролиферация клеток мезотелия и макрофагов с единичными гигантскими многоядерными клетками. В части случаев наблюдалась организация плеврита в виде замещения фибрина грануляционной тканью различной степени зрелости.

Клинико-морфологические сопоставления

При сопоставлении клинических данных и вида морфологических находок в резектатах легких необходимо учитывать, что материал для морфологического исследования был получен в момент неотложного хирургического состояния, что ограничивало информативность клинического обследования пациентов с первичным СП. Вследствие этого прямые сопоставления проводились только для тех параметров, которые не зависели от факта возникновения СП (возраст, пол, наличие ДСТ, интенсивность курения). Для анализа остальных данных, в т. ч. клини-

ко-функциональных, рентгенологических и молекулярно-генетических, изучались корреляционные связи между морфологическими находками и результатами обследования пациентов с ДСТ с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома.

В свою очередь из массива морфологических находок были исключены те, генез которых ассоциировался с текущей острой хирургической ситуацией (ателектаз легочной ткани, воспалительные изменения плевры и интерстиция, дефекты плевры).

Остальные виды морфологических находок были разделены на 2 подгруппы (эмфизематозные и неэмфизематозные), с которыми и сопоставлялись клинические данные. При анализе учитывался вид эмфиземы: с изолированными воздушными полостями – буллезная эмфизема (БЭ), преимущественно ПАЭ и ЦАЭ без полостей и случаи сочетания различных видов эмфиземы в 1 резектате. К неэмфизематозным изменениям легких и плевры были отнесены легкое курильщика табака, субплевральный ленто-видный цирроз и внутривисцеральные спайки.

Таблица 1

Клинико-морфологические сопоставления при различных видах эмфиземы по данным резекций легких

Table 1

Comparison of clinical parameters in different types of emphysema

Показатель	БЭ, n = 47	ПАЭ, n = 19	ЦАЭ, n = 33	БЭ + ЦАЭ, n = 66	p ₁₋₄
Средний возраст, годы	21,3	22,5	26,8	24,3	> 0,05
Мужчины, n (%)	39 (82,9)	15 (78,9)	28 (84,8)	60 (90,9)	> 0,05
Женщины, n (%)	8 (17,1)	4 (21,1)	5 (15,2)	6 (9,1)	> 0,05
Выявлена ДСТ, n (%), в т. ч.:	40 (85,1)	15 (78,9)	28 (84,8)	53 (80,3)	> 0,05
выраженная	28 (59,6)	8 (42,1)	11 (33,3)	33 (50,0)	< 0,05
маловыраженная	12 (25,5)	7 (36,8)	17 (51,5)	20 (30,3)	< 0,05
Регулярное курение, n (%)	30 (63,8)	10 (52,6)	24 (72,7)	46 (69,7)	> 0,05
ИК, Me (LQ-HQ)	2,0 (1,5–2,6)	2,1 (1,4–2,5)	5,9 (4,2–7,8)	3,4 (2,8–6,1)	< 0,05

Таблица 2

Клинико-морфологические сопоставления при различных видах эмфиземы у пациентов с ДСТ по данным корреляционного анализа

Table 2

Correlations between clinical characteristics and different types of emphysema in patients with CTD

Показатель	БЭ, n = 40		ПАЭ, n = 15		ЦАЭ, n = 28		БЭ + ЦАЭ, n = 53	
	R	p	R	p	R	p	R	p
Хронический бронхит (ECSC)	0,33	0,09	0,02	0,15	0,31	0,03	0,46	0,27
Гипервентиляционный синдром	0,51	0,14	0,02	0,08	0,04	0,41	0,22	0,68
Шкала MRC	–0,23	0,33	–0,64	0,64	0,31	0,07	0,58	0,19
Обструктивные нарушения	–0,07	0,17	–0,03	0,37	0,29	0,001	0,37	0,03
Рестриктивные нарушения	–0,34	0,26	0,32	0,16	0,12	0,62	0,02	0,44
Сила дыхательных мышц	0,67	0,13	–0,16	0,32	0,02	0,08	0,31	0,43
6-МШТ	0,05	0,08	0,32	0,28	–0,13	0,19	0,52	0,27
СДЛА	0,30	0,62	–0,26	0,22	–0,43	0,75	0,23	0,33
Данные КТВР ОГК:								
перибронхиальный фиброз	0,53	0,10	0,32	0,65	0,48	0,01	0,44	0,01
плевроапикальные спайки	0,04	0,43	0,35	0,06	0,50	0,14	0,06	0,32
локальный фиброз	0,51	0,07	0,26	0,42	0,04	0,31	0,26	0,52
воздушные ловушки	–0,08	0,9	0,16	0,30	0,27	0,04	0,38	0,08
Аллель GG гена ММП-1	0,69	0,001	0,48	0,04	–0,11	0,34	–0,57	0,44
Аллель T гена ММП-9	0,32	0,03	0,35	0,12	0,08	0,22	–0,21	0,59

Примечание: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

Клинико-морфологические сопоставления при эмфизематозных морфологических изменениях приведены в табл. 1 (прямые сопоставления для пациентов с первичным СП) и табл. 2 (корреляционный анализ по результатам обследования пациентов с буллезным вариантом бронхолегочного синдрома при ДСТ).

Из данных табл. 1 следует, что, несмотря на более молодой возраст пациентов с БЭ и ПАЭ, статистической значимости данные различия не имели. Не выявлено и значимых гендерных различий, во всех группах доля мужчин составляла 80–90 %. Доля регулярных курильщиков не имела статистически значимых различий в сравниваемых подгруппах, однако ИК оказался существенно меньше у пациентов с БЭ и ПАЭ, чем у пациентов с ЦАЭ (p_{1-3} , p_{2-3} (U) < 0,05).

Основные клинико-морфологические сопоставления проводились при корреляционном анализе обобщенных данных обследования пациентов с буллезным вариантом ДСТ и результатов морфологического исследования резектатов легких у пациентов с ДСТ, перенесших первичный СП.

Из данных табл. 2 следует, что для ЦАЭ статистически значимые корреляции были получены в отношении обструктивных вентиляционных нарушений ($R = 0,29$) и легочной гиперинфляции ($R = 0,35$). Для БЭ и ПАЭ корреляций с какими-либо клинико-функциональными показателями не выявлено.

Таким образом, для БЭ и ПАЭ были выявлены слабые положительные корреляции с носительством мутантных аллелей генов ММП-1 и ММП-9, в то время как ЦАЭ ассоциировалась с обструктивными нарушениями, легочной гиперинфляцией, рентге-

Таблица 3
Клинико-морфологические сопоставления в зависимости от вида неэмфизематозных изменений легких и плевры по данным резекции легких

Table 3
Clinical characteristics of patients with different types of non-emphysematous pulmonary disorders (according to morphological examination of resected lung specimens)

Показатель	Субплевральный лентовидный цирроз, $n = 78$	Легкое курильщика, $n = 102$	Внутриплевральные спайки, $n = 56$	p_{1-3} (H)
Средний возраст, годы	22,1	27,1	23,5	> 0,05
Мужчины, n (%)	68 (87,1)	93 (91,2)	48 (85,7)	> 0,05
Женщины, n (%)	10 (12,9)	9 (8,8)	8 (14,3)	> 0,05
Выявлена ДСТ, n (%), в т. ч.:	72 (92,3)	80 (78,4)	49 (87,5)	< 0,05
выраженная	43 (55,1)	32 (31,4)	34 (60,7)	< 0,05
маловыраженная	29 (37,2)	48 (68,6)	15 (26,8)	< 0,05
Регулярное курение, n (%)	50 (64,1)	102 (100 %)	38 (67,8)	< 0,05
ИК, Me (LQ–HQ)	2,3 (1,6–3,5)	4,9 (2,8–7,0)	2,7 (1,9–5,0)	< 0,05

Таблица 4
Клинико-морфологические сопоставления при неэмфизематозных изменениях легких и плевры у пациентов с ДСТ по данным корреляционного анализа

Table 4
Correlations between clinical characteristics and different types of non-emphysematous pulmonary disorders

Результаты обследования	Субплевральный лентовидный цирроз, $n = 72$		Легкое курильщика, $n = 80$		Внутриплевральные спайки, $n = 49$	
	R	p	R	p	R	p
Хронический бронхит (ECSC)	0,69	0,32	0,45	0,005	0,16	0,23
Гипервентиляционный синдром	0,68	0,78	0,94	0,26	0,35	0,66
Шкала MRC	0,46	0,33	–0,98	0,99	0,55	0,21
Обструктивные нарушения	–0,60	0,19	0,13	0,11	–0,88	0,37
Рестриктивные нарушения	–0,04	0,34	0,88	0,64	0,65	0,25
Сила дыхательных мышц	0,18	0,88	0,06	0,13	0,88	0,69
6-МШТ	0,66	0,46	0,95	0,76	0,36	0,32
СДЛА	0,31	0,35	0,11	0,63	0,16	0,29
Данные КТВР ОГК:						
воздушные полости	0,03	0,75	0,55	0,64	0,84	0,24
эмфизема без полостей	0,08	0,32	0,62	0,41	0,38	0,95
перибронхиальный фиброз	0,84	0,36	0,29	0,27	0,45	0,34
локальный фиброз	0,29	0,04	–0,95	0,71	–0,16	0,36
воздушные ловушки	0,25	0,49	0,63	0,06	0,34	0,48
Аллель GG гена ММП-1	0,32	0,16	0,73	0,62	0,92	0,24
Аллель T гена ММП-9	0,15	0,10	0,56	0,68	–0,35	0,21

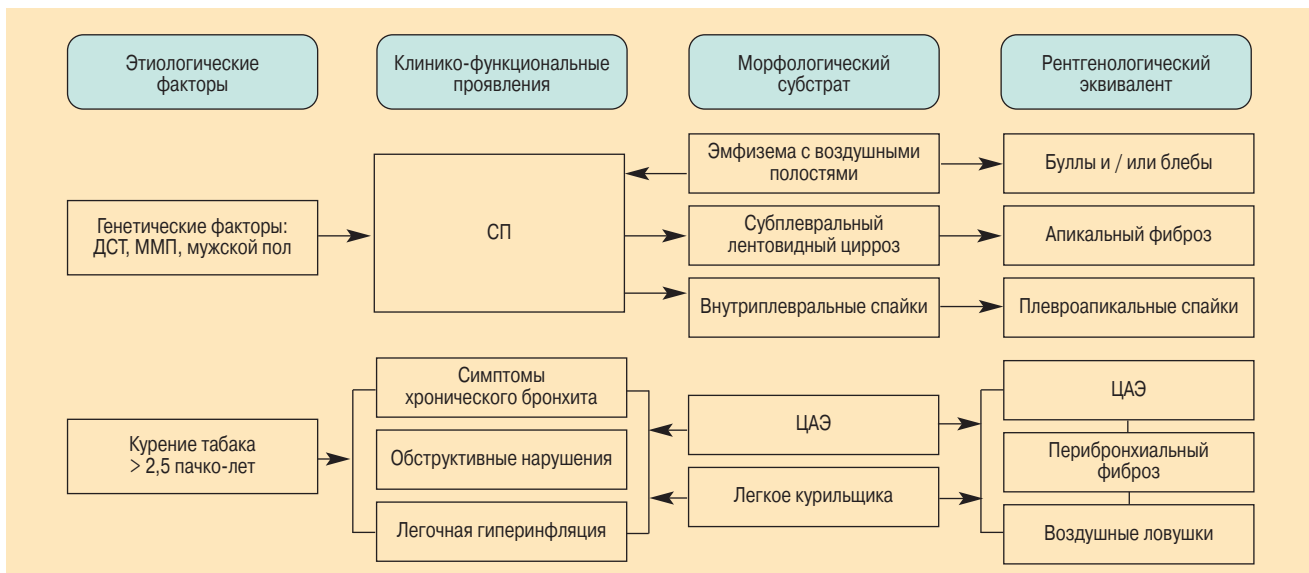


Рис. 3. Клинико-морфологические сопоставления у пациентов с ДСТ по данным резекций легких
Figure 3. Clinical and morphological comparison in CTD patients (according to morphological examination of resected lung specimens)

нологическими признаками перибронхиального фиброза и воздушных ловушек.

Сопоставления неэмфизематозных морфологических находок с анамнестическими данными пациентов, перенесших пневмоторакс, представлены в табл. 3.

При анализе данных не выявлено значимых возрастных и гендерных различий между подгруппами с разными видами неэмфизематозных изменений, однако имелись существенные различия в частоте выявления ДСТ и анамнезе курения. При попарном сравнении легкое курильщика реже ассоциировалось с ДСТ, чем субплевральный лентовидный цирроз ($p_{1-2}(\phi) < 0,005$), при этом в отличие от 2 других подгрупп, у пациентов преобладали маловыраженные формы ДСТ ($p_{1-2}, p_{2-3}(\phi) < 0,001$). При анализе доли регулярных курильщиков легкое курильщика закономерно ассоциировалось с курением (100 %), что было значимо больше, чем при других морфологических находках ($p_{1-2}, p_{2-3}(\phi) < 0,001$).

Результаты корреляционного анализа между данными обследования пациентов с буллезным вариантом ДСТ и результатами морфологического исследования приведены в табл. 4.

При корреляционном анализе для неэмфизематозных изменений выявлены всего 2 значимые взаимосвязи: слабая положительная связь между локальным фиброзом и субплевральным лентовидным циррозом ($R = 0,29$) и положительная связь средней силы между симптомами хронического бронхита и легким курильщика табака ($R = 0,45$).

Обобщенные результаты клинико-морфологических сопоставлений приведены на рис. 3.

Результаты и обсуждение

Методом статистического анализа выделены 2 патологических процесса, отличающихся по этиопатогенезу, клинико-функциональным и рентгенологическим проявлениям и имеющих разный прогноз.

Первый патологический процесс заключается в формировании субплеврально расположенных воздушных полостей (булл и / или блебов) на фоне неизменной легочной ткани или в сочетании с участками ПАЭ. В большинстве случаев наличие воздушных полостей не ассоциировалось с какой-либо клинической симптоматикой или функциональными изменениями. Буллезная эмфизема диагностировалась либо при проведении высокоразрешающих рентгенологических методов, либо при возникновении патологического сообщения между плевральной полостью и воздухоносными путями с развитием СП. С высокой долей вероятности можно утверждать, что ведущую роль в возникновении воздушных полостей играют генетические факторы, в т. ч. ответственные за возникновение нарушений структуры волокон соединительной ткани.

Этиопатогенез первичного СП выглядит следующим образом: генетический дефект или совокупность дефектов определяется формированием морфологического субстрата — воздушных полостей, в основе формирования которых лежит деструкция межальвеолярных перегородок, в ряде случаев сочетающаяся с повреждением стенок терминальных бронхиол и приводящая к формированию локальной ПАЭ, а затем буллезной эмфиземы. Наличие полостей не проявляется клинически до момента развития СП, однако полости могут быть визуализированы при проведении компьютерной томографии. Данный вид эмфиземы не имеет прямых корреляций с интенсивностью курения и не может рассматриваться в рамках хронической обструктивной болезни легких в связи с отсутствием специфических изменений спирометрических показателей.

Второй патологический процесс, выделенный на основании анализа клинико-морфологических сопоставлений, заключается в формировании ЦАЭ, основным этиологическим фактором которой является курение. Доля курильщиков с ИК > 2,5 пачко-лет в группе пациентов с ЦАЭ была существенно

больше, чем в группе с буллами на фоне неизменной легочной ткани. В то же время зависимость от генетических факторов, хотя и присутствовала, но не была столь значимой. Доказательством роли курения в генезе ЦАЭ являлась и частота ее сочетания (85 %) с другим типичным морфологическим проявлением курения табака — легким курящего человека.

Наличие ЦАЭ коррелировало с продуктивным кашлем и обструктивными вентиляционными нарушениями, т. е. клинико-функциональными проявлениями хронического обструктивного бронхита. Рентгенологическими эквивалентами обструктивного бронхита являлись перибронхиальный фиброз, зоны эмфиземы и воздушные ловушки, визуализированные при проведении функциональной МСКТ ОГК. Сочетание бронхита и эмфиземы на почве курения типично для хронической обструктивной болезни легких, однако ни у одного пациента не было зарегистрировано значимого для постановки диагноза изменения спирометрических параметров $ОФВ_1$ и $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$. Тем не менее формирование данной патологии при проспективном наблюдении представляется весьма вероятным.

При морфологическом исследовании у большинства обследованных отмечены признаки обоих патологических процессов, что создавало определенные трудности при анализе данных. Коморбидность процессов объясняется прежде всего спецификой набора материала. Как уже неоднократно подчеркивалось, любой исследуемый резектат изначально предполагал наличие воздушных полостей, т. к. был получен по поводу эпизода пневмоторакса. Однако у > 80 % обследованных одновременно присутствовали оба этиологических фактора: у них отмечались признаки ДСТ и они являлись регулярными курильщиками. При статистическом анализе определены особенности пациентов в зависимости от выраженности каждого фактора по отдельности, но в реальной практике они, разумеется, сочетались и взаимодействовали между собой, формируя разнообразные порочные круги.

Заключение

Несмотря на сложность взаимодействия генетических и средовых факторов, без понимания биологии развития заболевания невозможно создание рациональных подходов к профилактике и лечению пациентов с ДСТ.

Литература

1. Авдеев С.Н. Пневмоторакс. *Consillium Medicum*. 2005; 7 (10): 874–882.
2. Высоцкий А.Г. Буллезная эмфизема легких. Донецк: *Східний видавничий дім*; 2007.
3. Филатова А.С., Гринберг Л.М. Спонтанный пневмоторакс — этиопатогенез, патоморфология (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2008; 13 (58): 82–89.
4. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М. и др. Дисплазия соединительной ткани в генезе буллезной

эмфиземы: останется ли "первичным" первичный спонтанный пневмоторакс? *Лечащий врач*. 2012; 9: 14–18.

5. Филатова А.С., Гринберг Л.М. Эмфизема и воздушные кисты легких. *Пульмонология*. 2008; 5: 80–86.
6. Rigante D., Segni G., Bush A. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bullous dysplasia. *Respiration*. 2001; 68 (6): 621–624.
7. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб: *Элби-СПб*; 2009.
8. Вершинина М.В., Говорова С.Е., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: молекулярно-генетические исследования. *Пульмонология*. 2012; 2: 34–39.
9. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М.; 2012.
10. Вершинина М.В., Гринберг Л.М., Нечаева Г.И. и др. Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: фенотипические особенности пациентов. *Пульмонология*. 2011; 6: 43–48.
11. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Гринберг Л.М. и др. Клинические варианты бронхолегочного синдрома при дисплазии соединительной ткани. *Пульмонология*. 2013; 6: 21–27.
12. Вершинина М.В., Скрипкин Д.А., Нечаева Г.И. и др. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике патологии легких при дисплазии соединительной ткани. *Пульмонология*. 2013; 2: 46–51.
13. Викторова И.А., Нечаева Г.И., Конев В.П. и др. Клинико-прогностические критерии дисплазии соединительной ткани. *Российские медицинские вести*. 2009; XIV (1): 76–86.
14. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск; 1994.

Поступила 18.05.15

УДК 616.25-003.219-06:616.018.2-007-23

References

1. Avdeev S.N. Pneumothorax. *Consillium Medicum*. 2005; 7 (10): 874–882 (in Russian).
2. Vysotskiy A.G. Bullous lung emphysema. Donetsk: *Skhidniy vidavnicchiy dim*. 2007 (in Russian).
3. Filatova A.S., Grinberg L.M. Spontaneous pneumothorax: etiology, pathogenesis, histopathology (review). *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 13 (58): 82–89 (in Russian).
4. Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Grinberg L.M. et al. Connective tissue dysplasia and pathogenesis of bullous emphysema: is primary spontaneous pneumothorax really primary? *Lechashchiy vrach*. 2012; 9: 14–18 (in Russian).
5. Filatova A.S., Grinberg L.M. Emphysema and air-filled lung cysts. *Pul'monologiya*. 2008; 5: 80–86 (in Russian).
6. Rigante D., Segni G., Bush A. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bullous dysplasia. *Respiration*. 2001; 68 (6): 621–624.
7. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia Practical handbook. Saint-Petersburg: *Elbi-SPb*; 2009 (in Russian).
8. Vershinina M.V., Govorova S.E., Nechaeva G.I., Grinberg L.M. Spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia: molecular findings. *Pul'monologiya*. 2012; 2: 34–39 (in Russian).
9. Inherited connective tissue disorders. Russian guidelines. Moscow; 2012 (in Russian).

10. Vershinina M.V., Grinberg L.M., Nechaeva G.I. et al. Spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia: phenotypic characteristics of the patients. *Pul'monologiya*. 2011; 6: 43–48 (in Russian).
11. Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Grinberg L.M. et al. Clinical patterns of bronchopulmonary syndrome associated with connective tissue dysplasia. *Pul'monologiya*. 2013; 6: 21–27 (in Russian).
12. Vershinina M.V., Skripkin D.A., Nechaeva G.I. et al. High-resolution computed tomography in diagnosis of pulmonary disease in patients with connective tissue dysplasia. *Pul'monologiya*. 2013; 2: 46–51 (in Russian).
13. Viktorova I.A., Nechaeva G.I., Konev V.P. et al. Clinical and prognostic criteria in connective tissue dysplasia. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2009; XIV (1): 76–86 (in Russian).
14. Yakovlev V.M., Nechaeva G.I. Cardio-respiratory syndromes associated with connective tissue dysplasia. Omsk; 1994 (in Russian).

Received May 18, 2015

UDC 616.25-003.219-06:616.018.2-007-23

Информация об авторах

Вершинина Мария Вячеславовна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ГБОУ ВПО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел. / факс (3812) 23-67-00; e-mail: Mver@yandex.ru

Гринберг Лев Моисеевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел. / факс (343) 371-34-90; e-mail: lev_grin@mail.ru

Нечаева Галина Ивановна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ГБОУ ВПО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел. / факс (3812) 23-67-00; e-mail: CTD2009@yandex.ru

Филатова Алена Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел. / факс (343) 371-34-90; e-mail: lev_grin@mail.ru

Неретин Антон Викторович – к. м. н., старший научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России; тел. / факс (343) 333-44-63; e-mail: lev_grin@mail.ru

Хоменя Анна Алексеевна – к. м. н., врач-пульмонолог, преподаватель ЦМК "Терапия" Колледжа ГБОУ ВПО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел. / факс (3812) 23-67-00; e-mail: annmary2005@yandex.ru

Говорова Светлана Евгеньевна – к. м. н., врач-терапевт БУЗОО "Городская клиническая больница № 1 им. А.Н.Кабанова"; тел.: (3812) 23-67-00; e-mail: CTD2009@yandex.ru

Authors information

Vershinina Mariya Vyacheslavovna, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine and Family Medicine, State Institution "Omsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (3812) 23-67-00; e-mail: Mver@yandex.ru

Grinberg Lev Moiseevich, MD, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy, State Institution "Ural State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (343) 371-34-90; e-mail: lev_grin@mail.ru

Nechaeva Galina Ivanovna, MD, Professor, Head of Department of Internal Medicine and Family Medicine, State Institution "Omsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (3812) 23-67-00; e-mail: CTD2009@yandex.ru

Filatova Alena Sergeevna, PhD, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, State Institution "Ural State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (343) 371-34-90; e-mail: lev_grin@mail.ru

Neretin Anton Viktorovich, PhD, Senior Researcher, Federal Institution "Ural Research Institute of Phthisiopulmonology", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (343) 333-44-63; e-mail: lev_grin@mail.ru

Khomenya Anna Alekseevna, PhD, Teacher at Central Medical Commission on Therapy, College at the State Institution "Omsk State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; pulmonologist; tel. / fax: (3812) 23-67-00; e-mail: annmary2005@yandex.ru

Govorova Svetlana Evgen'evna, PhD, therapist at the Budget Institution "A.N.Kabanov City Clinical Hospital N1"; tel.: (3812) 23-67-00; e-mail: CTD2009@yandex.ru

Патологическая репарация в зонах ниш стволовых клеток респираторных отделов легкого при идиопатическом легочном фиброзе

С.А.Демура¹, Е.А.Коган^{1,2}, В.С.Пауков¹

1 – ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

2 – ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова" Минздрава России: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4

Pathologic reparation of the stem cell niche zones of respiratory acini in idiopathic pulmonary fibrosis

S.A.Demura¹, E.A.Kogan^{1,2}, V.S.Paukov¹

1 – State Institution "I.M.Sechenov First Moscow State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 8, build 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia;

2 – Federal Institution "Academician V.I. Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology", Healthcare Ministry of Russia: 4, Akademika Oparina str., Moscow, 117997, Russia

Резюме

Изучены морфологические и молекулярно-биологические особенности повреждения и репарации зон ниш стволовых клеток (НСК) респираторных отделов легких и значения возникших в них изменений в патогенезе идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) или обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Работа выполнена на материале открытых трансторакальных ($n = 71$) и трансбронхиальных ($n = 47$) биопсий легких у пациентов ($n = 118$) с диагностированным бронхиолоальвеолярным раком легкого ($n = 13$), развившимся на фоне ИЛФ. Серийные парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону; при помощи иммуногистохимических реакций выявлялись антитела к матриксным металлопротеиназам (ММП)-1, -2, -7, ингибитору ММП (TIMP-4), маркеру пролиферации PCNA, тромбоцитарноподобному фактору роста (PDGF), эпидермальному фактору роста, фактору роста фибробластов типа *basic*, маркерам клеточного происхождения клеток, участвующих в репарации, — десмину, виментину, гладкомышечному актину (*LabVision*, 1 : 100), *Apo-Cas* (*Novocastra*, 1 : 100), трансдермальному фактору роста- β , фактору некроза опухоли- α , цитокератину (ЦК)-7, -18, маркерам неоангиогенеза CD-34, маркерам стволовых клеток Oct-4 и CD-117 (*Dako*, 1 : 50), CD-68, (*Dako*, 1 : 100), ЦК-5 (*Biogenesis*, 1 : 200), ЦК-6, -19 (*Uni-Heidelberg*, 1 : 100). В качестве вторичных антител применялись биотинилированные антитела к иммуноглобулинам мыши и кролика (*Dako* LSAB + KIT, *Peroxidase*). Все полученные количественные и полуквантитетные данные обработаны методом вариационной статистики. Показано, что в патогенезе и морфогенезе ИЛФ / ОИП важнейшую роль играет вовлеченность в процесс зон НСК легочной ткани, что приводит к последующей неполноценной репарации. Вероятно, что в основе неполноценной репарации при ОИП лежит нарушение процессов мезенхимально-эпителиальной (МЭТ) / эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), о чем свидетельствует появление в зонах НСК клеток с миофибробластическим фенотипом, одновременно экспрессирующих маркеры мезенхимальной и эпителиальной дифференцировки, а также маркеры стволовых клеток. Вероятно, что клетки с миофибробластическим фенотипом, "латающие" разрушенные базальные мембраны и сохраняющиеся в зонах НСК, можно рассматривать в качестве маркерных, появление которых свидетельствует о патологической репарации легочной ткани в результате срыва программы МЭТ. При срыве программы МЭТ / ЭМТ в случае ОИП в последующем не только формируется "сотовое" легкое, но и развивается рак.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, обычная интерстициальная пневмония, бронхиально-альвеолярная переходноклеточная зона, мезенхимально-эпителиальная трансформация, пролиферация, склероз, рак легкого.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-350-356

Summary

The aim. Investigating morphological and molecular characteristics of injury and reparation of the stem cell niche (SCN) zones in the respiratory acini and determining a role of these changes for the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) / usual interstitial pneumonia (UIP). **Methods.** Surgical transthoracic ($n = 71$) and transbronchial ($n = 47$) lung biopsy specimen from 118 patients were investigated. Bronchiolar carcinoma occurring against the background of ILF was diagnosed in 13 cases. Serial paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin and Van Gieson picrofuchsin; immunohistochemical reactions were used to detect MMP-1, -2, -7, TIMP-4, PCNA, PDGF, EGF, FGF-b, desmin (Dsm), vimentin (Vimentin), SMA (LabVision, 1 : 100), Apo-Cas (Novocastra, 1 : 100), TGF- β , TNF- α , CD-34, CK-7, -18, Oct-4 and CD-117 (*Dako*, 1 : 50), CD68, (*Dako*, 1 : 100), CK-5 (*Biogenesis*, 1 : 200), CK-6, -19 (*Uni-Heidelberg*, 1 : 100). Biotinylated antibodies against mouse and rabbit immunoglobulins (*Dako* LSAB + KIT, *Peroxidase*) were used as secondary antibodies. All quantitative and semi-quantitative data were analyzed with variational statistics. **Results.** Involvement of NSC zones of the lung tissue plays the key role in pathogenesis and morphogenesis of IPF/UIP. This leads to deficient reparation. Disorders of mesenchymal-epithelial transformation/epithelial-mesenchymal transformation (MET/EMT) are likely to be a basis for insufficient reparation in UIP. This is supported by appearance of cells with myofibroblast phenotype expressing both markers of mesenchymal and epithelial differentiation and stem cell markers in the SCN zones. **Conclusion.** Cells with myofibroblast phenotype could be considered as markers of pathologic reparation following MET program failure. Subsequently, MET program failure in UIP could lead to the development of "honey-comb" disorders in the lungs and also to lung carcinoma development.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, usual interstitial pneumonia, stem cell niche zones, mesenchymal-epithelial transformation, proliferation, fibrosis, lung carcinoma.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), морфология которого сходна с обычной интерстициальной пневмонией (ОИП), относится к идиопатическим интерстициальным пневмониям (ИИП), характеризующимся преобладанием двустороннего диффузного хронического поражения легочного интерстиция респираторных отделов легких [1, 2]. ИЛФ / ОИП является наиболее частой формой ИИП и по данным ряда авторов составляет от 47 до 62 % всех случаев ИИП [3, 4]. ИЛФ отличается от других ИИП быстро прогрессирующим течением, развитием "сотового" легкого, резистентностью к проводимой терапии и очень плохим прогнозом. Пятилетняя выживаемость при ИЛФ / ОИП не превышает 40 % [5–8]. Кроме того, в 12–14 % случаев ИЛФ развивается рак легкого с преобладанием бронхиолоальвеолярного рака (31 %), который в общей группе различных типов рака легкого занимает всего 3 % [1, 9].

Несмотря на достаточно большое число работ по изучению ОИП, в литературе отсутствуют единое мнение относительно процессов патогенеза и морфогенеза данного заболевания, а также понимание механизмов такого быстрого бесконтрольного прогрессирования фиброза легкого с развитием "сотового" легкого и в ряде случаев — рака легкого.

Одновременно существуют воспалительная и репаративная теории патогенеза ОИП. Следуя воспалительной теории, ОИП является результатом иммунного воспаления. По результатам исследования показано, что ОИП — это результат патологической репарации стромы и эпителия в участках повреждения терминальных респираторных отделов легкого [10]. Однако остается нерешенным вопрос: почему в терминальных участках респираторного ацинуса развивается патологическая репарация стромы и эпителия?

Согласно современным представлениям, в репарации легочной ткани участвуют стволовые клетки (СК) тканевого и костномозгового происхождения, прежде всего мезенхимальные стромальные костномозговые клетки, располагающиеся в нишах стволовых клеток (НСК). [11, 12]. НСК обеспечивают СК физиологические условия существования в активном и dormantном состояниях и участие в репарации. Фактически НСК представлены экстрацеллюлярным матриксом с базальными мембранами [12]. В респираторных отделах легких выделяются несколько зон НСК, где можно обнаружить прогениторные клетки и истинно СК. К ним относится бронхиальная зона, где обнаруживаются клетки Клара, бронхиально-альвеолярная переходноклеточная зона (БАПЗ), где расположены клетки Клара и интерстициальные клетки, зона стыка альвеол, в которой расположены пневмоциты II порядка, и межальвеолярные капилляры [12].

В исследовании [13] описано повреждение НСК при ОИП. Молекулярные и морфологические особенности репарации зон НСК при ОИП не изучены. Вопрос о вовлеченности зон НСК в процесс патологической репарации, приводящей к прогрессирующему

фиброзу и аденоматозу при ОИП, остается открытым. Возможно, что именно этими данными можно было бы объяснить такие стремительные процессы фиброобразования при ОИП, приводящие к ремоделированию легочной ткани, не совместимому с жизнью человека.

Целью данного исследования явилось изучение морфологических и молекулярно-биологических особенностей процессов повреждения и репарации легочной ткани зон НСК респираторных отделов легких при ИЛФ и определение значения возникших в них изменений в патогенезе данного заболевания.

Материалы и методы

У пациентов, страдающих ОИП ($n = 118$), получавших лечение в клиниках ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М.Сеченова" Минздрава России, проведен ретроспективный клинико-морфологический анализ открытых трансторакальных ($n = 71$) и трансбронхиальных ($n = 47$) биопсий легких. В качестве контроля исследованы открытые биопсии легких у пациентов ($n = 10$) с неподтвержденным диагнозом саркоидоза легких.

Серийные парафиновые срезы окрашивались гематоксилином, эозином и пикрофуксином по Ван Гизону и использовались для проведения иммуногистохимического (ИГХ) выявления антигенов иммунопероксидазным методом с двойными антителами по общепринятой методике.

В качестве первичных антител использовались моноклональные антитела к матриксным металлопротеиназам (ММР)-1, -2, -7, ингибитору матриксных металлопротеиназ (TIMP-4), маркеру пролиферации (PCNA), тромбоцитоподобному фактору роста (PDGF), эпидермальному фактору роста (EGF), фактору роста фибробластов типа *basic* (FGF-b), маркерам клеточного происхождения клеток, участвующих в репарации — десмину (Dsm), виментину (Vim), гладкомышечному актину (SMA) (*LabVision*, концентрация 1 : 100), *Apo-Cas* (*Novocastra*, концентрация 1 : 100), фактору некроза опухоли- α (TNF- α), трансформирующему фактору роста- β (TGF- β), маркеру неоангиогенеза CD-34, цитокератину (ЦК) -7, -18, маркерам СК Oct-4 и CD-117 (*Dako*, концентрация 1 : 50), CD-68, эпителиальному мембранному антигену (EMA) (*Dako*, концентрация 1 : 100), цитокератину (ЦК) -5 (*Biogenesis*, концентрация 1 : 200), ЦК-6, -19 (*Uni-Heidelberg*, концентрация 1 : 100). В качестве вторичных антител применялись биотинилированные антитела к иммуноглобулинам мыши и кролика (*Dako* LSAB + KIT, *Peroxidase*). Рабочая концентрация составила 1 : 200. Ядра окрашивались гематоксилином. Проводились позитивные и негативные контрольные реакции. Результаты ИГХ-реакций оценивались в процентах клеток с позитивными реакциями, а также с применением полуколичественного метода в баллах. Уровень ангиогенеза рассчитывался по количеству микрососудов с CD-34 положительным эндотелием в 10 полях зрения при 400-кратном увеличении.

По морфологической картине и экспрессии ИГХ-маркеров изучались процессы повреждения, репарации, склероза и дисрегенераторные изменения. Повреждение респираторных отделов легкого изучалось по активности апоптоза, некроза, агрессивности альвеолярных макрофагов и выраженности воспалительного ответа, что подтверждалось данными ИГХ-реакций (MMP-1, -2, -7; *Apo-Cas*; TNF- α ; TGF- α). При этом учитывались локализация и выраженность этих процессов в зонах НСК. Процессы репарации и склероза респираторных отделов оценивались по локализации процесса, типу хронического воспаления, гистологической и ИГХ-активности воспалительного процесса и репарации по экспрессии следующих маркеров: маркера пролиферации PCNA, факторов роста (PDGF, EGF, FGF-b, EMA), маркеров клеточного происхождения клеток, участвующих в репарации — SMA, Dsm, Vim и ЦК, маркеров СК Oct-4 и CD-117, CD-34, СК-19. Дифференцировались тип склероза по морфологической картине (карнификация, септальный, "отовое" легкое, диффузный интерстициальный). Активность ангиогенеза и фиброза определялась с помощью маркеров CD-34, PDGF, EGF, FGF-b, MMP-2, TIMP-4, PCNA.

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц *Microsoft Excel* и пакета прикладных программ *Statistica for Windows 7.0 (StatSoft Inc., США)*. Все полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обрабатывались методом вариационной статистики. Все количественные показатели были проверены на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95%-ный доверительный интервал, для качественных данных — частота (%). Данные приведены в виде $M \pm m$. Для сравнения числовых данных (после проверки количественных данных на нормальное распределение) использовался t -критерий Стьюдента для 2 независимых выборок. Для сравнения непараметрических данных применялся критерий Манна—Уитни (для 2 групп) для несвязанных совокупностей. Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t .

Результаты и обсуждение

Морфологическая характеристика ОИП

При ОИП отмечалось наличие мозаичности поражений, представленных сочетанием интерстициального воспаления с грубыми склеротическими изменениями, миофибробластическими фокусами и участками непораженной ткани. Патологические изменения респираторных отделов легких часто ло-

кализировались в зонах НСК: в БАПЗ и зоне стыка альвеол, проявляясь в отсутствии эпителиальной выстилки с разрушением базальной мембраны. В ткани легкого обнаруживался выраженный воспалительный инфильтрат с большим содержанием альвеолярных и интерстициальных макрофагов (экспрессирующих CD-68) с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов и лимфоцитов с образованными в легочной ткани лимфоидными фолликулами. В просвете альвеол определялись полиморфно-ядерные лейкоциты. В ОИП обнаруживался тромбоз микрососудов, сопровождающийся ишемией ацинарных отделов, что усиливало повреждение. Повреждение распространялось на несколько зон НСК: стык альвеол, БАПЗ и микрососуды интерстиция.

ИГХ-характеристика

Клетки с иммунофибробластическим фенотипом, "латающие" разрушенные базальные мембраны и замещающие эпителиальную выстилку в поврежденных зонах НСК, были SMA- (рис. 1), Dsm- и Vim-положительными и экспрессировали маркеры, характерные для мезенхимальных СК: Oct-4 и CD-117

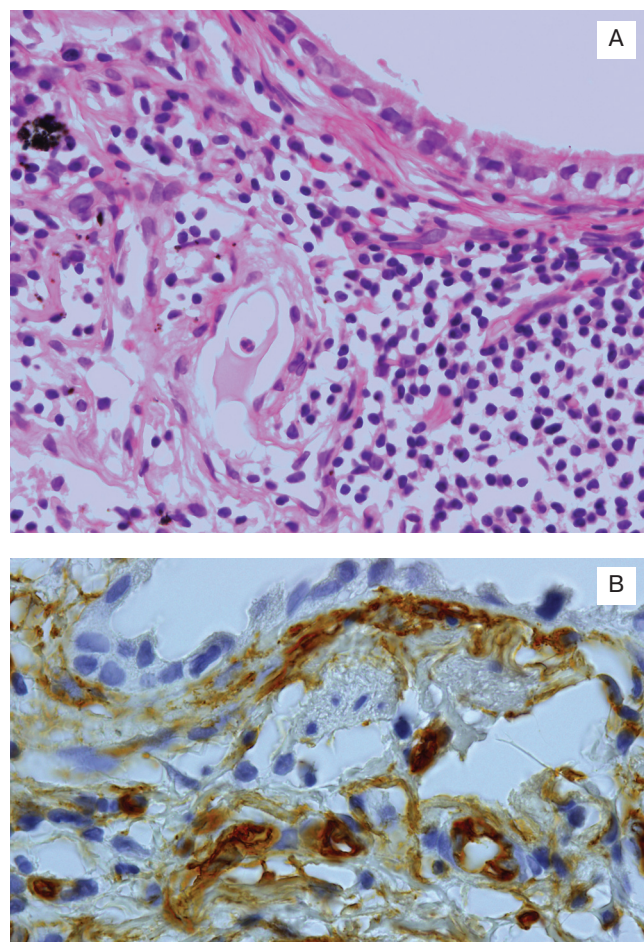


Рис. 1. ОИП: А — клетки с иммунофенотипом миофибробластов, "латающие" разрушенные мембраны; уплощение эпителия, гиперплазия эпителия; $\times 200$; В — экспрессия CD-34, в т. ч. клетками с иммунофенотипом миофибробластов; $\times 400$
Figure 1. UIP: (A), cells with myofibroblast phenotype repairing destroyed cell membranes; epithelium flattening, epithelium hyperplasia; magnification $\times 200$; (B), CD34 expression by cells with myofibroblast phenotype and other cells, magnification $\times 400$

Таблица
ОИП. Экспрессия ЦК-7, -18, -19, CD-34, CD-117 и Oct-4 клетками зон НСК, %
Table

Usual Interstitial pneumonia. Expression of CK-7, CK-18, CK-19, CD 117 and Oct-4 in the SCN zones, %

	Клетки					
	ЦК-7	ЦК-18	ЦК-19	CD-34	CD-117	Oct-4
АЭ	48	17,5	17,5	0	0	0
АдЭ	66	66,8	75,6	2,1	0	3,5
БЭ	13,1	0	0,7	0	0	0
МФБ	0	3,5	3,5	4,2	1	7,2
Энд	0	0	0	100	0	4,6

Примечание: АЭ – альвеолярный эпителий; АдЭ – эпителий аденоматозных структур; БЭ – бронхиолярный эпителий; МФБ – клетки с иммунофибробластическим фенотипом; Энд – эндотелий.

(цитогенетические маркеры СК и клетки Коха) [6, 14–16], CD-34 (маркер эндотелия, перицитов и мезенхимальных СК) [15], а с другой стороны – маркеры эпителиальных клеток – ЦК-7, экспрессия которого характерна для бронхиолярного, альвеолярного, а также железистого эпителия [17], ЦК-18, который экспрессируется неороговевающим плоским эпителием [17–21], и ЦК-19, характерный для гиперпролиферирующего эпителия и прогениторных эпителиальных СК [17] (см. таблицу).

Патологическая репарация в зонах НСК была представлена не только фокусами клеток с миофибробластическим фенотипом, "латающими" разрушенные базальные мембраны респираторного ацинуса, но и участками с уплощением эпителия и фокусами гиперплазией пневмоцитов II порядка. Вместе с воспалительными и репаративными процессами обнаруживались выраженный склероз в сочетании с аденоматозом (аденоматозными структурами без и с атипией эпителия) и деформацией альвеол и бронхиол с формированием "сотого" легкого. Эпителиальные клетки аденоматозных структур экспрессировали ЦК-19, CD-34 и Oct-4, что, возможно, говорит о нарушенном созревании этих клеток и сохранении в них признаков СК, которые у 13 (11 %) больных ОИП в данном исследовании имели выход в бронхиолоальвеолярный рак.

Вероятно, что экспрессия маркеров мезенхимальной и эпителиальной дифференцировки в клетках с миофибробластическим фенотипом и в некоторых эпителиальных клетках альвеолярного эпителия, эпителия аденоматозных структур и бронхиолярного эпителия наделяет их свойствами прогениторных СК, появление которых описано при феноменах мезенхимально-эпителиальной трансформации / трансдифференцировки (МЭТ) и эпителиально-мезенхимальной трансформации / трансдифференцировки (ЭМТ). МЭТ характеризуется трансдифференцировкой мезенхимальной СК в прогениторную эпителиальную, и, наоборот, ЭМТ характеризуется трансдифференцировкой эпителиальной клетки в прогениторную мезенхимальную [22–23]. МЭТ характеризуется экспрессией в прогениторных СК маркеров мезенхимальных клеток (SMA, Vim и Dsm), и маркеров эпителиальных клеток (ЦК). Впервые МЭТ и ЭМТ были описаны при канцерогенезе,

при котором они активно участвуют в процессе опухолевой инвазии и метастазирования [9, 23]. Однако оказалось, что МЭТ относится к основополагающим процессам развития тканей и органов в эмбриогенезе [24–27]. Вероятно, что срыв дифференцировки клеток в процессе МЭТ или ЭМТ имеет огромное значение при репарации, особенно в тканях с небольшим пролиферативным потенциалом. И вероятно, что на срыв этого механизма оказывают влияние уровень и глубина повреждения зон, где этот процесс наиболее выражен – зон НСК.

Вероятно, что при ОИП клетки с иммунофибробластическим фенотипом и эпителиальные клетки, располагающиеся в зонах разрушенных НСК, позитивные по экспрессии SMA, Dsm, Vim, ЦК-19, маркеров СК – Oct-4, CD-34 и -117 – являются маркерными клетками процесса "патологической репарации" и срыва программ МЭТ и ЭМТ, что, с одной стороны, является результатом повреждения зон НСК (БАПЗ, зона стыка альвеол и микрососудов), а с другой – приводит к ремоделированию легочной ткани, которое проявляется в выраженном склерозе легочного интерстиция с образованием "сотого" легкого с аденоматозными структурами и высокой активностью альвеолярных макрофагов и процессов ангиогенеза с выходом в рак. Показатели морфологического исследования подтверждены данными анализа уровней экспрессии ИГХ-маркеров.

ОИП характеризовался высокими уровнями экспрессии ИГХ-маркеров повреждения и репарации в зонах НСК: в БАПЗ, зонах стыка альвеол и вокруг микрососудов (капилляров и венул) (рис. 2).

Средний уровень экспрессии *Apo-Cas* в этих зонах в АЭ составил $0,7 \pm 0,2$ %, в АдЭ – $12,7 \pm 1,6$ %, в БЭ – $8,2 \pm 1,6$ %, в альвеолярных макрофагах (АМФ) – $4,5 \pm 0,8$ %, в клетках с иммунофибробластическим фенотипом – $2,0 \pm 0,6$ % (см. рис. 2А). ОИП достоверно отличался от контроля высокими уровнями экспрессии *Apo-Cas* ($p \leq 0,05$) (см. рис. 2В).

Средний уровень экспрессии $TGF-\beta$ в НСК в АЭ составил $3,4 \pm 0,1$ %, в АдЭ – $5,2 \pm 0,1$ %, в БЭ – $5,4 \pm 0,1$ %, в АМФ – $4,5 \pm 0,1$ %, в фибробластах (ФБ) – $4,4 \pm 0,2$ %, в МФБ – $5,2 \pm 0,1$ % и в Энд – $5,2 \pm 0,1$ % (см. рис. 2А).

Экспрессия $TNF-\alpha$ при ОИП обнаруживалась в тех же зонах и клетках, что и *Apo-Cas* и $TGF-\beta$.

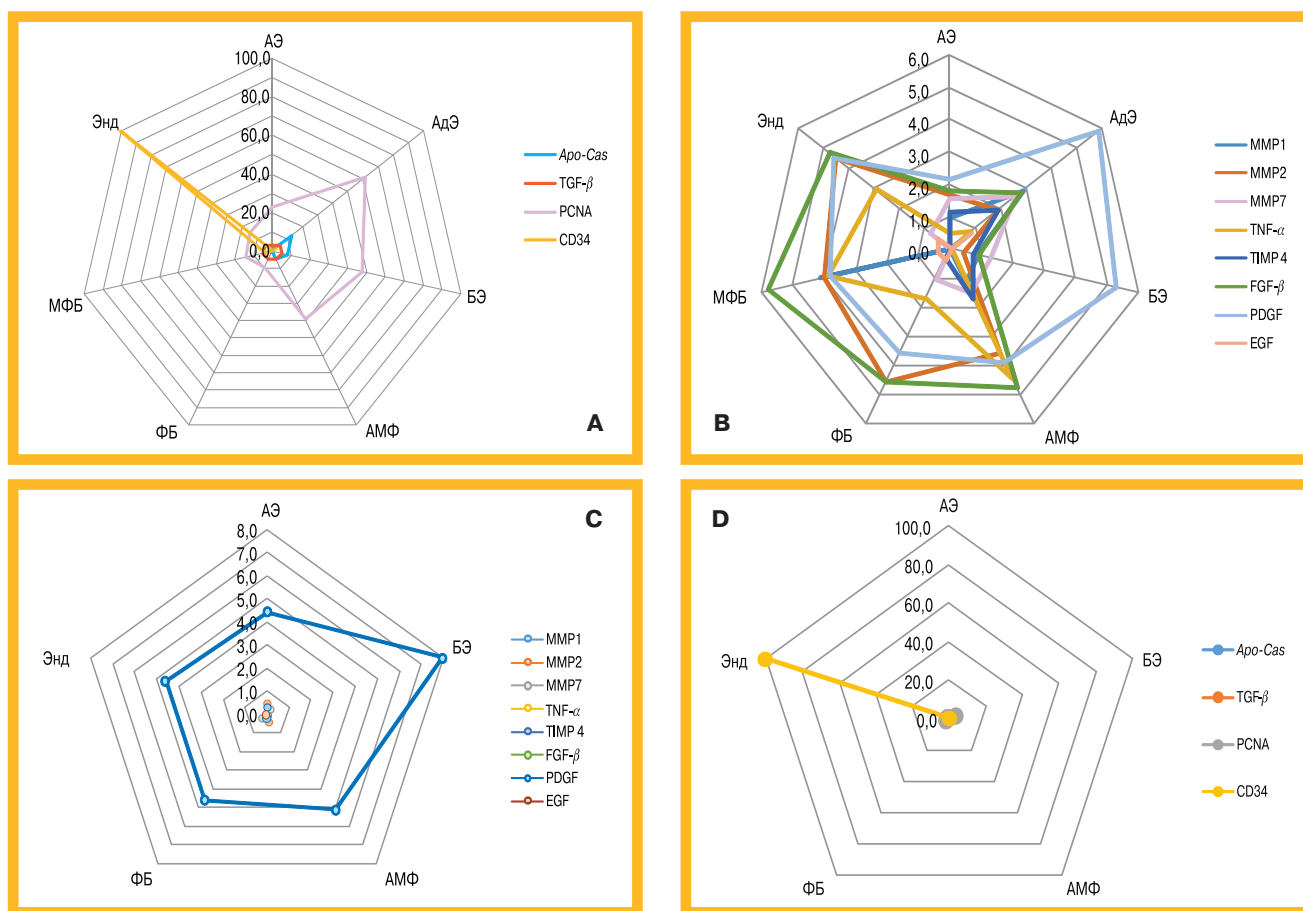


Рис. 2. Средние значения экспрессии маркеров повреждения и репарации в различных клетках: А, В – при ИЛФ (ОИП); С, D – в контроле

Figure 2. Mean expression levels of markers of injury in different cells in idiopathic pulmonary fibrosis

Были зафиксированы следующие средние уровни экспрессии $TNF-\alpha$ в клетках зон НСК: в АЭ – $0,4 \pm 0,1$ балла, в АдЭ – $0,8 \pm 0,1$ балла, в БЭ – $5,4 \pm 0,1$ балла, в АМФ – $4,5 \pm 0,2$ балла, в ФБ – $1,7 \pm 0,2$ балла, в МФБ – $3,9 \pm 0,2$ балла и в Энд – $2,9 \pm 0,2$ балла (см. рис. 2В).

MMP-7, экспрессировалась в тех же зонах НСК, что и *Apo-Cas*, $TGF-\beta$ и $TNF-\alpha$. Она обнаруживалась в следующих клетках зон НСК: АЭ ($1,6 \pm 0,2$ балла), АдЭ ($2,6 \pm 0,3$ балла), БЭ ($1,3 \pm 0,2$ балла), АМФ ($1,5 \pm 0,3$ балла), ФБ ($1,0 \pm 0,2$ балла) (см. рис. 2В).

MMP-2 обнаруживалась в участках разрушения базальных мембран в зонах НСК как в экстрацеллюлярном матриксе, так и в АЭ ($1,7 \pm 0,2$ балла), АдЭ ($2,0 \pm 0,3$ балла), БЭ ($0,4 \pm 0,1$ балла), АМФ ($3,6 \pm 0,2$ балла), ФБ ($4,6 \pm 0,2$ балла), МФБ ($4,0 \pm 0,2$ балла), Энд ($4,5 \pm 0,2$ балла) (см. рис. 2В).

Экспрессия MMP-1 обнаруживалась в АЭ ($0,9 \pm 0,1$ балла), АдЭ ($2,9 \pm 0,2$ балла), БЭ ($0,9 \pm 0,2$ балла), АМФ ($1,2 \pm 0,2$ балла), МФБ ($4,1 \pm 0,2$ балла) (см. рис. 2В).

Высокая пролиферативная активность альвеолярного, бронхиолярного эпителия, клеток с иммунофибробластическим фенотипом и эндотелиоцитов при ОИП подтверждалась высокой экспрессией PCNA: в АЭ – $23,1 \%$ ($\pm 2,6$), БЭ – $47,4 \%$ ($\pm 3,2$), АдЭ – $61,4 \%$ ($\pm 2,3$), МФБ – $14,3 \%$ ($\pm 2,3$), Энд –

$15,5 \%$ ($\pm 1,8$), ФБ – $9,2 \%$ ($\pm 1,3$), АМФ – $38,7 \%$ ($\pm 2,7$). PCNA-позитивные клетки обнаруживались в большом количестве в зонах НСК.

Экспрессия PDGF наблюдалась в АЭ ($2,2 \pm 0,2$ балла), АдЭ ($5,9 \pm 0,01$), БЭ ($5,3 \pm 0,1$ балла), АМФ ($3,9 \pm 0,2$ балла), ФБ ($3,6 \pm 0,2$ балла), МФБ ($3,8 \pm 0,2$ балла), Энд ($4,6 \pm 0,2$ балла) (см. рис. 2В).

Экспрессия EGF, отвечающего в легочной ткани за созревание пневмоцитов II порядка и репарацию эпителия [28], практически полностью отсутствовала в клетках зон НСК при ОИП (см. рис. 2В).

FGF-b обнаруживался в клетках зон НСК с наиболее высоким уровнем экспрессии в интерстициальных и АМФ, ФБ и МФБ: АЭ ($1,82 \pm 0,1$ балла), АдЭ ($2,8 \pm 0,02$), БЭ ($0,9 \pm 0,1$ балла), АМФ ($4,8 \pm 0,1$ балла), ФБ ($4,6 \pm 0,2$ балла), МФБ ($5,8 \pm 0,1$ балла), Энд ($4,8 \pm 0,1$ балла).

Экспрессия CD-34 обнаружена в зонах НСК в миофибробластических фокусах и в сосудах (см. табл. 1). Высокая экспрессия CD-34 в сосудах является отражением усиленного неоангиогенеза и соответствует и выраженному фиброзу при ОИП, что уже описано в литературе [29].

Экспрессия TIMP-4 обнаруживалась в клетках зон НСК: АЭ ($1,1 \pm 0,2$ балла), АдЭ ($1,9 \pm 0,02$), БЭ ($0,7 \pm 0,1$ балла), АМФ ($1,7 \pm 0,2$ балла), ФБ ($0,3 \pm 0,1$ балла). Однако уровни его экспрессии были не-

сколько ниже, чем уровни экспрессии металлопротеиназ.

Морфологическая картина и высокие уровни экспрессии маркеров повреждения и репарации, локализующиеся в клетках зон НСК при ОИП, свидетельствуют в первую очередь о глубоком вовлечении зон НСК (БАПЗ, зона стыка альвеол, капилляров) на всех уровнях респираторных отделов легкого в процессы повреждения с развитием тромбоза микрососудов, разрушением базальных мембран всего ацинуса, выраженным апоптозом эпителиоцитов и высоким уровнем экспрессии металлопротеиназ и репарации с развитием неоангиогенеза и "миофибробластических" фокусов при высокой активности факторов роста, вызывающих пролиферацию эпителиоцитов и клеток с иммунофибробластическим фенотипом в этих зонах. АМФ, МФБ, ФБ, вероятно, играют ключевые роли в процессе повреждения и последующей репарации. Репарация носит неполноценный характер, что подтверждается появлением в зонах НСК репарирующих клеток с иммунофибробластическим фенотипом, экспрессирующих при этом маркеры, присущие СК, — CD-34, -117, ЦК-19, что уже было описано при сравнительной характеристике ОИП с другими ИИП [13]. При этом обнаруживаются отсутствие или следы экспрессии EGF, что также свидетельствует о нарушении трансдифференцировки клеток в процессе репарации при МЭТ или ЭМТ, поскольку в норме EGF отвечает не только за стимуляцию пролиферации некоторых клеток, в т. ч. кератиноцитов и фибробластов, но и за процессы дальнейшей их дифференцировки [29]. Вследствие такого глубокого вовлечения в процесс зон НСК при ОИП он характеризуется развитием "сотового" легкого с аденоматозной гиперплазией с атипией и без таковой с последующим развитием бронхиолоальвеолярного рака легкого (13 (11 %) случаев).

Заключение

Таким образом, согласно данным проведенного исследования показано, что в патогенезе и морфогенезе ОИП важнейшую роль играет вовлеченность в процесс зон НСК легочной ткани. Глубина повреждения с захватом нескольких зон одновременно, с разрушением эпителиальных базальных мембран в последующем определяют ход репаративных процессов, структурные перестройки и в конечном счете — исход заболевания. Вероятно, что в основе неполноценной репарации при ОИП лежит нарушение процессов МЭТ / ЭМТ, о чем свидетельствует появление в зонах НСК клеток с иммунофибробластическим фенотипом, одновременно экспрессирующих маркеры мезенхимальной и эпителиальной дифференцировки, а также маркеры СК. Вероятно, что эти клетки, "латающие" разрушенные базальные мембраны в зонах НСК, можно рассматривать как маркерные, появление которых свидетельствует о патологической репарации легочной ткани в результате срыва программы МЭТ.

Литература / References

1. Коган Е.А. Фиброзирующий альвеолит — современные аспекты проблемы. *Архив патологии*. 1995; 1 (4): 5–11. / Kogan E.A. Idiopathic pulmonary fibrosis: current aspects. *Arkhir patologii*. 1995; 1 (4): 5–11 (in Russian).
2. American Thoracic Society / European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277–304. www.atsjournals.org
3. Bouros D., Nicholson A.C., Polychronopoulos V., du Bois R.M. Acute interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2000; 15 (8): 412–418.
4. Nicholson A.G. Classification of idiopathic interstitial pneumonias: making sense of the alphabet soup. *Histopathology*. 2002; 41: 381–391.
5. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н. и др. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство. М.: *Lummeppa*; 2007. / Kogan E.A., Kornev B.M., Popova E.N. et al. Interstitial lung disease: Practical handbook. Moscow: *Litterra*; 2007 (in Russian).
6. Guschall W., Liebertau G., Dittrich I., Schirpke C. Erkrankungsdauer und Todesursachen bei Patienten mit fibrosierender Alveolitis. *Lungenfibrose. Atem.-Lungenkrkh.* 1998; 24 (3): 10–116.
7. Johnson M.A., Kwan S., Snell N.J.C. et al. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*. 1989; 44: 280–288. DOI: 10.1136/thx.44.4.280.
8. Selman M., Ruiz V., Cabrera S. et al. TIMP-1, -2, -3 & -4 in idiopathic pulmonary fibrosis. A prevailing nondegradative lung microenvironment? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2000; 279: 562–574.
9. Turner-Warwick M., Burrows B., Luburich P. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax*. 1980; 35 (4): 593–599.
10. Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis challenges for the future. *Am J. Chest*. 2001; 120: 8–10.
11. Bilder D., O'Brien L.E. Beyond the niche: Tissue-level coordination of stem cell dynamics. *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2013; 29: 107–136.
12. Polak J., ed. Cell Therapy for Lung Disease. London: *Imperial College Press*; 2010.
13. Демур С.А., Коган Е.А., Пауков В.С. Морфология и молекулярные основы повреждения ниши стволовых клеток респираторного ацинуса при идиопатических интерстициальных пневмониях. *Архив патологии*. 2014; 76 (6): 28–36. / Demura S.A., Kogan E.A., Paukov V.S. Morphology and molecular basis of injury of the stem cell niches of respiratory acinus in idiopathic interstitial pneumonias. *Arkhir patologii*. 2014; 76 (6): 28–36 (in Russian).
14. Andre C., Hampe A., Lachaume P. et al. (January 1997). Sequence analysis of two genomic regions containing the KIT and the FMS receptor tyrosine kinase genes. *Genomics*. 1996; 39 (2): 216. DOI: 10.1006/geno.1996.4482. PMID 9027509.
15. Atlasi Y., Mowla S.J., Ziaee S.A.M. et al. OCT4 Spliced variants are differentially expressed in human pluripotent and nonpluripotent cells. *J. Stem Cells*. 2008; 26 (12): 3002–3267. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0530.
16. Yarden Y., Kuang W.J., Yang-Feng T. et al. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J.* 1987; 6 (11): 3341–3351. PMID 2448137.
17. Schweizer J., Bowden P.E., Coulombe P.A. et al. New consensus nomenclature for mammalian keratins. *J. Cell. Biol.*

- 2006; 174 (2): 169–74. DOI: 10.1083/jcb.200603161. PMC 2064177. PMID 16831889.
18. Suga H., Matsumoto D., Eto H. et al. Functional implications of CD34 expression in human adipose-derived stem / progenitor cells. *Stem Cells Dev.* 2009; 18 (8): 1201–1210. DOI: 10.1089/scd.2009.0003. PMID: 19226222.
19. Nakaya Y., Kuroda S., Katagiri Y.T. et al. Mesenchymal-epithelial transition during somitic segmentation is regulated by differential roles of Cdc42 and Rac1. *J. Dev. Cell.* 2004; 7 (3): 425–438.
20. Aho S., Uitto J. (March). 180-kD bullous pemphigoid antigen / type XVII collagen: tissue-specific expression and molecular interactions with keratin 18. *J. Cell. Biochem.* 1999; 72 (3): 356–367. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4644(19990301)72:3<356::AID-JCB5>3.0.CO;2-M. PMID 10022517.
21. Ueda Y., Fujita J., Bandoh S. et al. Expression of cytokeratin 19 mRNA in human lung cancer cell lines. *Int. J. Cancer.* 1999; 81 (6): 939–943.
22. Zvaifler N.J. Relevance of the stroma and epithelial-mesenchymal transition (EMT) for the rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8 (3): 210.
23. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2: 442–454.
24. Thiery J.P., Sleeman J.P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2006; 7: 131–142.
25. Auersperg N., Pan J., Grove B.D et al. E-cadherin induces mesenchymal-to-epithelial transition in human ovarian surface epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 6249–6254.
26. Baum B., Settleman J., Quinlan MP. Transitions between epithelial and mesenchymal states in development and disease. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2008; 19 (3): 294–308.
27. Davies J.A. Mesenchyme to epithelium transition during development of the mammalian kidney tubule. *Acta. Anat.* 1996; 156 (3): 187–201.
28. Herbst R.S. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59 (Suppl. 2): 21–26. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.041. PMID 15142631.
29. Коган Е. А., Тьонг Ф.В., Демура С.А. Молекулярные основы формирования вариантов идиопатического фиброзирующего альвеолита. *Архив патологии.* 2009; 71 (1): 12–18. / Kogan E. A., Tyong F.V., Demura S.A. Molecular basis of different patterns of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arkhir patologii.* 2009; 71 (1): 12–18. (in Russian).

Поступила 13.05.15

УДК 616.24-004-091.8

Received May 13, 2015

UDC 616.24-004-091.8

Информация об авторах

Демура Софья Александровна – к. м. н., ассистент кафедры патологической анатомии им. А.И.Струкова ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России, тел.: (499) 708-37-65; e-mail: sarah3618@gmail.com

Коган Евгения Алтаровна – д. м. н., профессор кафедры патологической анатомии имени А.И. Струкова ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России, зав. отделением патоморфологии ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова" Минздрава России; тел.: (499) 708-37-65; e-mail: koganevg@gmail.com

Пауков Вячеслав Семенович – д. м. н., профессор, академик РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой патологической анатомии им. А.И.Струкова ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России; тел.: (499) 708 37 65; e-mail: paukov@mma.ru

Authors information

Demura Sof'ya Aleksandrovna, PhD, Assistant Lecturer at the A.I.Strukov Department of Pathological Anatomy, State Institution "I.M.Sechenov First Moscow State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 708-37-65; e-mail: sarah3618@gmail.com

Kogan Evgeniya Altarovna, MD, Head of Division of Pathomorphology, Federal Institution "Academician V.I.Kulakov Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology", Healthcare Ministry of Russia; Professor at the A.I.Strukov Department of Pathological Anatomy, State Institution "I.M.Sechenov First Moscow State Medical University", Health care Ministry of Russia; tel.: (499) 708-37-65; e-mail: koganevg@gmail.com

Paukov Vyacheslav Semenovich, MD, Academician of the Russian Academy of Natural Science, Professor, Head of A.I.Strukov Department of Pathological Anatomy, State Institution "I.M.Sechenov First Moscow State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Honored Scientist of Russian Federation; tel.: (499) 708-37-65; e-mail: paukov@mma.ru

Особенности слизистой оболочки бронхов у курильщиков с хронической обструктивной болезнью легких

Е.А.Геренг, И.В.Суходоло, Р.И.Плешко, Е.Б.Букреева, И.А.Кремис

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

Резюме

Проведен анализ тканевых, клеточных и молекулярных особенностей слизистой оболочки бронхов (СОБ) у курильщиков, приводящих к развитию хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Впервые проводилось морфологическое исследование бронхобиоптатов СОБ курящих пациентов с ХОБЛ и без таковой. У курильщиков без признаков ХОБЛ в бронхиальной стенке регистрировались структурные изменения компенсаторного характера. У курящих пациентов с ХОБЛ наблюдались морфологические признаки нарушения гемодинамики, периваскулярный фиброз собственной пластинки, атрофия и плоскоклеточная метаплазия эпителиальной выстилки бронхов, ассоциированная с эндотелиальной дисфункцией и регенераторно-пластической недостаточностью эпителиальных клеток СОБ.

Ключевые слова: бронхобиоптаты, структура бронхиальной стенки, курение, хроническая обструктивная болезнь легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-357-362

Changes in bronchial mucosa in smokers with chronic obstructive pulmonary disease

E.A.Gereng, I.V.Sukhodolo, R.I.Pleshko, E.B.Bukreeva, I.A.Kremis

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

Summary

The aim of the study was to describe tissue, cellular and molecular particularities of the bronchial mucosa in smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Methods.* Morphological investigation of bronchial wall biopsy in smokers with and without COPD was made. *Results.* Bronchial wall structural disorders were seen in smokers without clinical manifestations of the disease which were considered as compensatory changes. Morphological features of hemodynamic abnormalities, perivascular fibrosis of the lamina propria, squamous cell metaplasia, atrophy of the bronchial epithelium associated with endothelial dysfunction and dysregeneration of the epithelial cells were found in smokers with clinically significant COPD. *Conclusion.* Morphological changes in bronchial wall are thought to be related to COPD severity.

Key words: bronchial wall biopsy, bronchial wall structure, smoking, chronic obstructive pulmonary disease.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к заболеваниям с неуклонно прогрессирующим течением, имеющим широкое распространение среди людей трудоспособного возраста [1–3].

Важным фактором риска развития ХОБЛ является курение. Однако ХОБЛ развивается только у 15–20 % курильщиков. Риск развития болезни повышается у лиц с табачной зависимостью на фоне наследственной отягощенности до 95 % [1, 3, 4]. Особое значение отводится генетическому полиморфизму генов, кодирующих АВ0-группу, α_1 -антитрипсин, витамин D-связывающий белок, α_2 -макроглобулин, цитохром P-450A₁ [3–7].

Вместе с тем до сих пор не изучены структурные и функциональные изменения слизистой оболочки бронхов (СОБ) у больных ХОБЛ, развивающиеся на фоне курения.

Целью исследования явилось выявление комплекса тканевых, клеточных и молекулярных особенностей СОБ, предрасполагающих к развитию ХОБЛ у курильщиков.

Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование среди курильщиков ($n = 115$; средний возраст — $58,3 \pm 3,24$ года; 90,9 % — мужчины).

На основании спирометрического исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (группа сравнения) ($n = 32$) — курильщики без ХОБЛ; 2-я (основная) ($n = 83$) — курильщики с верифицированным диагнозом ХОБЛ.

Критерии включения в исследование: возраст — 40–60 лет; стаж курения — ≥ 20 лет; индекс курения (ИК) — 22 (20–45) пачко-года; для основной группы — верифицированный диагноз ХОБЛ.

Критерии исключения: нежелание пациента принимать участие в исследовании, отсутствие информированного согласия; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний бронхолегочной системы (бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, буллезная эмфизема легких, кисты легких, асбестоз, резекция части легких или их трансплантация, туберкулез легких, травмы грудной клетки) и т. п., злокачественных новообразований или обострение хронических болезней; прием психотропных и наркотических препаратов.

До проведения любых процедур, связанных с исследованием, было получено письменное информированное согласие больного (одобрено локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России (Томск) от 31.11.11 № 2833/1).

Бронхоскопия выполнялась по стандартной методике в условиях фибробронхоскопического кабинета с помощью гибкого фиброскопа BF1T20 (*Olympus Corporation*, Япония) с соблюдением всех необходимых условий, натошак, в утренние часы. Бронхобиоптаты (3–4 фрагмента) были получены методом щипковой биопсии слизистой оболочки правого среднедолевого бронха. Часть материала фиксировалась в 10–12 % нейтральном растворе формалина, проводилась по спиртам возрастающей концентрации и заливалась в парафин по стандартной методике. Гистологические препараты окрашивались гематоксилином, эозином и пикрофуксином по Ван Гизону [5]. Другая часть бронхобиоптатов фиксировалась в 2,5%-ном растворе глutarового альдегида на 0,2М какодильном буфере (pH = 7,2) при температуре +4 °C и постфиксировались в 1%-ном растворе OsO₄ на холоде в течение 4 ч для проведения электронно-микроскопического анализа.

Биоптаты СОБ изучались с использованием бинокулярного светового микроскопа *Axioskop 40 FL* (*Karl Zeiss*, Германия). При обзорной световой микроскопии СОБ оценивалось наличие воспалительных, дисрегенераторных (плоскоклеточная метаплазия, пролиферация базальных клеток и гиперплазия бокаловидных клеток) и фиброзных изменений. Морфометрический анализ СОБ у пациентов проводился с помощью компьютерной программы *Image J1.43* (режим доступа: <http://www.rsbi.info.nih.gov/ij/>).

Для проведения электронно-микроскопического исследования бронхобиоптаты размерами ≤ 2 мм³ после предварительной фиксации и постфиксации подвергались дегидратации в этаноле восходящей концентрации, заливались в смесь эпона и аралдита. Полутонкие и ультратонкие срезы готовились на ультратоме LKB III (Швеция). Препараты просматривались в электронном микроскопе JEM-100 CXII (*JEOL*, Япония) с апертурной диафрагмой 25–30 мкм при ускоряющем напряжении 80 кВ. Описание ультраструктур проводилось на оцифрованных негативных фотопластинках с начальным увеличением 4 800–12 000.

Статистическая обработка результатов производилась при помощи пакета программ *Statistica 6.0*. Данные представлены в виде медианы (*Me*), мера рассеяния — в виде квартильного интервала (Q_{0,25}–Q_{0,75}). Для оценки различий в попарно несвязанных выборках использовался метод Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

При бронхоскопическом исследовании у всех курильщиков без ХОБЛ в СОБ регистрировался очаговый катаральный эндобронхит, в то время как у пациентов с ХОБЛ эндоскопическая картина СОБ соответствовала фиброзу (88,3 %) или атрофическому (11,7 %) бронхиту.

В СОБ у курильщиков без клинических признаков ХОБЛ реснитчатые клетки местами выглядели дистрофически измененными на фоне гипертрофии бокаловидных, соотношение которых к реснитча-

тым составило 3 : 1 (рис. 1). Характерным признаком также стало "разобщение" эпителиального пласта, проявляющееся расширением межклеточных пространств, что связано с внутриэпителиальным отеком. Концевые отделы белковослизистых желез собственной пластинки СОБ у этой группы пациентов расширены с морфологическими признаками гиперсекреции слизи в слизистых клетках и с нарушением ее экстррузии (рис. 2). Микроциркуляторное русло в СОБ характеризовалось полнокровием и стазом, отмечались субэпителиальный, периваскулярный и межжелезистый отеки, слабая очаговая инфильтрация с единичными нейтрофильными лейкоцитами (см. рис. 1, 2).

При электронно-микроскопическом исследовании на апикальной поверхности эпителиоцитов СОБ у курильщиков без клинических признаков

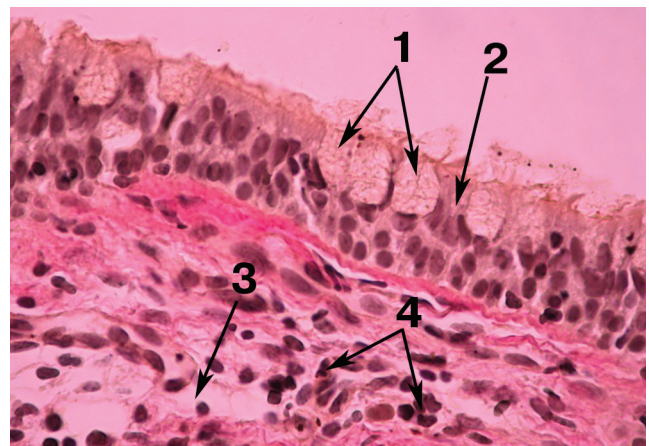


Рис. 1. СОБ курильщика 56 лет (ИК — 26 пачко-лет) без клинических признаков ХОБЛ: 1 — бокаловидноклеточная гипертрофия; 2 — дистрофические изменения в реснитчатых клетках; 3 — отек собственной пластинки СОБ; 4 — единичные полиморфно-ядерные лейкоциты. Окраска гематоксилином и эозином; × 450

Figure 1. Bronchial mucosa of the smoker of 56 years of age with the smoking history 26 pack-years without clinically significant COPD; 1 — goblet cell hyperplasia; 2 — dystrophic change in ciliated cells; 3 — oedema of the lamina propria of the bronchial mucosa; 4 — scarce polymorphonuclear leukocytes. Hematoxylin and eosin staining; magnification × 450

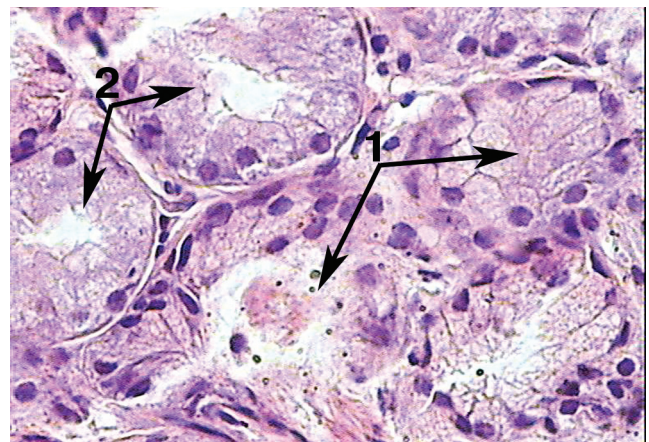


Рис. 2. СОБ курильщика 48 лет (ИК — 30 пачко-лет) без клинических признаков ХОБЛ: 1 — скопление в просвете ацинуса секрета; 2 — пеннистая цитоплазма секреторных клеток; × 650

Figure 2. Bronchial mucosa of the smoker of 48 years of age with the smoking history 30 pack-years without clinically significant COPD; 1 — mucus accumulation in the acinar lumen; 2 — foamed cytoplasm of the secretory cells; magnification × 650

ХОБЛ вместо ресничек определялось большое количество микроворсинок. В цитоплазме этих клеток видны расширения цистерн гранулярного эндоплазматического ретикула (ЭР) с большим количеством рибосом, пластинчатый комплекс, как правило, гиперплазирован (рис. 3). Бокаловидные клетки СОБ у этой группы пациентов увеличены в объеме, в их цитоплазме определяются крупные, часто сливающиеся электронно-прозрачные везикулы (рис. 4). Сосуды микроциркуляторного русла собственной пластинки СОБ курильщиков без клинических признаков ХОБЛ представлены капиллярами открытого типа, которые выстланы типичными и светлыми эндотелиоцитами. Люминальная поверхность последних — неровного рельефа с признаками клазматоза и множеством светлых полиморфных микропиноцитозных везикул. В цитоплазме эндотелиальных клеток определяются полиморфные электронно-плотные секреторные гранулы Вейбеля—Палладе (рис. 5).

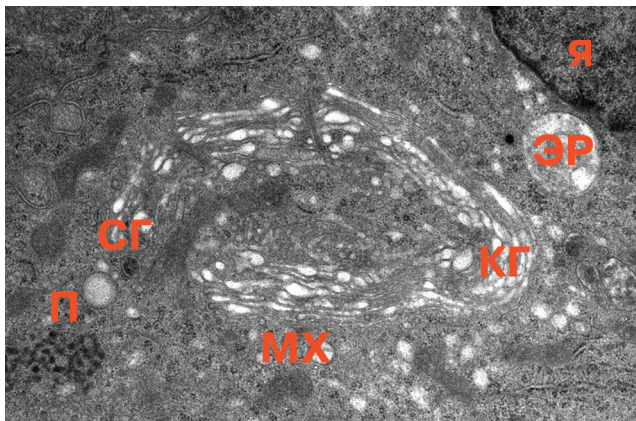


Рис. 3. СОБ курильщика 58 лет (ИК — 32 пачко-года) без клинических признаков ХОБЛ. Реснитчатая клетка. Расширение цистерн гранулярного ЭР и диктиосом пластинчатого комплекса Гольджи (КГ); $\times 17\,000$

Примечание: СГ — секреторные гранулы; П — полисомы; Я — ядро
Figure 3. Bronchial mucosa of the smoker of 58 years of age with the smoking history 32 pack-years without clinically significant COPD. Ciliated cell. Enlargement of the cisterns of the granular endoplasmic reticulum and dictyosomes of the Golgi apparatus; magnification $\times 17,000$

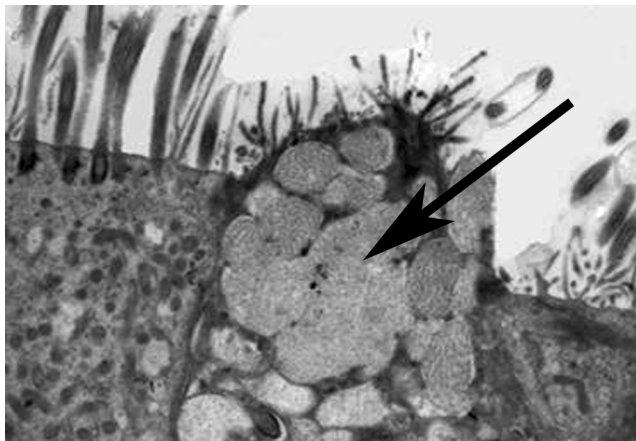


Рис. 4. СОБ курильщика 50 лет (ИК — 23 пачко-года) без клинических признаков ХОБЛ. Бокаловидный экзокриноцит с крупными секреторными везикулами; $\times 7\,000$

Figure 4. Bronchial mucosa of the smoker of 50 years of age with the smoking history 23 pack-years without clinically significant COPD. A goblet cell with large secretory vesicles; magnification $\times 7,000$

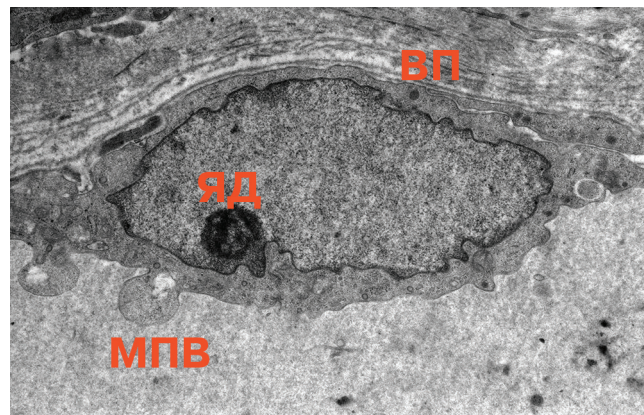


Рис. 5. СОБ курильщика 42 лет (ИК — 33 пачко-года) без клинических признаков ХОБЛ. Светлая эндотелиальная клетка кровеносного капилляра открытого типа; $\times 14\,000$

Примечание: ЯД — ядрышко; МПВ — микропиноцитозные везикулы; ВП — гранулы Вейбеля—Палладе.

Figure 5. Bronchial mucosa of the smoker of 42 years of age with the smoking history 33 pack-years without clinically significant COPD. Clear endothelial cell of the "open-pore" type blood capillary; magnification $\times 14,000$

У курильщиков с ХОБЛ в СОБ наблюдалась выраженная структурная дезорганизация эпителиального пласта, проявляющаяся атрофией реснитчатых клеток, бокаловидноклеточной гипоплазией и плоскоклеточной метаплазией. Реснитчатые клетки СОБ у пациентов с ХОБЛ на фоне курения уменьшены в размерах, в эпителиальном пласте снижено число бокаловидных экзокриноцитов, (соотношение к реснитчатым клеткам — 1 : 6; 1 : 7). В бронхобиоптатах у курящих пациентов с ХОБЛ в 12,2 % случаев участки атрофии эпителия и желез СОБ чередовались с очагами плоскоклеточной метаплазии, что при морфометрическом исследовании приводило к статистически значимому ($p = 0,017$) увеличению удельного объема покровного эпителия (0,28 (0,20—0,36) $\text{мм}^3 / \text{мм}^3$; (у курильщиков без ХОБЛ — 0,21 (0,15—0,26 $\text{мм}^3 / \text{мм}^3$)) (рис. 6, 7). В собственной пластинке СОБ у этой группы пациентов определялись расширение и гиперемия сосудов, нередко морфологические признаки стаза, сладжа эритроцитов и тромбоз, периваскулярный и межжелезистый отек, выявлялись субэпителиальные полиморфно-клеточные, а также периваскулярные и межжелезистые мононуклеарные инфильтраты (рис. 7, 8). При морфометрическом исследовании плотности клеточного инфильтрата в собственной пластинке СОБ у курильщиков с ХОБЛ обнаружено достоверное ($p = 0,001$) повышение общего количества клеток в 1 мм^2 среза до 276,6 (215,37—323,21) за счет сегментоядерных нейтрофилов (141,01 (108,3—170,80)) и макрофагов (88,35 (68,50—108,50)); в группе сравнения — 150,41 (47,05—249,60); 59,85 (12,36—104,60) и 50,59 (9,26—87,54) соответственно. У курящих пациентов с ХОБЛ атрофия желез собственной пластинки СОБ сочеталась в 38,6 % случаев с умеренным, а в 61,4 % — с выраженным фиброзом (см. рис. 8).

При электронно-микроскопическом изучении эпителиоцитов СОБ у курящих пациентов с ХОБЛ обращает на себя внимание нарушение ультраструк-

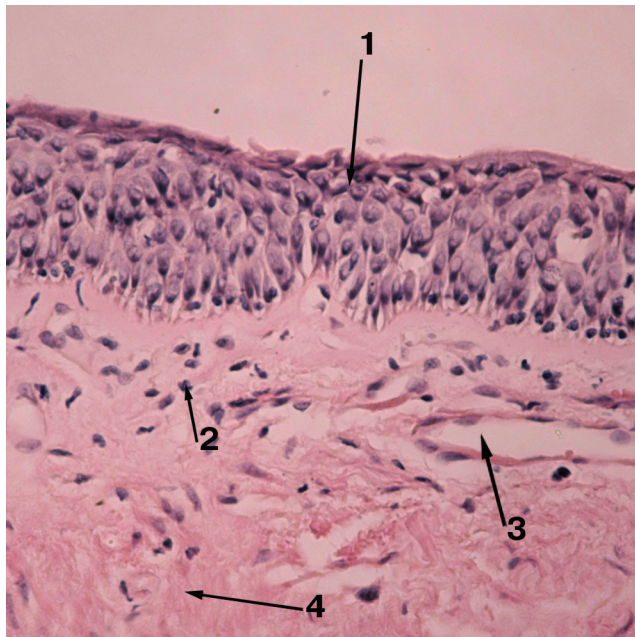


Рис. 6. СОБ курильщика с ХОБЛ 59 лет (ИК — 38 пачко-лет): 1 — плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия; 2 — единичные полиморфно-ядерные лейкоциты; 3 — расширение сосудов; 4 — фиброз собственной пластинки СОБ. Окраска по Ван Гизону; $\times 300$

Figure 6. Bronchial mucosa of the smoker of 59 years of age with the smoking history 38 pack-years without clinically significant COPD. 1 — squamous cell metaplasia of the bronchial epithelium; 2 — scarce polymorphonuclear leukocytes; 3 — vessel dilation; 4 — Van Gieson staining; magnification $\times 300$

турной организации всех внутриклеточных оргanelл. В реснитчатых клетках — расширение и вакуолизация ЭР, утрата им рибосом, формирование электронно-плотных конгломератов из полисом. Пластинчатый комплекс, как правило, смещался в апикальный полюс клетки, рядом с ним визуализировались единичные секреторные гранулы, митохондрии характеризовались полиморфизмом и неравномерно окрашенным матриксом (рис. 9). В ядрах реснитчатых клетках СОБ отмечались мно-

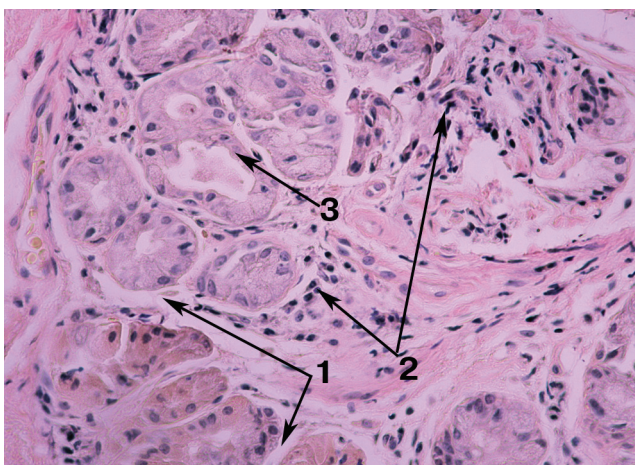


Рис. 7. СОБ курильщика с ХОБЛ 52 лет (ИК — 24 пачко-года): 1 — межжелезистый отек; 2 — диффузная мононуклеарная инфильтрация; 3 — атрофия серозных клеток. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

Figure 7. Bronchial mucosa of the smoker of 52 years of age with the smoking history 24 pack-years with clinically significant COPD. 1 — interglandular oedema; 2 — diffuse mononuclear infiltration; 3 — serous cell atrophy. Hematoxylin and eosin staining; magnification $\times 400$

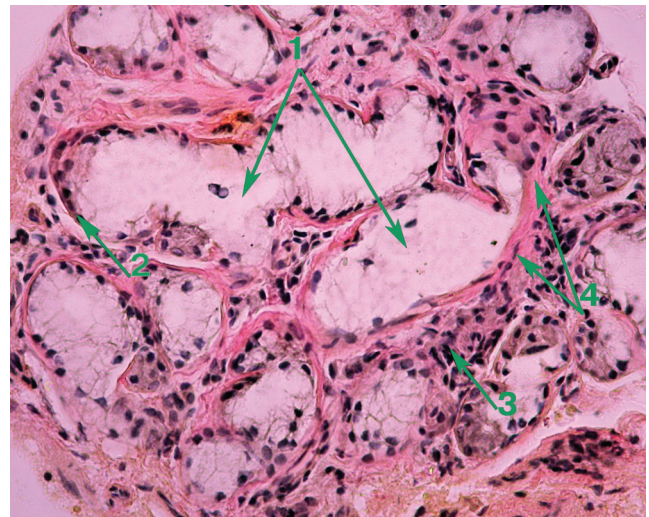


Рис. 8. СОБ курильщика с ХОБЛ 56 лет (ИК — 32 пачко-года): 1 — расширение концевых отделов бронхиальных желез; 2 — атрофия серозных клеток; 3 — очаговый вокругжелезистый инфильтрат; 4 — фиброз межжелезистой стромы. Окраска по Ван Гизону; $\times 350$

Figure 8. Bronchial mucosa of the smoker of 56 years of age with the smoking history 32 pack-years with clinically significant COPD: 1 — dilation of terminal parts of the bronchial glands, 2 — serous cell atrophy; 3 — focal round-the-gland infiltrate; 4 — fibrosis of the interglandular stroma. Van Gieson staining; magnification $\times 350$

жественные инвагинаты кариолеммы, распад ядрышек, выраженная конденсация хроматина вплоть до кариопикноза. Бокаловидные экзокриноциты СОБ у пациентов 2-й группы характеризовались ультраструктурными признаками сниженной секреторной активности (рис. 10).

В ряде случаев у пациентов с ХОБЛ на ультраструктурном уровне обнаруживалось уплощение эпителиальных клеток и отсутствие в них электронно-микроскопических маркеров специфичности. Среди нейтрофилов и макрофагов, инфильтрирующих СОБ, преобладали клетки с множественными цитоплазматическими выростами, крупными вакуолями и фаголизосомами в цитоплазме (рис. 11).

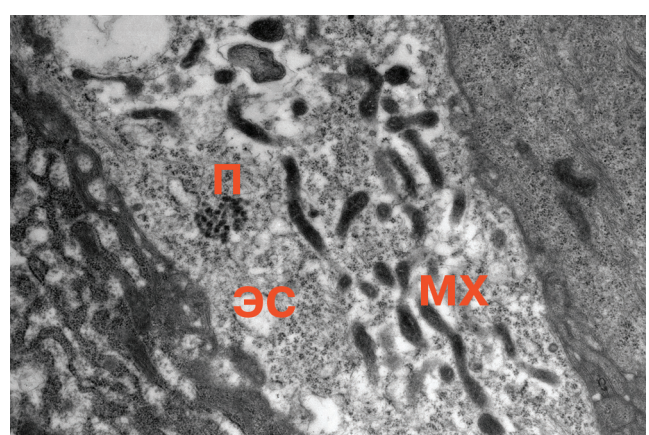


Рис. 9. СОБ курильщика с ХОБЛ 44 лет (ИК — 23 пачко-года). Фрагмент цитоплазмы реснитчатой клетки. Вакуолизация эндоплазматической сети (ЭС), полисома (П), полиморфизм МХ; $\times 10\,000$

Figure 9. Bronchial mucosa of the smoker of 44 years of age with the smoking history 23 pack-years with clinically significant COPD. A fragment of ciliated cell cytoplasm. Vacuolization of the endoplasmic reticulum and polysome; mitochondria polymorphism; magnification $\times 10\,000$

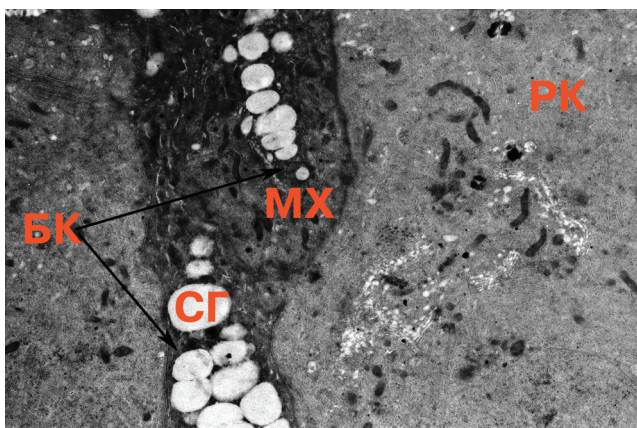


Рис. 10. СОБ курильщика с ХОБЛ 59 лет (ИК — 38 пачко-лет). Фрагмент реснитчатых (РК) и бокаловидной клеток (БК). Уменьшение количества СГ, электронно-плотные МХ в бокаловидном экзокриноците; $\times 7\,000$

Figure 10. Bronchial mucosa of the smoker of 59 years of age with the smoking history 38 pack-years with clinically significant COPD. A fragment of ciliated cells and goblet cells; reduction in number of secretory granules; dense mitochondria into a goblet cell; magnification $\times 7,000$

При ультраструктурном исследовании микрососудов СОБ у курящих пациентов с ХОБЛ выявлены признаки нарушения транскапиллярной диффузии, что выражалось в изменении формы эндотелиальных клеток, наличием на люминальной поверхности лишь единичных микропиноцитозных везикул и гранул Вейбеля—Палладе. Ядра таких клеток с множественными инвагинациями, хроматин с признаками кариопикноза и кариорексиса резко конденсирован. Нередко периваскулярный фиброз сочетался с гибелью эндотелиальных клеток и повреждением стенки сосуда (рис. 12).

В последние годы в литературе активно рассматривается вопрос о клеточных и молекулярных маркерах резистентности к развитию хронического воспаления в СОБ у лиц, злоупотребляющих никотином.

Морфологические изменения, выявленные в СОБ у курильщиков без клинических признаков ХОБЛ,

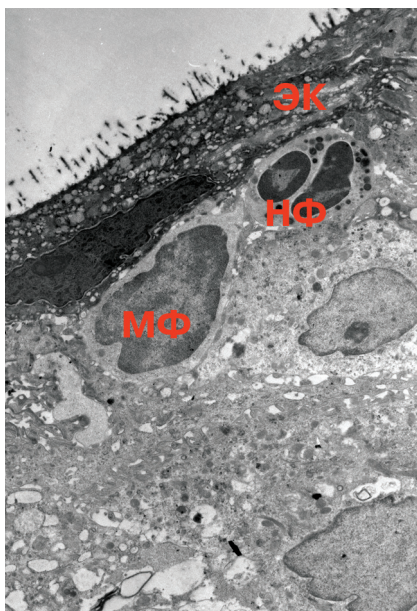


Рис. 11. СОБ курильщика с ХОБЛ 52 лет (ИК — 30 пачко-лет); $\times 6\,000$

Примечание: ЭК — уплотненная эпителиальная клетка; МФ — макрофаг; НФ — нейтрофил.

Figure 11. Bronchial mucosa of the smoker of 52 years of age with the smoking history 30 pack-years with clinically significant COPD; magnification $\times 6,000$

характеризовались дистрофией реснитчатых эпителиоцитов, ультраструктурными признаками активации их пластического и энергетического аппаратов, усилением секреторных процессов в бокаловидных клетках и бронхиальных железах, а также стимуляцией транскапиллярного транспорта. Вероятно, при длительном воздействии табачного дыма у пациентов этой группы интенсифицируются компенсаторно-приспособительные реакции СОБ, не сопровождающиеся функциональными расстройствами [2, 4, 8, 9].

Морфологические особенности, выявленные в эндотелиальных клетках сосудов микроциркуляторного русла у курильщиков с ХОБЛ, лежат в основе истощения структурно-метаболических резервов и регенераторно-пластической недостаточности эпителиальных клеток СОБ, что приводит к атрофии и плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия. При ХОБЛ эти процессы являются финальными стадиями в цикле возможных превращений реснитчатого эпителия и сопровождаются угнетением его функции [1, 5, 8].

Дисциркуляторные расстройства, наблюдаемые у пациентов основной группы, сочетались с уменьшением микропиноцитозных везикул на люминальной поверхности, диаметра и гранул Вейбеля—Палладе. Известно, что в гранулах Вейбеля—Палладе запасается множество биологически активных веществ (эндотелин-1, Р-селектин, фактор Виллебранда) [6, 7]. При массивном высвобождении содержимого гранул Вейбеля—Палладе у курильщиков с ХОБЛ резко увеличивается вазомоторный тонус и усиливается тромбообразование. Это отражается в увеличении числа сосудов закрытого типа с ультраструктурными признаками эндотелиальной дисфункции, что приводит к нарушению перфузии через микрососуды, блокаде транскапиллярного обмена, обнаруженное у курильщиков с ХОБЛ.

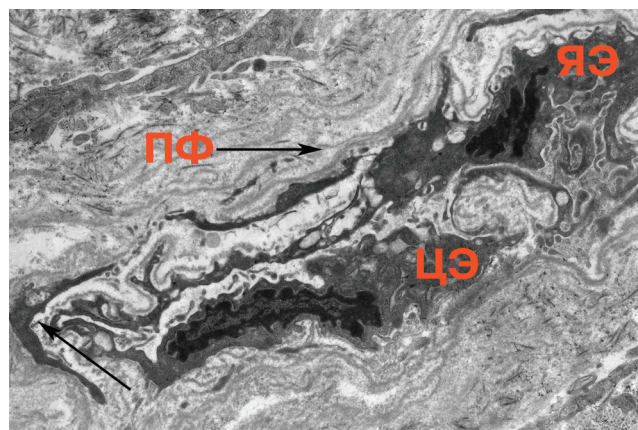


Рис. 12. СОБ курильщика с ХОБЛ 54 лет (ИК — 28 пачко-лет). Периваскулярный фиброз (ПФ). Истончение, множественные разрывы эндотелиальной выстилки сосуда (указано стрелками); $\times 17\,000$

Примечание: ЦЭ — цитоплазма эндотелиоцита; ЯЭ — ядро эндотелиоцита.
Figure 12. Bronchial mucosa of the smoker of 54 years of age with the smoking history 28 pack-years with clinically significant COPD. Perivascular fibrosis, thinning and multiple ruptures of the vascular endothelium (arrows); magnification $\times 17,000$

Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- у курящих пациентов с ХОБЛ в бронхобиоптатах выявлялись морфологические признаки нарушения гемодинамики, плоскоклеточная метаплазия эпителия бронхов и бокаловидноклеточная гиперплазия с фиброзом бронхиальной стенки;
- высокая степень бронхиальной обструкции у курильщиков с ХОБЛ ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией и регенераторно-пластической недостаточностью эпителиальных клеток СОБ.

Литература

1. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Варианты хронической обструктивной болезни легких с позиции патологоанатома. *Пульмонология*. 2013; 3: 93–96.
2. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др. Сравнительная ультраструктурная характеристика слизистой оболочки бронхов при различных типах воспаления дыхательных путей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2011; 37 (1): 70–73.
3. Цветкова О.А., Мустафина М.Х. Полиморфизм гена ADRB2: Роль предрасположенности к заболеванию, тяжести течения и терапевтическом ответе при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2013; 2: 5–9.
4. Кудушкина А.Г., Таганович А.Д., Картун Л.В. и др. Уровень цитокинов в плазме крови курящих и некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2013; 6: 27–32.
5. Непомнящих Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких М.: *Изд-во РАМН*; 2010.
6. Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Золотницкая В.П. и др. Сосудистые нарушения в легких при хронической обструктивной болезни легких как мишень для терапевтического воздействия. *Пульмонология*. 2012; 4: 71–77.
7. Holgate S.T. The Epithelium and airway remodeling. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 7–43.
8. Thaikoottathil J.V., Martin R.J., Zdunek J. et al. Cigarette smoke extract reduces VEGF in primary human airway epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 835–843.
9. Hudy M.H., Traves S.L., Wiehler S., Proud D. Cigarette smoke modulates rhinovirus-induced airway epithelial cell chemokine production. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1256–1263.

Поступила 16.01.15

УДК 616.24-036.12-07:616.233-018.25-091

References

1. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Different types of chronic obstructive pulmonary disease: a pathologist's view. *Pul'monologiya*. 2013; 3: 93–96 (in Russian).
2. Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I. et al. Comparison of bronchial mucosa ultrastructure in different inflam-

matory patterns in the airways. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2011; 37 (1): 70–73 (in Russian).

3. Tsvetkova O.A., Mustafina M.Kh. ADRV2 gene polymorphism: a role of susceptibility to and severity of a disease for therapeutic response in chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; 2: 5–9 (in Russian).
4. Kudushkina A.G., Taganovich A.D., Kartun L.V. et al. Cytokine concentration in the blood in smokers and non-smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; 6: 27–32 (in Russian).
5. Nepomnyashchikh G.I. Bronchial biopsy: morphogenesis of general pathology in the lungs. Moscow: *RAMN*; 2010 (in Russian).
6. Kuzubova N.A., Lebedeva E.S., Zolotnitskaya V.P. et al. Pulmonary vascular disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2012; 4: 71–77 (in Russian).
7. Holgate S.T. The Epithelium and airway remodeling. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 7–43.
8. Thaikoottathil J.V., Martin R.J., Zdunek J. et al. Cigarette smoke extract reduces VEGF in primary human airway epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 835–843.
9. Hudy M.H., Traves S.L., Wiehler S., Proud D. Cigarette smoke modulates rhinovirus-induced airway epithelial cell chemokine production. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 1256–1263.

Received Jan 16, 2015

UDC 616.24-036.12-07:616.233-018.25-091

Информация об авторах

Геренг Елена Андреевна – д. м. н., профессор кафедры морфологии и общей патологии, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (382) 242-64-43; e-mail: e-gereng@mail.ru

Суходоло Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой морфологии и общей патологии ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (382) 242-64-43; e-mail: suhodolo@sibmail.com

Плешко Раиса Ивановна – д. м. н., профессор кафедры морфологии и общей патологии ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (382) 242-64-43; e-mail: raisap57@mail.ru

Букреева Екатерина Борисовна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (382) 241-98-44; e-mail: kbukreeva@mail.ru

Кремис Иван Сергеевич – аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (382) 241-98-44; e-mail: ivan.kremis@yandex.ru

Authors information

Gereng Elena Andreevna, MD, Professor at the Department of Morphology and General Pathology, Senior Researcher at the Central Research Laboratory, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (382) 242-64-43; e-mail: e-gereng@mail.ru

Sukhodolo Irina Vladimirovna, MD, Professor, Head Department of Morphology and General Pathology, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (382) 242-64-43; e-mail: suhodolo@sibmail.com

Pleshko Raisa Ivanovna, MD, Professor at the Department of Morphology and General Pathology, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (382) 242-64-43; e-mail: raisap57@mail.ru

Bukreeva Ekaterina Borisovna, MD, Professor at the Department of Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (382) 241-98-44; e-mail: kbukreeva@mail.ru

Kremis Ivan Sergeevich, PhD student, Department of Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution "Siberian State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (382) 241-98-44; e-mail: ivan.kremis@yandex.ru

Нерешенные вопросы диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений

М.Ю.Каменева, А.В.Тишков, В.И.Трофимов

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

Резюме

С целью определения эффективности алгоритма диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений, рекомендованного Американским торакальным и Европейским респираторным обществами, проанализированы результаты легочных функциональных тестов у больных ($n = 148$) интерстициальными заболеваниями легких с отсутствием признаков обструкции дыхательных путей и повышенной эластичностью легких. В большинстве случаев ($n = 86$) наблюдался вариант рестриктивных нарушений, названный неклассическим, поскольку он не удовлетворял существующим диагностическим критериям. При использовании рекомендованного к применению алгоритма диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений продемонстрирована низкая чувствительность (0,42). Основной причиной тому была недостаточная информативность спирометрии — у 80 % больных с неклассическим рестриктивным паттерном жизненной емкости легких показатели оставались в пределах нормальных значений.

Ключевые слова: спирометрия, бодиплетизмография, эластичность легких, легочные функциональные тесты, рестриктивный тип вентиляционных нарушений, диссеминированные заболевания легких, интерстициальные заболевания легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-363-367

Unresolved issues of diagnosis of restrictive ventilation disorders

M. Yu. Kameneva, A. V. Tishkov, V. I. Trofimov

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

Summary

The aim of this study was to determine diagnostic value of an algorithm for restrictive ventilation disorders recommended by the American Thoracic and European Respiratory Society. *Methods.* We analyzed pulmonary function tests of 148 patients with interstitial lung disease with increased lung elasticity and without airways obstruction. *Results.* A specific type of restrictive disorders referred to as "non-classic", because it does not match existing diagnostic criteria, was observed in most patients ($n = 86$). *Conclusion.* The recommended diagnostic algorithm had low sensitivity (0.42) mainly due to a low informative value of spirometry (VC was within a normal range in 80% of patients with non-classic restrictive pattern).

Key words: spirometry, body plethysmography, lung elasticity, lung function tests, restrictive ventilation disorders, disseminated lung diseases, interstitial lung diseases

Диагностика рестриктивного типа вентиляционных нарушений (рестриктивного паттерна) основывается на совместных рекомендациях Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS / ERS) [1]. Они определяют рестриктивный паттерн как снижение жизненной (ЖЕЛ) и общей емкости легких (ОЕЛ) при нормальных или повышенных значениях теста Тиффно (соотношение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и ЖЕЛ). При реализации этого алгоритма предусмотрено последовательное выполнение спирометрии, с помощью которой выявляется снижение ЖЕЛ, и методов определения величины ОЕЛ. Наиболее распространенными методами являются бодиплетизмография (плетизмография всего тела) и метод разведения газов (обычно гелия), для проведения которых требуется дорогостоящее и сложное в эксплуатации оборудование, что возможно только в условиях крупного консультационно-диагностического центра или специализированного пульмонологического отделения.

В ряде работ [2–5] отмечается возможность сохранения нормальных легочных объемов у больных

идиопатическим легочным фиброзом, обсуждаются случаи снижения ОЕЛ без уменьшения ЖЕЛ. Применение существующего алгоритма диагностики рестриктивных нарушений в подобных ситуациях затруднено, поскольку при нормальных показателях спирометрии исключена необходимость дополнительных функциональных исследований. В соответствии с существующими подходами даже в случае снижения ОЕЛ такой вариант нарушений не может быть идентифицирован как рестриктивный.

Целью настоящего исследования явился анализ эффективности существующего алгоритма диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования больных ($n = 148$) интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), среди которых выявлены: идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) ($n = 98$), экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) ($n = 23$), гистиоцитоз Х легких (ГХЛ) ($n = 11$), саркоидоз органов дыхания (СОД) ($n = 10$),

лимфангиолейомиоматоз ($n = 5$), синдром ИФА при ревматоидном артрите ($n = 1$) [6]. Всем пациентам по стандартным методикам выполнялось комплексное функциональное исследование внешнего дыхания: спирометрия, бодиплетизмография; исследование диффузионной способности легких методом одиночного вдоха (по угарному газу), эластических свойств легких с пищеводным зондом (*Master Screen, Viasys Healthcare*, Германия) и газов крови (*AVL*, Австрия). Оценивались следующие показатели: ЖЕЛ, ОФВ₁, тест Тиффно (ОФВ₁ / ЖЕЛ), средняя скорость при выдохе от 25 до 75 % форсированной ЖЕЛ, ОЕЛ, остаточный объем легких (ООЛ), соотношение ООЛ к ОЕЛ (ООЛ / ОЕЛ), статическая растяжимость легких (CL_{3stat}), диффузионная способность легких (ДСЛ), парциальное напряжение в крови кислорода (P_{O_2}) и углекислого газа (P_{CO_2}); в качестве основного показателя, характеризующего легочную эластичность, использовался индекс ретракции легких (*coefficient of retraction* – CR), рассчитываемый по формуле:

$$CR = P_{el100\%OEL} / OEL,$$

где $P_{el100\%OEL}$ – эластическое давление, измеряемое посредством пищеводного зонда при максимально глубоком вдохе в квазистатических условиях.

Расчет должных величин, верхней и нижней границы нормы производился согласно рекомендациям Европейского общества угля и стали [7].

Из базы данных ИЗЛ отобрано 181 комплексное функциональное исследование со значениями CR, превышающими верхнюю границу нормы (0,61–3,57 кПа / л) этого показателя [8]. Результаты обследования 33 больных были исключены из дальнейшего анализа в связи с зафиксированными признаками обструкции дыхательных путей (снижение показателей теста Тиффно, повышение ООЛ и соотношения ООЛ / ОЕЛ).

Статистическая значимость различий для выборок значений измеряемых величин проверялась при помощи параметрического критерия Уэлча (модификация критерия Стьюдента для выборок с разными дисперсиями), если выборки согласованы с распределением Гаусса, и при помощи критерия Манна–Уитни – в противном случае. Согласованность выборочных распределений с распределением Гаусса определялась по критерию Шапиро–Уилка. Статистическая значимость различий частотных распределений выявлялась критерием χ^2 . Для всех критериев нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$. Вычисления проводились в программе *IBM SPSS Statistics 20*.

Результаты и обсуждение

Применение алгоритма, рекомендованного ATS / ERS, позволило диагностировать рестриктивный тип вентиляционных нарушений в 62 случаях, которые были отнесены к группе с классическим рестриктивным паттерном. В 86 случаях отмечено несоответствие требуемым критериям и, поскольку примененный алгоритм не позволил их классифицировать, эти больные были отнесены к группе с неклассическим рестриктивным паттерном. При использовании данного алгоритма показана небольшая чувствительность (0,42) в обнаружении рестриктивного паттерна, причем столь низкий результат продемонстрирован в группе больных с двусторонними изменениями в легких интерстициального характера, выявленных при рентгенологическом исследовании и ставших причиной повышения эластической отдачи легких.

Пациенты с классическим рестриктивным паттерном (1-я группа) были статистически значимо моложе и выше ростом, нежели больные с неклассическим рестриктивным паттерном (2-я группа). Зна-

Таблица 1
Сравнительная характеристика пациентов с классическим (1-я группа) и неклассическим (2-я группа) рестриктивными паттернами

Table 1
A comparison of patients with classic (the group 1) and non-classic (the group 2) restrictive patterns

Параметры	1-я группа, $n = 62$		2-я группа, $n = 86$	
	$M \pm SD$	95%-ный ДИ	$M \pm SD$	95%-ный ДИ
Возраст, годы	44,7 $\pm$ 13,8	43,8–45,6	52,8 $\pm$ 13,6*	52,0–53,6
Рост, см	169 $\pm$ 8	168–170	162 $\pm$ 8*	162–163
Масса тела, кг	74 $\pm$ 15	74–75	72 $\pm$ 13	71–73
ИМТ, кг / м ² :	26,0 $\pm$ 4,6	25,5–26,5	27,3 $\pm$ 4,6	26,8–27,7
мужчины	30 (48 %)		17 (20 %)	
женщины	32 (52 %)		69 (80 %)	
Число курящих	24 (39 %)		21 (24 %)	
ИК, пачко-лет	23,4 $\pm$ 21,2	21,6–25,2	20,9 $\pm$ 21,4	18,9–22,9
ИФА	46 (74 %)		53 (62 %)	
ЭАА	5 (8 %)		17 (20 %)	
ГХЛ	7 (12 %)		4 (5 %)	
СОД	2 (3 %)		8 (9 %)	
Лимфангиолейомиоматоз	2 (3 %)		3 (3 %)	
РА	–		1 (1 %)	

Примечание: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение; 95%-ный ДИ – доверительный интервал; * – $p < 0,001$; ИК – индекс курения.

чимых различий в группах по массе тела и индексу массы тела (ИМТ) не выявлено (табл. 1). В 1-й группе соотношение мужчин и женщин было практически одинаковым (48 и 52 % соответственно), в то время как во 2-й группе 80 % составили женщины. У пациентов 1-й группы курение отмечалось несколько чаще (39 %), чем во 2-й (24 %), но ИК был практически одинаковым ($23,4 \pm 21,2$ и $20,9 \pm 21,4$ пачко-лет соответственно). Не выявлено зависимости классического и неклассического рестриктивных паттернов от какой-либо нозологической формы ИЗЛ. Существенных различий в распределение по диагнозам и частоте их встречаемости в 1-й и 2-й группах не обнаружено, все нозологические формы ИЗЛ были в равной степени представлены в обеих группах.

При анализе рентгенологических данных были выделены группы больных с поражением всех легочных полей преимущественно нижних или верхних отделов. В обеих группах были представлены все варианты, однако статистически значимые изменения во всех легочных полях встречались чаще при классическом паттерне (65 и 34 % соответственно; $p < 0,05$), а изменения с преимущественной локализацией в нижних отделах — при неклассическом (29 и 61 % соответственно; $p < 0,05$). Гораздо реже

патологический процесс развивался в верхних отделах легких, частота таких изменений в 1-й и 2-й группах практически не различалась (6 и 5 % соответственно).

При анализе средних значений показателей механики дыхания и легочного газообмена выявлены различия между 1-й и 2-й группами (табл. 2): в 1-й наблюдалось характерное для классического варианта рестриктивных нарушений снижение ЖЕЛ (61 ± 11 %_{долж.}) и ОЕЛ (60 ± 11 %_{долж.}) при нормальной величине теста Тиффно; кроме того, уменьшались ОФВ₁ (63 ± 13 %_{долж.}) и ООЛ (64 ± 17 %_{долж.}). Их снижение было пропорционально изменению ЖЕЛ и ОЕЛ, о чем свидетельствовали нормальные значения теста Тиффно ($0,83 \pm 0,06$) и соотношения ООЛ / ОЕЛ (103 ± 18 %_{долж.}). Во 2-й группе ЖЕЛ (95 ± 14 %_{долж.}), ОЕЛ (84 ± 12 %_{долж.}), ОФВ₁ (94 ± 16 %_{долж.}) и соотношение ООЛ / ОЕЛ (88 ± 15 %_{долж.}) оставались в пределах нормальных значений и статистически значимо отличались от показателей в 1-группе. Значения CL_{stat} были статистически значимо ниже, а индекс CR — выше в 1-й группе. ДСЛ была снижена в обеих группах, однако в 1-й группе выраженность изменений была значимо больше (43 ± 14 %_{долж.}), нежели во 2-й (62 ± 18 %_{долж.}). Величина P_{O_2} была статисти-

Таблица 2
Показатели механики дыхания и легочного газообмена у больных с классическим (1-я группа) и неклассическим (2-я группа) рестриктивными паттернами

Table 2
Parameters of respiratory mechanics and pulmonary gas exchange in patients with classic (the group 1) and non-classic (the group 2) restrictive patterns

Вариант	1-я группа, n = 62		2-я группа, n = 86		Достоверность различий
	M ± SD	95%-ный ДИ	M ± SD	95%-ный ДИ	
ЖЕЛ, л	2,46 ± 0,76	2,24–2,67	2,99 ± 0,75	2,81–3,18	< 0,001
ЖЕЛ, % _{долж.}	61 ± 11	53–69	95 ± 14	87–102	< 0,001
ОФВ ₁ , л	2,05 ± 0,66	1,85–2,25	2,42 ± 0,68	2,25–2,60	< 0,001
ОФВ ₁ , % _{долж.}	63 ± 13	54–72	94 ± 16	86–103	< 0,001
МОС _{25–75} , л / с	2,52 ± 1,14	2,26–2,79	2,70 ± 1,18	2,47–2,93	н/д
МОС _{25–75} , % _{долж.}	68 ± 30	54–82	82 ± 32	70–95	< 0,01
Тест Тиффно	0,83 ± 0,06	0,77–0,90	0,81 ± 0,06	0,75–0,86	н/д
ОЕЛ, л	3,52 ± 0,89	3,29–3,76	4,27 ± 0,86	4,07–4,46	< 0,001
ОЕЛ, % _{долж.}	60 ± 11	51–68	84 ± 12	76–91	< 0,001
ООЛ, л	1,17 ± 0,33	1,03–1,31	1,33 ± 0,31	1,21–1,45	< 0,001
ООЛ, % _{долж.}	64 ± 17	54–74	76 ± 18	67–85	< 0,001
ООЛ / ОЕЛ, %	34 ± 7	27–40	32 ± 6	27–37	< 0,05
ООЛ / ОЕЛ, % _{долж.}	103 ± 18	93–114	88 ± 15	80–96	< 0,001
CL _{stat} , л / кПа	0,8 ± 0,6	0,6–1,1	1,4 ± 0,7	1,2–1,6	< 0,001
CL _{stat} , % _{долж.}	33 ± 22	20–46	59 ± 33	46–72	< 0,001
CR, кПа / л	1,53 ± 0,65	1,33–1,73	1,07 ± 0,40	0,94–1,21	< 0,001
ДСЛ, ммоль / мин / кПа	4,13 ± 1,54	3,79–4,47	5,08 ± 1,74	4,8–5,36	< 0,001
ДСЛ, % _{долж.}	43 ± 14	33–54	62 ± 18	53–71	< 0,001
P _{O₂} , мм. рт. ст.	67,2 ± 9,5	66,3–68,1	70,5 ± 7,6	69,8–71,2	< 0,05
P _{O₂} , % _{долж.}	82 ± 13	71–93	88 ± 10	80–95	< 0,01
P _{сO₂} , мм рт. ст.	38,8 ± 3,5	38,3–39,4	39,0 ± 3,7	38,5–39,4	н/д

Примечание: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение; н/д – недостоверно; МОС_{25–75} – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50 % ФЖЕЛ.

чески значимо ниже в 1-й группе, но не выходила за границы физиологической нормы. По показателю P_{CO_2} группы практически не различались, его значения были в пределах нормы как в 1-й ($38,8 \pm 3,5$ мм рт. ст.), так и во 2-й группе ($39,0 \pm 3,7$ мм рт. ст.).

По результатам индивидуального анализа показано, что снижение ЖЕЛ и ОФВ₁ наблюдалось только у 20 % пациентов 2-й группы (см. рисунок). Применительно ко всем обследованным в рамках данного исследования пациентам это означало, что у 54 % больных показатели спирометрии были неинформативны в диагностике рестриктивных нарушений, поскольку не выявлено снижения ЖЕЛ. По сравнению с ЖЕЛ уменьшение ОЕЛ во 2-й группе регистрировалось чаще – ≈ 50 % наблюдений (0,52). ООЛ был снижен у большинства больных 1-й группы (0,81), а во 2-й группе его уменьшение было отмечено только в ≈ 50 % случаев (0,46). В 1-й группе ДСЛ снижалась у всех пациентов, а во 2-й – в 82 % случаев. Понижение P_{O_2} чаще демонстрировалось у пациентов 1-й группы (0,79), во 2-й его нормальные значения и снижение регистрировались практически с одинаковой частотой.

Таким образом, выраженность нарушений вентиляции и газообмена легких в группе с классическим рестриктивным паттерном была достоверно больше, нежели в группе с неклассическим вариантом рестриктивных нарушений. Столь выраженное различие в степени нарушений и отсутствие значимых отличий в частоте встречаемости выявленных вариантов при различных нозологических формах ИЗЛ позволили предположить зависимость классического и неклассического вариантов рестрикции от стадии заболевания. С этой целью были проанализированы результаты динамического наблюдения больных ИЗЛ ($n = 49$) из числа включенных в данное исследование. Срок наблюдения в группе с классическим рестриктивным паттерном составил 0,86–17,8 года, а в группе с неклассическим рестрик-

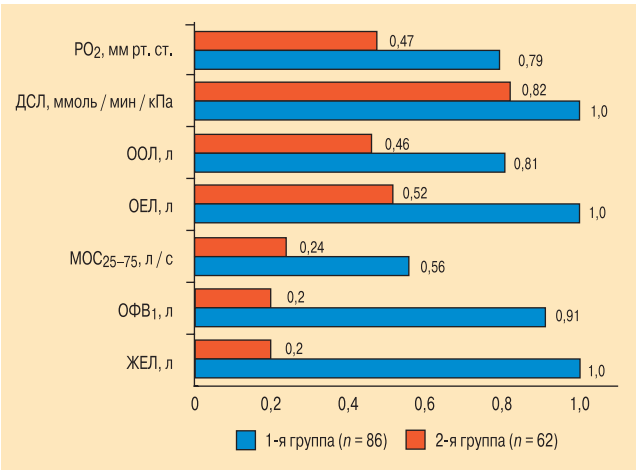


Рисунок. Частота отклонений от нижней границы нормы показателей механики дыхания и легочного газообмена у пациентов с классическим (1-я группа) и неклассическим (2-я группа) рестриктивными паттернами
Figure. A rate of reduction of pulmonary mechanics and gas exchange parameters below the lower normal level in patients with classic (the group 1) and non-classic (the group 2) restrictive patterns

Таблица 3
Изменения классического и неклассического вариантов рестриктивных паттернов в процессе динамического наблюдения в зависимости от формы ИЗЛ
Table 3
Change in classic and non-classic restrictive patterns depending on the form of interstitial lung disease during the patients follow-up

Диагноз	К–К	К–НК	НК–НК	НК–К	Число наблюдений
ИФА	8	6	19	3	36
ЭАА	–	1	5	1	7
ГХЛ	–	–	1	–	1
СОД	–	–	4	1	5
Число наблюдений	8	7	29	5	49

тивным паттерном – 0,68–30,5 года. Выделены следующие варианты изменений исходных вариантов рестриктивных нарушений: К–К – сохранение классического паттерна в течение всего периода наблюдений; НК–НК – сохранение неклассического паттерна в течение всего периода наблюдений; К–НК – трансформация классического паттерна в неклассический в течение периода наблюдения; НК–К – трансформация неклассического паттерна в классический. По результатам анализа полученных данных продемонстрировано, что у абсолютного большинства больных (85 %) с неклассическим паттерном, независимо от диагноза, на протяжении всего периода наблюдения сохранялся первоначальный вариант рестриктивных вентиляционных нарушений (табл. 3). Трансформация его в классический паттерн была отмечена только в 5 случаях. У 50 % больных с классическим вариантом рестрикции сохранялся исходный вариант нарушений, а в остальных случаях наблюдалась его трансформация в неклассический паттерн.

Сохранение "неклассического" рестриктивного паттерна на протяжении длительного периода наблюдений, причем у значительного числа пациентов с разными нозологическими формами ИЗЛ, не позволяло объяснить его возникновение только ранней стадией развития патологического процесса. Очевидно, что это отдельный вариант рестриктивных нарушений, связанный с повышением эластической отдачи легких, наличие которого требует изменения существующих подходов к диагностике этого типа вентиляционных расстройств.

Заключение

Показана низкая чувствительность алгоритма интерпретации легочных функциональных тестов, рекомендованного ATS / ERS, в диагностике рестриктивного типа вентиляционных нарушений. Применение существующих диагностических правил позволило определить рестриктивный паттерн только в 42 % случаев, поскольку у большей части больных ИЗЛ сохранялись нормальные значения ЖЕЛ или ОЕЛ при повышенных значениях индекса рет-

ракции легких и отсутствии функциональных признаков обструктивных нарушений.

Выявленный в ходе настоящего исследования неклассический рестриктивный паттерн, при котором сохраняются нормальные значения ЖЕЛ или ОЕЛ, представляет собой самостоятельный вариант рестриктивного типа вентиляционных нарушений, обусловленный повышением эластической отдачи легких и воспроизводимый при длительном динамическом наблюдении. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости уточнения критериев диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений.

Литература

1. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 948–968.
2. Doherty M.J., Pearson M.G., O'Grady E.A. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax.* 1997; 52: 998–1002.
3. Aaron S.D., Dales R.E., Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest.* 1999; 115 (3): 869–873.
4. Wesotowski S., Boros P. Restrictive pattern in spirometry. Does FEV₁ / FVC need to be increased? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79 (6): 382–387.
5. Каменева М.Ю. Стратегия применения легочных функциональных тестов в работе врача общей практики. *Российский семейный врач.* 2012; 16 (2): 4–8.
6. Свидетельство № 2014620056 РФ. База данных интерстициальных заболеваний легких / Каменева М.Ю., Трофимов В.И., Тишков А.В. Программы для ЭВМ. Базы данных. Топологии интегральных микросхем. 2014; 2.
7. Report working party Standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
8. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Диагностика нарушений функции внешнего дыхания. В кн.: Путов Н.В., ред. Диссеминированные процессы в легких. М.: Медицина; 1984: 53–66.
2. Doherty M.J., Pearson M.G., O'Grady E.A. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax.* 1997; 52: 998–1002.
3. Aaron S.D., Dales R.E., Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest.* 1999; 115 (3): 869–873.
4. Wesotowski S., Boros P. Restrictive pattern in spirometry. Does FEV₁ / FVC need to be increased? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79 (6): 382–387.
5. Kameneva M.Yu. A strategy of pulmonary functional testing in general clinical practice. *Rossiyskiy semeynyy vrach.* 2012; 16 (2): 4–8 (in Russian).
6. Svidetel'stvo № 2014620056 RF. Baza dannykh interstitsial'nykh zabolevaniy legkikh / Kameneva M.Yu., Trofimov V.I., Tishkov A.V. Programmy dlya EVM. Bazy dannykh. Topologii integral'nykh mikroskhem. 2014; 2 (in Russian).
7. Report working party Standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
8. Klement R.F., Zil'ber N.A. Diagnosis of lung function disorders. In: Putov N.V., ed. Pulmonary disseminations. Moscow: *Meditsina*; 1984: 53–66 (in Russian).

Received May 13, 2014
UDC 616.24-008-07

Информация об авторах:

Каменева Марина Юрьевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (941) 753-66-31; e-mail: kmju@mail.ru
Тишков Артем Валерьевич – к. ф.-м. н., зав. кафедрой физики, математики и информатики ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (941) 952-91-85; e-mail: artem.tishkov@gmail.com
Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru

Author information

Kameneva Marina Yur'evna, PhD, Chief Scientist at the Scientific Center of State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (941) 753-66-31; e-mail: kmju@mail.ru
Tishkov Artem Valer'evich, PhD in Physics and Mathematics, Head of Department of Physics, Mathematics and Informatics, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (941) 952-91-85; e-mail: artem.tishkov@gmail.com
Trofimov Vasily Ivanovich, MD, Professor, Head of Department of Hospital Internal Medicine, State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru

References

1. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 948–968.

Поступила 13.05.14
УДК 616.24-008-07

От качественной спирометрии к оптимальной бронхолитической терапии (аналитический обзор)

А.А.Визель, И.Ю.Визель

ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

Резюме

Представлен аналитический обзор современных методов доставки ингаляционных средств в дыхательные пути. Обоснована значимость проведения спирометрии и использования результатов исследования функции внешнего дыхания для выбора ингалятора. Отмечены преимущества и недостатки различных устройств. Приведены данные о применении новых комбинированных препаратов — адrenomиметических и холиноблокирующих бронхолитиков длительного действия.

Ключевые слова: ингалятор, спирометрия, бронхолитический препарат.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-368-372

From high-quality spirometry to optimal bronchodilator therapy (analytical review)

A.A. Vazel', I. Yu. Vazel'

State Institution Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 49, Butlerova str., Kazan', 420012, Tatarstan Republic

Summary

Modern methods of inhaled drug delivery to the respiratory tract were discussed in this analytical review. Significance of spirometry and the importance of spirometric results for the inhaler choice were substantiated. Advantages and disadvantages of different inhalation devices were described. Efficacy of inhalational combination of long-acting anticholinergics and beta-agonists was also reviewed.

Key words: inhaler, spirometry, bronchodilator.

Бронхообструктивная патология разной степени тяжести нарушений широко распространена в разных возрастных группах населения. Наиболее эффективный и безопасный путь доставки лекарственных препаратов при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА) — ингаляционный. Однако у разных пациентов различаются способность к обучению ингаляциям, степени координации, дыхательной недостаточности и комплаентности в целом.

Целью данной статьи явилось определение логики достижения оптимальной бронходилатации на основании выбора оптимального ингалятора и препарата для конкретного пациента.

Спирометрия является высокодостоверным методом оценки вентиляционной способности легких. Спирограмма форсированного выдоха должна отвечать всем критериям качества (быстрота достижения пика выдоха, наличие только 1 пика на кривой, отсутствие артефактов на исходящей части кривой и плато в конце кривой; наличие 3 воспроизводимых кривых). Приказом министра здравоохранения Российской Федерации от 15.11.12 № 916н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Пульмонология"" предусмотрено наличие портативного спирометра в кабинете врача-пульмонолога и в дневном стационаре, а в пульмонологическом отделении — спироанализатора. Вполне логично, когда пульмонолог лично проводит спирометрию теста Вотчала—Тиффно: видит

кривую, слышит выдох, наблюдает больного (звуки на выдохе, степень напряжения, вздутие шейных вен и т. д.). Точное описание техники проведения спирометрии определены публикациями экспертов Европейского респираторного общества [1]. "Золотым стандартом" оценки качества маневра форсированного выдоха является визуальная оценка кривой, включающая обратную экстраполяцию, воспроизводимость кривой и продолжительность форсированного выдоха. О значимости контроля качества кривых поток—объем свидетельствует анализ результатов исследования пациентов ($n = 3\,133$) в Германии: 59 % кривых не соответствовали установленным критериям [2].

Практический врач, диагностирующий и лечащий бронхообструктивную патологию, должен четко понимать значимость как минимум 4 показателей — форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ и пика объемной скорости выдоха (ПСВ). Отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ, не зависящее от пола и возраста пациента, показывает, какую долю ФЖЕЛ пациент способен выдохнуть за 1-ю секунду. Значение ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 0,7 после применения бронхолитического препарата короткого действия является необходимым критерием для дальнейших клинических сопоставлений и клинического диагноза ХОБЛ. Бронхообструктивный синдром характеризуется снижением ОФВ₁ при меньшем снижении или даже нормальных значениях ФЖЕЛ. Возможным заблуж-

дением врача, назначающего бронхолитический препарат, может быть ориентация только на снижение $ОФВ_1$. Но если $ОФВ_1$ и $ФЖЕЛ$ снижены в равной степени (например, по 40 %_{долж.}), то отношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ приближается к единице и делает бронхообструктивный синдром маловероятным, т. е. само по себе значение $ОФВ_1$, как в абсолютных величинах, так и в процентах, по отношению к должным значениям констатирует лишь факт снижения этого показателя и не позволяет делать заключение о наличии обструкции. Иначе говоря, если $ОФВ_1 = 40\%$ _{долж.}, отношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ = 98\%$ (не от должных значений, а абсолютные проценты), то более вероятны нарушения ограничительные, и больному необходимо провести бодиплетизмографию для подтверждения рестрикции. Если же при $ОФВ_1 = 40\%$ отношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ = 40\%$ (или $< 70\%$), то это свидетельствует о высокой вероятности обструктивного синдрома и необходимо провести пробу с бронхолитическим препаратом (обязательным компонентом диагноза ХОБЛ являются данные спирометрии после пробы с бронхолитическим препаратом). У пожилых людей наряду с абсолютными значениями отношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ используется его сравнение с должными величинами (однако следует помнить, что не во всех автоматических спирографах имеется такая возможность!). Значение отношения $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 0,7$ (или $< 70\%$) для пожилых людей может быть нормой и соответствовать возрасту. ПСВ является более динамичным показателем и используется для мониторингирования больных БА (пикфлоуметром измеряется только ПСВ). Пациенты с хорошей мышечной силой могут длительное время развивать высокую скорость выдоха, несмотря на развивающуюся обструкцию, поэтому важна оценка 4 основных спирометрических показателей в комплексе.

Обращение к клинической физиологии дыхания было бы неполным без учета показателя емкости вдоха (ЕВ). Прирост ЕВ даже при отсутствии динамики $ОФВ_1$ свидетельствует об эффективности применяемого бронхолитического препарата, поскольку этим подтверждается уменьшение воздушной ловушки, обусловленной обструкцией, эмфиземой и уплощением купола диафрагмы. Снижение показателя ЕВ в покое указывает на статическую гиперинфляцию, а при нагрузке — на динамическую гиперинфляцию. При ХОБЛ доказана связь одышки при физической нагрузке и результатов 6-минутного шагового теста со значениями ЕВ [3].

В данной работе обсуждение проводится с позиции установленного диагноза ХОБЛ средней тяжести или тяжелого течения (стадии II–III по GOLD (2010) или C–D по классификации GOLD (2011)). Исходя из этого, назначение расширяющих бронхи средств дискуссии не вызывает, однако важно, чтобы при назначении лекарственного средства была обеспечена бронходилатация.

В настоящее время доступен широкий ассортимент средств доставки препаратов непосредственно в дыхательные пути. Вне зависимости от конкретного устройства доставки важнейшими условиями

их применения являются желание и способность пациента ими пользоваться, добросовестное обучение пациента технике применения устройства на 1-м визите к врачу (при назначении) и контроль техники ингаляций на каждом визите. Если назначены 2 препарата (например, 2 бронхолитических препарата длительного действия разных классов), то при применении 2 однотипных устройств — например, 2 дозирующих порошковых ингаляторов (ДПИ) обеспечен лучший эффект, чем при использовании 2 разных устройств, когда больной вынужден менять технику ингаляций. Эти положения определены экспертами Европейского респираторного общества (2011) и одобрены для практики экспертами Российского респираторного общества [4].

Проверку временем выдержали дозирующие аэрозольные ингаляторы (ДАИ). Первым ДАИ был Медихалер® (США, 1956). Образование мелких частиц и их выброс из устройства обеспечивает пропеллент. Современные ДАИ не содержат фреона и облако аэрозоля стало более медленным (струя аэрозоля не бьет в заднюю стенку глотки). Эффективность применения ДАИ определяется координацией вдоха во время ингаляции и последующей задержкой дыхания. Задача пациента — нажать на устройство, вовремя сделать спокойный глубокий вдох и задержать дыхание. Разработаны также дополнительные устройства, при помощи которых уменьшается потеря ингалируемого вещества (синхронеры, спейсеры, аэрокамеры, а также ДАИ, активируемые вдохом). В новых ДАИ увеличена "респираторная" фракция, или доля мелких частиц размером 1–5 мкр, которые достигают мелких дыхательных путей. При полном совершенствовании ДАИ доля доставленной дозы для разных субстанций повысилась с 12 до 51 % [5]. Важным свойством ДАИ является генерация самим устройством частиц заданной величины и качества. Однако при анализе реальной практики показано, что частота ошибок при применении ДАИ достигает 72 %, а ДПИ — 51 % [6]. В случае применения спейсера в популяции пациентов общей врачебной практики частота безошибочного применения ДАИ увеличивается с 6 до 20,8 % [7].

Средства доставки сухих лекарственных веществ (ДПИ) не связаны с координацией вдоха пациента, поскольку сам вдох является тем потоком, который сначала создает мелкие частицы, а затем доставляет их в дыхательные пути. Одним из первых порошковых ингаляторов был Спинхалер® (*Fisons Laboratories*, Великобритания) (1971), представлявшее собой устройство с разовыми капсулами. К настоящему времени накоплен большой опыт применения ДПИ и установлены следующие определяющие факторы:

- эффективность терапевтического эффекта связана с потоком "респираторных" ультрамелких частиц лекарства;
- оптимальный инспираторный поток для ДПИ составляет 60 л / мин (или 4 кПа);
- устройства с высоким сопротивлением не всегда эффективны у больных со значительным снижением вентиляционной способности легких [8].

ДПИ генерируют частицы непосредственно во время вдоха, не содержат пропеллента, не создают ощущение холода в момент ингаляции. Существующие ДПИ весьма различны по дизайну и последовательности действий для подготовки дозы [9]. Разработаны ДПИ с разовыми дозами — в капсулах или в различных блистерах / лентах, либо многодозные, где дозатором является само устройство. При этом лекарственное вещество находится на более крупном носителе (лактозе) и во время вдоха турбулентный поток встряхивает ультрамелкий порошок. При применении ДПИ с одноразовыми капсулами и моделировании в эксперименте скоростей в диапазоне 60–90 л / мин показано преимущество устройства Аэролайзер® (Новартис Фарма, Швейцария) с более крупными частицами лактозы, отдающими при ингаляции больше ультрамелких частиц, чем при применении мелких частиц этого носителя. В сравнительном исследовании [10] доставки флутиказона / сальметерола показано, что ингаляции через капсульный ДПИ Ротакапс / Ротакхалер® (*GlaxoSmith Kline*, Великобритания) концентрация была выше, чем при доставке той же дозы через Дискус® (*GlaxoSmith Kline*, Великобритания) [11].

ДПИ имеют разное сопротивление потоку, которое развивает пациент. Энергия турбулентности равна произведению скорости потока на сопротивление этому потоку. С точки зрения здорового человека с высоким объемом вдоха и хорошим инспираторным усилием сопротивление устройства существенно не влияет на доставку лекарства в легкие. Рассматривая клиническую картину легочных болезней тяжелого течения, важно знать эти параметры пациента, чтобы доставка аэрозоля была оптимальной. Для устройств с высоким сопротивлением ведущим критерием эффективности является высокое инспираторное усилие пациента, а ФЖЕЛ — второстепенным. Если же сопротивление низкое, то вдох легко сделает пациент с низким инспираторным усилием (потоком), но для полной эмиссии (высвобождения) вещества вдох этот должен быть длинным, что определяется величиной ФЖЕЛ (ЖЕЛ) [12]. Показано, что оптимальные значения инспираторного потока составляют 53,9 (Дискус, *GlaxoSmith Kline*, Велико-

британия), 65,8 (Дискхалер®, *GlaxoSmith Kline*, Великобритания), 45,9 (Турбухалер Пульмикорт®, АстраЗенека, Швеция), 48,6 (Турбухалер Симбикорт®, АстраЗенека, Швеция) и 38,0 (Твистхейлер®, Шеринг-Плау, Бельгия) л / мин. Ниже этих значений поток в устройствах становится ламинарным и эффективность доставки вещества падает [13]. В сравнительных клинических исследованиях ДПИ подразделялись по сопротивлению устройств: Бризхалер® (Новартис Фарма, Швейцария), Аэролайзер — низкое, Дискус — среднее, Турбухалер — выше среднего и Изихейлер® (Орион, Финляндия) — высокое [14, 15]. Одно из таких сравнений представлено на рис. 1.

Можно предположить, что при тяжелой рестриктивной патологии (альвеолиты, легочный фиброз) устройства с низким сопротивлением будут менее эффективными, поскольку ведущим функциональным нарушением является снижение емкости легких. При ХОБЛ ведущим функциональным нарушением является ограничение дыхательного потока, которое характеризуется снижением ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ и ПСВ при относительно сохранной ФЖЕЛ. В этой ситуации преимуществом обладают устройства с низким сопротивлением. При прогрессировании ХОБЛ это преимущество очевидно до тех пор, пока ФЖЕЛ не станет низким. У пациентов с крайне тяжелыми смешанными нарушениями оптимальным устройством останется только небулайзер.

При выборе ДПИ важны как сила вдоха, так и его емкость, а для устройств с низким сопротивлением — высокая ЕВ. Среди больных с бронхообструктивной патологией высокие значения этого показателя сохраняются у взрослых с БА, тогда как при ХОБЛ ЕВ снижается, а самая низкая ЕВ отмечается у детей с БА [13]. Эти данные свидетельствуют о неоднозначности подбора ингаляторов у детей и взрослых.

Внутреннее сопротивление новых типов ДПИ распределяется следующим образом:

- для Свингхалер® (*Obucort, Itsuca Pharmaceutical*) — $12,15 \pm 0,40 \times 10^{-2} \sqrt{\text{смH}_2\text{O}} / \text{л} / \text{мин}$;
- для Эллипта® (*GlaxoSmith Kline*, Великобритания) — $8,44 \pm 0,45 \times 10^{-2} \sqrt{\text{смH}_2\text{O}} / \text{л} / \text{мин}$;
- для Дискхалер® — $7,27 \pm 0,40 \times 10^{-2} \sqrt{\text{смH}_2\text{O}} / \text{л} / \text{мин}$;

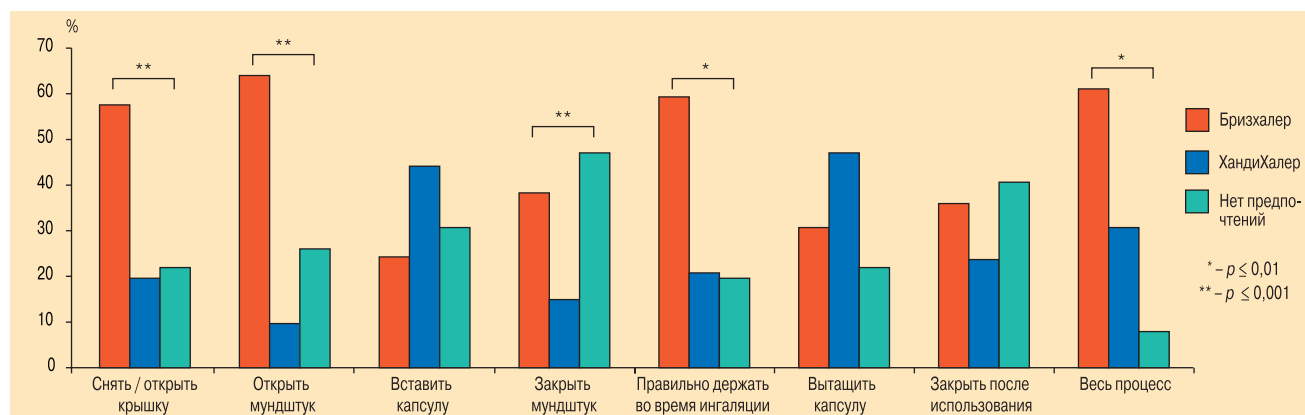


Рис. 1. Предпочтения пациентов (%) при сравнении ДПИ Бризхалер® и ХандиХалер® на разных этапах применения: отмечена степень достоверности в частоте оценки больными каждого действия

Figure 1. Patients' preferences (%) for Breezhaler® and HandyHaler® in different steps of use. A statistically significant difference for the patient's assessment of each step is shown

- для Бризхалер — $5,53 \pm 0,13 \times 10^{-10} \sqrt{\text{смH}_2\text{O}} / \text{л} / \text{мин}$ [16].

При разработке новых видов ДПИ на доклиническом этапе важен прогноз высокой корреляции результатов *in vitro* и *in vivo*. Так, при оценке эффективности устройства с низким сопротивлением Бризхалер применялась модель "идеализированного горла Альберта" для оценки доставки формотерола и индакатерола с помощью технологии создания ультрамельких частиц ПульмоСфер™ (*Inhale Therapeutic Systems*, США). Показаны хорошие результаты применения устройства в отношении общей легочной депозиции, низкой и оральной системной доступности [17]. Сравнительные характеристики устройств и преимущества устройства с низким сопротивлением отражены на рис. 2.

Физические и физиологические факторы, безусловно, являются важными при прогнозировании эффективности терапии ХОБЛ. Но не меньшую роль играет отношение врачей и пациентов к конкретным ДПИ, а также степень комплаентности. Больными ХОБЛ из США, Великобритании, Франции, Италии и Японии, получавшими флутиказон / сальметерол или тиотропий, отмечены важность простоты использования устройства, счетчика доз и количества доз в устройстве, а ключевыми факторами названы снижение числа подготовительных операций с устройством перед вдохом вещества, подтверждение того, что ингаляция была проведена правильно, простота координации при вдохе и наименьшее сопротивление при вдохе из ингалятора. Медицинскими работниками наиболее важными моментами подбора устройства названы удовлетворенность пациента и простота использования. Наличие счетчика доз, многодозовый или однодозовый дизайн они сочли менее значимыми в сравнении с удовлетворенностью пациента и стоимостью препарата [18]. При сравнительном исследовании ингаляторов Аэролайзер, Аутохалер®, Бризхалер, Дискус, ХандиХалер®, ДАИ без спейсера, Миат-халер® (*MIAT S.p.A.*, Италия), Новолайзер®, Респимат® и / или Турбухалер показано, что между частотой правильного использования устройств и предпочтениями пациентов отсутствует прямая зависимость: даже при неправильном использовании устройство могло быть удобным больному [19]. Это еще раз подчеркивает значимость обучения каждого пациента и контроля техники ингаляций на каждом визите.

Примером успешного применения ДПИ с низким сопротивлением в клинической практике терапии ХОБЛ и БА является применение устройств с разовой системой дозирования в виде капсул — Аэролайзер и Бризхалер. Пациент сам закладывает капсулу в устройство, прокалывает ее, нажимая на специальные клавиши, и вдыхает препарат через мундштук. Во время вдоха капсула вибрирует в устройстве, издавая характерный звук. Унесенные турбулентным потоком частицы поступают в дыхательные пути, а более тяжелые частички лактозы остаются во рту — пациент чувствует сладковатый вкус. Перед тем как выбросить использованную кап-

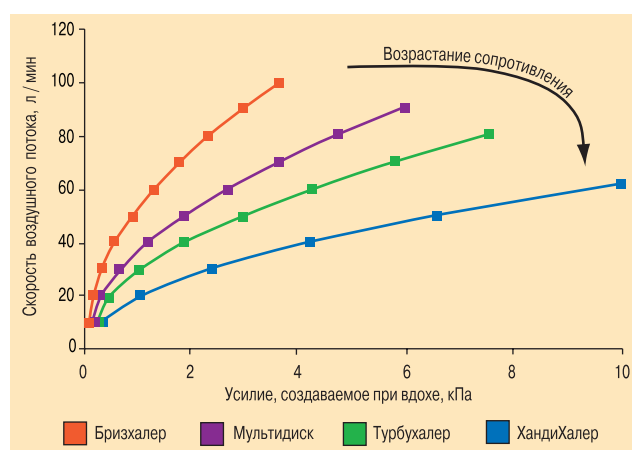


Рис. 2. Соотношение скорости инспираторного потока и инспираторного усилия при применении 4 ДПИ: наименьший уровень сопротивления и требуемого усилия был у ДПИ Бризхалер
Figure 2. A ratio between inspiratory flow rate and inspiratory effort for four PIs. The lowest resistance and the lowest effort required were shown in Breezhaler

сулу, пациент может убедиться в том, что она пуста, отсюда возникает алгоритм уверенности "слышу—чувствую—вижу". Как в клинических исследованиях, так и в реальной практике накоплен положительный опыт сочетания адrenomиметических и холиноблокирующих бронхолитических препаратов длительного действия (индакатерол + тиотропий, аклидиний + формотерол, умеклидиний + вилантерол). Индакатерол стал первым среди адrenomиметиков ультрадлительного действия в отечественной клинической практике. Гликопирроний стал первым зарегистрированным в России холиноблокатором 24-часового действия с быстрым начальным эффектом. Эффективным оказалось и последовательное применение индакатерола и гликопиррония, обусловившее создание фиксированной комбинации этих препаратов со средством доставки ДПИ Бризхалер. Практически синхронное и быстрое начало бронходилатации и равная ее длительность в течение 1 суток, доказанные при использовании одного и того же устройства, позволяют прогнозировать хороший эффект препарата в реальной практике. Кроме того, такая фиксированная комбинация должна дать большую комплаентность, чем последовательное применение препаратов, каждый из которых дает пациенту ощущение облегчения в течение первых 3—15 мин. По результатам рандомизированных клинических исследований фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (Бризхалер) показано снижение риска обострений ХОБЛ при сравнении с другими препаратами и средствами доставки даже при крайне тяжелой степени заболевания. Более отчетливое преимущество установлено при сравнении с монотерапией адrenomиметическими и холиноблокирующими бронхолитическими препаратами длительного действия [20, 21].

Современная классификация ХОБЛ (GOLD, 2011) к настоящему времени усовершенствована. В отличие от прежней "спирометрической" классификации, расширились не только понимание ХОБЛ как предотвратимого и курабельного заболевания

с различными фенотипами своего проявления, но и диапазон применения лекарственных средств, среди которых — бронхолитические препараты длительного действия, представленные во всех 4 квадрантах (ABCD). Одним из ключевых моментов изменения классификации стало применение частоты обострений как сопоставимого со спирометрическими данными фактора тяжести ХОБЛ. В последней редакции GOLD комбинации адrenomиметических и холиноблолирующих бронхолитических препаратов длительного действия в таблице препаратов, рекомендованных для терапии ХОБЛ, включены комбинации индакатерол / гликопирроний и вилантерол / умеклидиний. Оба препарата доставляются в легкие с помощью ДПИ. Индакатерол и гликопирроний доставляются посредством Бризхалер, клиническая эффективность и удобство которого для пациентов доказаны во многих рандомизированных клинических исследованиях. Комбинация этих препаратов предлагается с тем же устройством, что упрощает перевод больных ХОБЛ, получавших один из препаратов, на их комбинацию.

Заключение

Таким образом, при терапии ХОБЛ комбинированными базисными препаратами при помощи одного средства доставки обеспечивается высокая приверженность лечению, повышается качество жизни и ОФВ₁, и соответственно удлиняется период ремиссии хронического заболевания.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО "Новартис Фарма" (Россия) в соответствии с внутренней политикой общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО "Новартис Фарма", его работники и представители не принимали участия в написании настоящей статьи и не несут ответственности за ее содержание, а также за любые возможные договоренности либо финансовые соглашения с третьими лицами, относящиеся к данной статье. Мнение ООО "Новартис Фарма" может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

406752/GENMED/A4/07.15/2000

Литература / References

- Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. ATS / ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338.
- Müller-Brandes C., Krämer U., Gappa M. et al. LUNOKID: can numerical American Thoracic Society / European Respiratory Society quality criteria replace visual inspection of spirometry? *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (5): 1347–1356.
- Satake M., Shioya T., Uemura S. et al. Dynamic hyperinflation and dyspnea during the 6-minute walk test in stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 153–158.
- Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H.C. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies: ERS / ISAM Task force report. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1331.
- Sheth P., Stein S.W., Myrdal P.B. Factors influencing aerodynamic particle size distribution of suspension pressurized metered dose inhalers. *AAPS PharmSciTech.* 2015; 16 (1): 192–201.
- de Oliveira P.D., Menezes A.M., Bertoldi A.D. et al. Assessment of inhaler techniques employed by patients with respiratory diseases in southern Brazil: a population-based study. *J. Bras. Pneumol.* 2014; 40 (5): 513–520.
- Ganguly A., Das A.K., Roy A. et al. Study of proper use of inhalational devices by bronchial asthma or COPD patients attending a tertiary care hospital. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014; 8 (10): HC04–07.
- Hoppentocht M., Hagedoorn P., Frijlink H.W., de Boer A.H. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2014; 75: 18–31.
- Sliwiński P., Chazan R., Dąbrowiecki P. et al. Influence of inhaler and fine particle on efficacy of inhalation therapy in COPD. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (3): 300–310.
- Du P., Du J., Smyth H.D. Evaluation of granulated lactose as a carrier for DPI formulations 1: effect of granule size. *AAPS PharmSciTech.* 2014; 15 (6): 1417–1428.
- Mehta R., Daley-Yates P.T., Jenkins K. et al. Pharmacokinetics of fluticasone propionate and salmeterol delivered as a combination dry powder via a capsule-based inhaler and a multi-dose inhaler. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 29 (1): 66–73.
- Azouz W., Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (2): 208–213.
- Kanabuchi K., Kondo T., Tanigaki T. et al. Minimal inspiratory flow from dry powder inhalers according to a biphasic model of pressure vs. flow relationship. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 2011; 36 (1): 1–4.
- Azouz W., Chetcuti P., Hosker H.S. et al. The inhalation characteristics of patients when they use different dry powder inhalers. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (1): 35–42.
- Chapman K.R., Fogarty C.M., Peckitt C. et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 353–363.
- Kondo T., Tanigaki T., Hibino M. et al. Resistances of dry powder inhalers and training whistles and their clinical significance. *Aerugi.* 2014; 63 (10): 1325–1329.
- Weers J.G., Clark A.R., Rao N. et al. In vitro-in vivo correlations observed with indacaterol-based formulations delivered with the Breezhaler®. *Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2014, Dec. 17 [Epub ahead of print].
- Molimard M., Colthorpe P. Inhaler devices for chronic obstructive pulmonary disease: insights from patients and healthcare practitioners. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (3): 219–228.
- Frampton J.E. QVA149 (indacaterol / glycopyrronium fixed-dose combination): a review of its use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2014; 74 (4): 465–488.
- Prakash A., Babu K.S., Morjaria J.B. Profile of inhaled glycopyrronium bromide as monotherapy and in fixed-dose combination with indacaterol maleate for the treatment of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 111–123.

Поступила 01.06.15

УДК 615.234-035

Received June 01, 2015

UDC 615.234-035

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (843) 279-80-03; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Authors information

Vizel' Aleksandr Andreevich, MD, Professor, Head of Department of Phthiology and Pulmonology, State Institution Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Vizel' Irina Yur'evna, PhD, Assistant Lecturer at the Department of Phthiology and Pulmonology, State Institution Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (843) 279-80-03; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Лечение и профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких с включением эрдостеина

А.В.Будневский, А.В.Перцев, Е.С.Овсянников

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

Резюме

При обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) значительно снижается качество жизни и увеличиваются затраты на лечение заболевания. В лечении и профилактике обострений ХОБЛ наряду с антибактериальными и бронхорасширяющими препаратами важную роль играют муколитические лекарственные средства. По результатам анализа данных литературы установлено, что эрдостеин, обладая выраженным антиоксидантным, антиадгезивным, противовоспалительным и мукорегуляторным действием, оказывает значимое влияние на клинические проявления у пациентов с ХОБЛ, а при использовании комплексного подхода в лечении обострений ХОБЛ с включением эрдостеина сокращается продолжительность обострения, госпитализации и нетрудоспособности.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, лечение, эрдостеин.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-373-377

Treatment and prevention of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with erdosteine

A.V.Budnevskiy, A.V.Pertsev, E.S.Ovsyannikov

State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394000, Russia

Summary

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) significantly reduce quality of life and increase a cost of disease treatment. Apart from antibiotics and bronchodilators, mucolytic agents play an important role in treatment and prevention of AECOPD. A literature review showed that erdosteine has significant antioxidant, antiadhesive, antiinflammatory and mucoregulatory properties and could effect clinical signs and symptoms of COPD. Use of erdosteine in patients with AECOPD could reduce durations of AECOPD, hospitalizations due to AECOPD and work-off periods.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, treatment, erdosteine.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), наносящая существенный экономический и социальный ущерб, является одной из ведущих причин заболеваемости и смерти в мире [1–3]. При этом лечение обострений ХОБЛ вносит существенный вклад в структуру экономических затрат, связанных с этим заболеванием [1, 3, 4]. Перечень факторов, оказывающих влияние на заболеваемость ХОБЛ, достаточно широк. Среди них особое значение придается курению, общему старению населения, загрязнению атмосферы, вызванному масштабным расширением промышленно-производственной сферы [1, 2, 5]. Риски, связанные с обострением ХОБЛ, значительно повышаются вследствие несвоевременного выявления заболевания и недостаточной эффективности проводимой терапии [3, 4, 6, 7]. В современных условиях меры по профилактике как самой ХОБЛ, так и ее обострений являются социально значимыми и экономически обоснованными [2].

Обострение ХОБЛ определяется как острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, выходящим за границы их обычных ежедневных вариаций, при котором требуется модификация терапии [1, 2]. Частота возникновения

обострений не является стабильной и подвержена изменениям под действием тех или иных факторов [8, 9]. У многих пациентов обострения ХОБЛ повторяются довольно часто — > 2 эпизодов в течение 1 года [2, 5, 6, 10]. Наиболее эффективной формой прогнозирования частоты обострений является установление динамики предшествующих случаев, основанное на анамнестических данных [1, 2, 8, 10].

При правильно подобранной фармакотерапии снижается выраженность симптомов ХОБЛ, частота и тяжесть обострений, улучшается общее состояние здоровья и переносимость физической нагрузки [11].

Антибактериальная терапия обострений ХОБЛ

Обострения ХОБЛ в большинстве случаев провоцируются вирусной и бактериальной инфекцией верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева [1, 12, 13]. При этом наблюдаются выраженные воспалительные явления, развивается гиперинфляция со снижением экспираторного потока, усиливается одышка [2]. Появление при обострении гнойной мокроты рассматривается как показание для назначения антибактериальных препаратов

(АБП) [2, 10, 14]. При недостаточно выраженном ответе на эмпирическую антибактериальную терапию необходимо тщательное исследование мокроты на флору, а также определение ее чувствительности к различным АБП. Выявление наиболее эффективных АБП и комплексное их применение при необходимости является важным условием эффективного лечения инфекционных обострений ХОБЛ [11, 12]. Активное применение АБП у больных с тяжелым обострением ХОБЛ оказывает благоприятное воздействие на функцию легких, при этом сокращаются сроки госпитализации, уменьшается вероятность повторных обострений. Так, по данным ряда исследований, в случае применения антибактериальной терапии у данного контингента больных риск смерти снижается на 77 %, а риск неэффективности лечения – на 53 % [12]. При неосложненном обострении ХОБЛ, которое чаще всего ассоциируется с такими возбудителями, как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, антибактериальную терапию следует начинать с применения амоксициллина или макролидов (азитромицин, кларитромицин). Из альтернативных препаратов предпочтение следует отдавать ингибиторзащищенным пеницилинам или "респираторным" фторхинолонам (моксифлоксацин, левофлоксацин). В случае осложненного обострения ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) = 35–50 %_{долж.}) среди возбудителей нередко обнаруживаются *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, поэтому лечение рекомендуется начинать с введения амоксициллина клавуланата или "респираторных" фторхинолонов.

Роль муколитической терапии при обострении ХОБЛ

Наряду с использованием АБП, бронхорасширяющих и противовоспалительных препаратов патогенетическая обоснованность применения муколитических лекарственных средств при лечении пациентов с обострением ХОБЛ не вызывает сомнений. При приеме муколитических препаратов улучшается отхождение бронхиального секрета, снижается риск развития мукостаза, что способствует улучшению бронхиальной проходимости [1, 2, 12]. Кроме того, значительно снижается вероятность персистенции патогенных микроорганизмов в дыхательных путях. При воздействии муколитических препаратов изменяются реологические свойства мокроты, ее консистенция и слизиобразование, нормализуется биохимический состав слизи [8, 9]; стабильный клинический эффект отмечается на 2–4-й день в зависимости от характера и выраженности патологических изменений. Об эффективности муколитической терапии, помимо улучшения реологических свойств мокроты, свидетельствует уменьшение одышки, кашля, а также улучшение показателей функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$, форсированной жизненной емкости легких, индекса Тиффно), а также газового состава крови, характеризующего наличие и степень выраженности дыхательной недостаточности [9, 10, 13]. Применение муколитических препаратов в лечении ХОБЛ ока-

зывает ощутимый эффект, при этом уменьшается число обострений, потребность в АБП, снижается их продолжительность [9, 10].

Эрдостеин в лечении и профилактике обострений ХОБЛ

Благодаря уникальным фармакологическим свойствам в сочетании с несколькими механизмами воздействия муколитический препарат эрдостеин оказывает выраженное влияние на течение ХОБЛ [15, 16].

Клиническая эффективность эрдостеина при обострении ХОБЛ и ХОБЛ в стадии ремиссии доказана по результатам < 50 клинических исследований ($n \approx 5\,500$), включая сравнительные исследования применения других муколитических препаратов (N-ацетилцистеин, амброксол).

Мукорегуляторная активность. При воздействии активного метаболита эрдостеина Мет-I, в котором содержится свободная SH-группа, разрывающая дисульфидные связи гликопротеинов мокроты, улучшаются ее реологические свойства и мукоцилиарный клиренс за счет непрямого действия и прямого влияния на движение ресничек эпителия респираторного тракта, значительно снижаются ее эластичность и концентрация гликопротеинов, гиперсекреция и объем отделяемой мокроты [15, 17].

Антиоксидантная активность. Активные формы кислорода не только оказывают прямое цитотоксическое воздействие на все клеточные структуры респираторного эпителия, но и индуцируют механизмы хронизации ХОБЛ, при этом увеличивается число нейтрофилов и других клеток фагоцитоза, запускается процесс аутоиммунного воспаления; активируются протеазы, в частности коллагеназы; инактивируются антипротеазы (α_1 -антитрипсин и т. п.); протеазно-антипротеазный баланс смещается в сторону протеолиза, что приводит к альвеолярной деструкции. При хроническом легочном воспалении, вызванном оксидативным стрессом, возникает легочный фиброз и ремоделирование легочной ткани. В случае оксидативного стресса снижаются порог восприимчивости клеток к повреждающему действию оксидантов и эндогенный антиоксидантный потенциал. У больных ХОБЛ происходит дисбаланс оксидантно-антиоксидантного потенциала с нарушением механизмов антиоксидантной защиты. Таким образом, применение препарата с антиоксидантными свойствами у пациентов с ХОБЛ патогенетически оправдано. Доказано прямое нейтрализующее воздействие эрдостеина на свободные радикалы, при этом также увеличивается концентрация эндогенных антиоксидантов. В ряде экспериментов *in vitro* продемонстрирован прямой антиоксидантный эффект эрдостеина, выражающийся в снижении продукции активных форм кислорода, таких как гипохлорная кислота, гидрогенпероксид, супероксид анион [15, 17, 18].

В исследованиях на животных *in vivo* доказана эффективность эрдостеина в отношении тканевого повреждения, вызванного продуктами оксидативного стресса. При воздействии эрдостеина в плазме крови и бронхиальном секрете увеличивается

уровень глутатиона; эрдостеин также обладает протективными свойствами в отношении никотин-индуцированной инактивации α_1 -антитрипсина и никотин-индуцированной дисфункции нейтрофилов [19–22].

Противовоспалительная активность. В ряде исследований показана местная противовоспалительная активность эрдостеина, начиная с 4-го дня терапии, что сопровождалось снижением уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкинов-6, -8 и фактора некроза опухоли- α [19, 21]. Кроме того, наблюдалось увеличение ОФВ₁ в ответ на ингаляцию салбутамола у курильщиков с ХОБЛ [23].

Антиадгезивная активность. До 70 % всех обострений ХОБЛ связано с бактериальной инфекцией [9]. Эрдостеин обладает доказанной антиадгезивной активностью, т. к. бактериальная колонизация была бы невозможна без адгезии бактерий к клеткам эпителия дыхательных путей. Антиадгезивные эффекты препарата реализуются на уровне блокады образования соединительных мостиков между рецепторами клеточной мембраны и микрофиламентами бактерий. При воздействии активного метаболита эрдостеина Мет-І в концентрации, эквивалентной определяемой в бронхиальном секрете после перорального приема в терапевтических дозах, значительно снижается бактериальная адгезия к клеткам эпителия человека. Эрдостеин способствует увеличению концентрации АБП в мокроте и периода его последствия, чем обусловлен его выраженный антибактериальный эффект [24].

В сравнительном исследовании у пациентов со стабильной ХОБЛ ($n = 155$) в течение 8 мес. показано существенное снижение частоты обострений и длительности госпитализаций в случае приема эрдостеина по сравнению с группой плацебо [15]. По данным Респираторного опросника госпиталя Святого Георгия на фоне активной терапии эрдостеином качество жизни пациентов с респираторной патологией при сравнении с группой плацебо как по каждому показателю, так и суммарно было выше. По окончании лечения в группе активной терапии отмечены также более высокие показатели функции внешнего дыхания, в частности ОФВ₁. В группе получавших эрдостеин по сравнению с плацебо затраты на лечение 1 пациента (прямые и косвенные медицинские, число дней нетрудоспособности) были на 30 % меньше [15].

В сравнительном исследовании эффективности эрдостеина и амброксола у больных с обострением ХОБЛ показано, что в случае приема эрдостеина по сравнению с амброксолом выраженность кашля снижается эффективнее; гораздо быстрее наступает отхождение мокроты (у 59,3 % пациентов – ко 2-му дню, у 88,9 % – к 5-му дню в сравнении с амброксолом – 28,1 и 56,3 % соответственно). Отмечалось также улучшение параметров вязкости и эластичности мокроты (у 37,5 % пациентов – ко 2-му и у 52,5 % – к 5-му дню в сравнении с амброксолом – 15,8 и 36,8 % соответственно). Мукоцилиарный транспорт (коэффициент адгезии мокроты

и функция цилиарного эпителия) улучшился в обеих группах, однако в группе эрдостеина динамика показателей достоверно менялась у 74,6 %, в группе амброксола – у 57,5 % больных [16].

Эрдостеин характеризуется хорошим профилем безопасности и переносимости, а нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта в виде изжоги, тошноты (редко – диареи) носили невыраженный характер. Это объясняется наличием блокированных сульфгидрильных групп, активизирующихся только после превращения эрдостеина в Мет-І, что происходит не в желудке, а после первого прохождения через печень [16, 17].

Эрдостеин комбинируется с различными АБП (ампициллин, амоксициллин, ципрофлоксацин, котримоксазол) без увеличения риска развития побочных эффектов. Усиления побочных эффектов на фоне терапии эрдостеином в комбинации с теофиллином или β_2 -адреномиметиками не зарегистрировано [15, 16]. Эти преимущества эрдостеина особенно важны для пациентов с ХОБЛ, длительно принимающих муколитические препараты, а также у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Заключение

Установлено, что при лечении обострений ХОБЛ с включением эрдостеина при комплексном подходе достоверно уменьшается выраженность симптомов, сокращается период обострения, снижаются потребность в АБП, частота госпитализаций и число дней нетрудоспособности, повышается уровень контроля над заболеванием. Эффективность эрдостеина объясняется мощным антиоксидантным, антиадгезивным, противовоспалительным и мукорегуляторным действием, что оказывает положительное влияние на показатели функции внешнего дыхания и клинические симптомы у пациентов с ХОБЛ. При терапии обострений ХОБЛ с включением эрдостеина отмечается выраженная положительная динамика клинико-инструментальных и медико-экономических показателей.

Литература

1. 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.
2. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество; 2012.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. *Пульмонология*. 2013; 3: 5–19.
4. Авдеев С.Н. Новые возможности противовоспалительной терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2013; 4: 95–101.
5. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В. и др. Диагностическое значение биомаркеров системного

- воспаления при хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2014; 92 (9): 16–21.
6. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Перцев А.В. Компьютерная система мониторинга хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 2: 69–72.
 7. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В. Прогностическое значение биомаркеров в оценке эффективности терапии хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы). *Молодой ученый*. 2014; 65 (6): 284–287.
 8. Hasegawa K., Tsugawa Y., Tsai C.-L. et al. Frequent utilization of the emergency department for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2014; 15: 40.
 9. Yang H., Xiang P., Zhang E. et al. Predictors of exacerbation frequency in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Med. Res.* 2014; 19: 18.
 10. Csikesz N.G., Gartman E.J. New developments in the assessment of COPD: early diagnosis is key. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; (9): 277–286.
 11. Wang Y., Stavem K., Dahl F.A. et al. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 99–105.
 12. Puneekar Y.S., Shukla A., Müllerova H. COPD management costs according to the frequency of COPD exacerbations in UK primary care. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 65–73.
 13. Solem C.T., Sun S.X., Sudharshan L. et al. Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 641–652.
 14. Stafyla E. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation frequency and severity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 533–535.
 15. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of long term treatment with erdoesteine on COPD: The EQUALIFE Study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004; 30:143.
 16. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdoesteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2007; 1: 307–316.
 17. Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH-metabolite 1 of erdoesteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 2000; 50 (8): 739–746.
 18. Dal Sasso M., Culici M., Bianchi T. et al. Inhibitory effects of metabolite 1 of erdoesteine on the generation of nitric oxide and peroxynitrite chemiluminescence by human neutrophils. *Pharmacology*. 2004; 71: 120–127.
 19. Hayashi H., Hosoe H., Kaise T., Ohmori K. Protective effects of Erdosteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic inflammation in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000; 52: 1411–1416.
 20. Ege E., Ilhan A., Gurel A. et al. Erdosteine ameliorates neurological outcome and oxidative stress due to ischemia / reperfusion injury in rabbit spinal cord. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2004; 28: 379–386.
 21. Sener G., Sehirli A.O., Toklu H.Z. et al. Erdosteine treatment attenuates oxidative stress and fibrosis in experimental biliary obstruction. *Pediatr. Surg. Int.* 2007; 5: 123–126.
 22. Sener G., Aksoy H., Sehirli O et al. Erdosteine prevents colonic inflammation through its antioxidant and free radical scavenging activities. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52 (9): 2122–2132.
 23. Dal Negro R.W., Visconti M., Trevisan F. et al. Erdosteine 600 mg, but not placebo and NAC 1200 mg, restores airways response to inhaled salbutamol 200 mcg in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 354.
 24. Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH-metabolite of Erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy*. 2001; 47: 208–214.

Поступила 05.12.14

УДК 616.24-036.12-085.2

References

1. 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).
2. Belevskiy A.S., ed. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2011. Translated from English. Moscow: *Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo*; 2012 (in Russian).
3. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease: acute exacerbation. *Pul'monologiya*. 2013; 3: 5–19 (in Russian).
4. Avdeev S.N. New possibility of antiinflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; 4: 95–101 (in Russian).
5. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Chernov A.V. et al. Diagnostic value of systemic inflammation biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 92 (9): 16–21 (in Russian).
6. Budnevskiy A.V., Burlachuk V.T., Pertsev A.V. Computed monitoring of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; 2: 69–72 (in Russian).
7. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Chernov A.V. Prognostic value of biomarkers for assessment of treatment efficacy in chronic obstructive pulmonary disease (review). *Molodoy uchenyy*. 2014; 65 (6): 284–287 (in Russian).
8. Hasegawa K., Tsugawa Y., Tsai C.-L. et al. Frequent utilization of the emergency department for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2014; 15: 40.
9. Yang H., Xiang P., Zhang E. et al. Predictors of exacerbation frequency in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Med. Res.* 2014; 19: 18.
10. Csikesz N.G., Gartman E.J. New developments in the assessment of COPD: early diagnosis is key. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; (9): 277–286.
11. Wang Y., Stavem K., Dahl F.A. et al. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 99–105.
12. Puneekar Y.S., Shukla A., Müllerova H. COPD management costs according to the frequency of COPD exacerbations in UK primary care. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 65–73.
13. Solem C.T., Sun S.X., Sudharshan L. et al. Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 641–652.
14. Stafyla E. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation frequency and severity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 533–535.
15. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of long term treatment with erdoesteine on COPD: The EQUALIFE Study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004; 30:143.

16. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2007; 1: 307–316.
17. Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH-metabolite 1 of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 2000; 50 (8): 739–746.
18. Dal Sasso M., Culici M., Bianchi T. et al. Inhibitory effects of metabolite 1 of erdosteine on the generation of nitric oxide and peroxynitrite chemiluminescence by human neutrophils. *Pharmacology.* 2004; 71: 120–127.
19. Hayashi H., Hosoe H., Kaise T., Ohmori K. Protective effects of Erdosteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic inflammation in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000; 52: 1411–1416.
20. Ege E., Ilhan A., Gurel A. et al. Erdosteine ameliorates neurological outcome and oxidative stress due to ischemia / reperfusion injury in rabbit spinal cord. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2004; 28: 379–386.
21. Sener G., Sehirli A.O., Toklu H.Z. et al. Erdosteine treatment attenuates oxidative stress and fibrosis in experimental biliary obstruction. *Pediatr. Surg. Int.* 2007; 5: 123–126.
22. Sener G., Aksoy H., Sehirli O et al. Erdosteine prevents colonic inflammation through its antioxidant and free radical scavenging activities. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52 (9): 2122–2132.
23. Dal Negro R.W., Visconti M., Trevisan F. et al. Erdosteine 600 mg, but not placebo and NAC 1200 mg, restores airways response to inhaled salbutamol 200 mcg in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 354.
24. Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH-metabolite of Erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy.* 2001; 47: 208–214.

Received December 5, 2014
UDC 616.24-036.12-085.2

Информация об авторах

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., профессор, декан факультета подготовки кадров высшей квалификации, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (4732) 59-89-90; e-mail: budnev@list.ru

Перцев Александр Владимирович – очный аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (4732) 63-81-30; e-mail: pertsev.vrn@yandex.ru

Овсянников Евгений Сергеевич – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru

Author information

Budnevskiy Andrey Valerievich, MD, Professor, Head of Department of General Internal Medicine, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 63-81-30; e-mail: pertsev.vrn@yandex.ru

Pertsev Aleksandr Vladimirovich, PhD student, Department of General Internal Medicine, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 63-81-30; e-mail: pertsev.vrn@yandex.ru

Ovsyannikov Evgeniy Sergeevich, PhD, Associate Professor, Department of General Internal Medicine, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru

Остеопластическая пульмопатия как эпителиально-мезенхимальная трансформация и пневмокониоз (аналитический обзор и собственное наблюдение)

О.И.Бондарев, В.В.Разумов, А.Л.Ханин

ГБОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей" Минздрава России: 654005, Кемеровская обл., Новокузнецк, пр. Строителей, 5

Резюме

Приводятся анализ данных литературы по проблеме легочной оссификации, а также собственное наблюдение заболевания и результаты иммуногистохимического исследования легочного биоптата на феномен эпителиально-мезенхимальной трансформации у шахтера. Развитие зон легочного фиброза, локализация костной ткани преимущественно в этих зонах, периостальное расположение угольной пыли и гетеротопический характер оссификации, предполагающей избыточность морфогенетической реакции клеток фибропластического фенотипа, свойственную пневмокониозам, рассматриваются в качестве аргумента в пользу оссификации как проявления пневмокониоза. Выявление в бронхиальном эпителии и клетках зон легочного фиброза виментина как маркера менее дифференцированного состояния клеток мезенхимальной принадлежности указывает на причастность к фиброзу нерезидентных прогениторных клеток легких или циркулирующих стволовых клеток костномозгового происхождения как специализированных эпителиальных клеток бронхов, изменивших свой фенотип.

Ключевые слова: легочная оссификация, пневмокониоз, эпителиально-мезенхимальная трансформация, виментин.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-378-383

Osteoplastic pneumopathy as epithelial-mesenchymal transformation and pneumoconiosis (analytical review and own observations)

O.I.Bondarev, V.V.Razumov, A.L.Khanin

State Institution "Novokuznetsk State Institute of Physician Postgraduate Education", Healthcare Ministry of Russia: 5, av. Stroiteley, Kemerovo reg., Novokuznetsk, 654005, Russia

Summary

This is a review of published data on pulmonary ossification and a description of case report of a miner with pulmonary ossification considered as a manifestation of pneumoconiosis. Diagnosis was confirmed by immunohistochemical investigation of lung biopsy specimens that revealed epithelial-mesenchymal transformation. Foci of pulmonary fibrosis with bone tissue accumulation, periosteal coal dust accumulation and heterotopic type of ossification suggesting an excessive morphogenic response of fibroblastic phenotype cells that is a typical sign of pneumoconiosis were considered as ossification which in turn was a manifestation of pneumoconiosis. The presence of vimentin as a marker of the less differentiated mesenchymal cells showed that fibrosis was related neither to resident progenitor cells nor circulating bone marrow stem cells but to specialized bronchial epithelium cells with changed phenotype.

Key words: pulmonary ossification, pneumoconiosis, epithelial-mesenchymal transformation, vimentin.

Развитие в легких костной ткани с очагами миелопоэза или без таковых (*respir.*: остеопластическая пульмопатия (ОП); [1–6]; дендриформная легочная оссификация [7–10]; диффузная легочная оссификация [11–15]; идиопатическая легочная оссификация [8, 16–19]; гетеротопическая легочная оссификация [20]; диссеминированные оссифицированные узлы в легких; в публикациях 1950–70-х годов — гетеротопические костные образования в легких) является крайне редкой формой гетеротопической оссификации.

В мировой литературе описано от 140 до 200 наблюдений ОП. Найдено 119 публикаций по ОП в виде тезисов или статей, > 50 % из которых доступны для анализа. В отечественной литературе за последние десятилетия опубликовано 5 описаний авторских наблюдений ОП [1, 4–6, 15] и 3 обзора по проб-

леме легочных кальцификаций и оссификаций [3, 4, 21]. В данном обзоре из понятия ОП исключены такие формы, как остеохондропластическая трахеобронхопатия, торакальный (микро)литиаз и легочная кальцификация без гистологических доказательств наличия в ней костной ткани.

Практическая казуистичность случаев развития ОП исключает ее из круга проблем пылевой патологии органов дыхания, тем более что она редко встречается у лиц, подвергавшихся воздействию повышенной запыленности окружающей среды. В зарубежной литературе описаны 2 случая ОП, в которых предполагается повышенная запыленность рабочих мест пациентов, но тем не менее не поставленная в причинную связь с развитием заболевания. В 1 случае ОП была диагностирована у 83-летнего

мужчины со спонтанным пневмотораксом, который некогда работал дантистом и периодически находился в зубопротезной мастерской, в которой для полировки зубных протезов использовался мелкий песок [22]. При гистологическом исследовании легочной ткани в зоне затемнения, полученном при торакоскопии, выявлены дендриформная оссификация легких и отсутствие признаков пневмокониоза. В публикации [23] описано случайное рентгенологическое выявление дендриформной легочной оссификации у 77-летнего мужчины с карциномой мочевого пузыря и сопутствующими ишемической болезнью сердца, инсультом, гипертонией и гиперхолестеринемией. Во время работы пациент подвергался воздействию асбеста. Однако асбестоз был исключен у больного без биопсии, на основании только клинко-рентгенологических данных. В публикации [24] сообщается о сочетании ОП с асбестозом, но лапидарность изложения резюме статьи и ее недоступность мешают восприятию этой информации как заслуживающей внимания. Только в 2 работах приведены аргументированные доказательства сочетания интерстициальной формы пневмокониоза от воздействия редкоземельных металлов с дендриформной оссификацией легких, верифицированной гистологически: в 1-м случае у 38-летнего мужчины с помощью компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения выявлены крошечные диффузные округлые или четкообразные уплотнения костной плотности с ветвистой архитектоникой, расположенные в интерлобулярных перегородках [25]; во 2-м — при проведении аналитической трансмиссионной электронной микроскопии легочной ткани обнаружены наночастицы оксида церия, фосфатов церия и лантана, а также кварца, каолина, талька и оксида титана, с которыми контактировал пациент в возрасте 20–23 лет, работая полировщиком изделий.

Несмотря на единичность случая, предполагается более частое, чем это принято считать, развитие ОП, протекающей под видом интерстициальной пневмонии или идиопатического легочного фиброза. К таким состояниям относится и пневмокониоз. Основанием такого предположения служит накопленный материал о метапластическом образовании костной ткани в зонах воспаления и фиброза. Впервые предположение об ОП как редком осложнении или особом проявлении хронического фиброзирующего интерстициального воспаления легких высказано *K.M. Müller et al.* [26], правильность которого подтверждена последующими наблюдениями [27, 28]. Поскольку пневмокониоз относится к группе интерстициальных заболеваний легких, ОП в данной статье рассматривается как осложнение или проявление пневмокониоза.

В отечественной публикации [6] о сочетании ОП с пневмокониозом последний диагностировался только гистологически по наличию в интерстиции клеточно-фиброзных пылевых узелков из кониофагов с пылью черного цвета. В составе пыли поляризационно обнаруживалось значительное количество анизотропных крупных кристаллов (пациент рабо-

тал с редкоземельными металлами, ураном, скандием, рением, золотом и серебром).

Констатация сочетания фиброза и кальцификации, понятная лишь с позиций гистогенетической общности мезенхимальных предшественников соединительной и костной тканей, изменилась в конце 1990-х годов при выявлении биохимических и молекулярных звеньев патогенеза фиброзирующих и оссифицирующих заболеваний в целом [29–31], в т. ч. и системы органов дыхания [11, 32–34], а также таких клинически значимых заболеваний, как гетеротопическая оссификация у обездвиженных пациентов с ожогами, обширными травмами скелета, черепно-мозговыми или спинальными травмами [35–37] и прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия [38–40]. С этого времени в патогенетический каскад стали включаться про- и противовоспалительные, ростовые факторы и рецепторы к ним, молекулы адгезии, сигнальной трансдукции, регуляторы трансляции (активирующие и ингибирующие). Выяснились пути, посредством которых лежащие на поверхности причины — нозологии и различные состояния (воспаление, гипоксия, оксидативный стресс, излучения и проч.) — получают доступ к геному, репрессируя одни и экспрессируя другие его участки, тем самым приводя к изменению фенотипа клеток, путей их дифференцировки и степени специализации.

Благодаря новым фактам кардинально пересмотрены представления о трансдифференцировке тканей и метаплазии. До недавнего времени считалось, что "... даже в пределах обширной сборной группы эпителиальных тканей у позвоночных не бывает взаимопревращений кожного и кишечного эпителия или кишечного и целомического эпителия, т. е. взаимопревращений тканей. Тем более следует считать окончательно ушедшими в область прошлого представления о превращениях эпителия в соединительную ткань и обратно, ведущее начало еще от Вирхова" [41].

В настоящее время доказано, что дифференцировка является обратимым процессом, генетическая программа любой клетки любого уровня дифференцировки и специализации доступна перепрограммированию. *Д.Гердону* и *С.Яманакэ* присуждена Нобелевская премия (2012) по физиологии или медицине за открытие возможности перепрограммирования дифференцированных клеток в плюрипотентные.

Частным случаем такой дедифференцировки клеток является эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ), при которой эпителиальные или эндотелиальные клетки, оказавшись под воздействием механизмов патогенетического каскада, реверсируют в фенотип клеток своих гистогенетических предшественников, т. е. в фенотип мезенхимальных клеток — миофибробласты и фибробласты [11, 12, 29–32, 34, 42, 43]. Гистогенетической потенцией мезенхимальных клеток является их способность образовывать различные виды соединительной ткани — от неоформленной рыхлой соединительной до костной. ЭМТ может быть отслежена при обычной све-

товой микроскопии не только по исчезновению полярности клеток, изменению их внешнего вида, затрудняющих отличие их от фибробластов, но и по выявлению появившейся у них миграционной способности. Иммуногистохимически и иммуноферментативно у реверсируемых эпителиальных клеток обнаруживаются маркеры, свойственные мезенхимальным клеткам. При ЭМТ исчезают многие специфичные для эпителиев белки кератиновой группы, из которых построены промежуточные филаменты, типичные для всех эпителиев. Эти кератины заменяются виментином — белком промежуточных филаментов, типичным для всех клеток мезенхимального происхождения. Мезенхимальные и мезенхиподобные клетки начинают экспрессировать, помимо виментина, другие свои маркеры — немышечный актин, десмин, α -гладкомышечный актин, фибронектин, а также синтезировать коллаген и гликозаминогликаны, указывающие на менее зрелый характер соединительной ткани. Полнота (полная или неполная) ЭМТ зависит, скорее всего, от глубины депрессии генома.

Таким образом, к продукции коллагена, развитию фиброза, мышц, хряща или костной ткани в очагах гетеротопической оссификации в любом месте, в т. ч. при ОП, могут оказаться причастными клетки 3 линий:

- резидентные прогениторные клетки фибропластического фенотипа;
- пришлые из костного мозга мезенхимальные стромальные клетки;
- образовавшиеся на месте при ЭМТ клетки фибропластической ориентации.

Однако изучение интимных механизмов легочного фиброза находится еще в стадии накопления фактов и представление о роли ЭМТ в ее генезе считается недостаточно аргументированным [44]. Представлено клиническое наблюдение ОП у шахтера, использованное для изучения роли ЭМТ в развитии легочного фиброза и ОП.

Клиническое наблюдение

Мужчина 1950 года рождения в 1971–2005 гг. работал в подземных условиях в Кемеровской области горнорабочим очистного забоя, подземным электрослесарем, горным мастером. При профилактических осмотрах был признан годным к работе. На предмет профессиональной патологии органов дыхания не обследовался. В 2005–2010 гг. работал уже на поверхности. В анамнезе — редкие обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

С осени 2011 г. госпитализирован в терапевтическое отделение с болями в голеностопных и коленных суставах, связанными с деформирующим остеоартрозом. Рентгенологически было выявлено снижение пневматизации легочной ткани в верхних и средних отделах легких за счет резко усиленного легочного рисунка с нечеткими контурами, местами сливающимися; деформация легочного рисунка по смешанному типу; малоструктурность корней; определялись буллезные вздутия. По результатам спиральной КТ (СКТ) органов грудной клетки с болюсным контрастированием в легких диффузно, практически симметрично обнаружены участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, чередующиеся с немногочисленными небольшими участками альвеолярной консолидации, на фоне которых отчетливо были видны просветы бронхов; интерстиций изменен в виде утолщения междольковых перегородок; наибольшая выраженность изменений приходилась на средние отделы; в средостении выявлялись отдельные увеличенные лимфатические узлы (максималь-

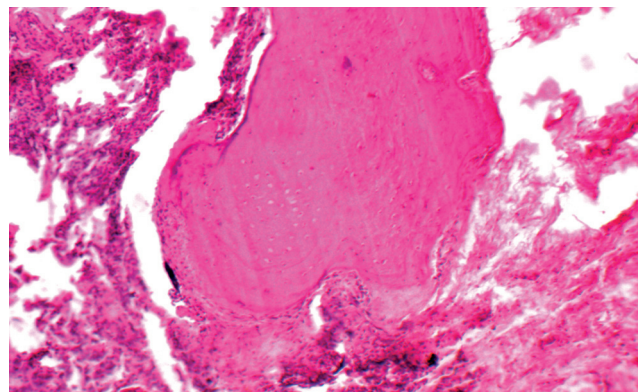


Рис 1. Компактная костная ткань с периоссальными отложениями угольной пыли в зоне фиброза (справа) и в респираторной структуре легкого (слева); в костной ткани определяются хондронидные элементы (внизу) и очаг миелопоэза (вверху). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

Figure 1. Hematoxylin and eosin staining of compact bone tissue with periosteal coal dust accumulation in a fibrotic focus (right) and in respiratory part of the lung (left); chondroid elements (bottom) and a focus of myelopoiesis (top) in bone tissue. Magnification $\times 100$

ный размер $\leq 14 \times 15$ мм). Выявленные изменения в легких протекали клинически бессимптомно. Характер заболевания до 2013 г. оставался неясным. Предполагались ревматоидный артрит с синдромом Каплана, недифференцированное заболевание соединительной ткани с поражением суставов и легких, а также саркоидоз лимфатических узлов и легких, в связи с чем проводилась стероидная терапия.

СКТ органов грудной клетки в апреле 2013 г. — практически без существенной динамики. В связи с неясностью клинической ситуации и неэффективностью стероидной терапии пациенту в апреле 2013 г. в туберкулезном отделении выполнена диагностическая торакотомия слева с краевой резекцией легкого.

Макроскопически во время операции выявлены участки уплотнения ткани легкого; в резецированном участке размером $4 \times 2 \times 2$ см определялась зона уплотнения легочной ткани $1,5 \times 2,0$ см, местами каменистой плотности с отложениями угольной пыли; на разрезе зона уплотнения была частично кальцинированной. При световой микроскопии в зоне уплотнения диффузно обнаруживались многочисленные костные балки в виде одиночных структур или их скоплений (рис. 1).

Последние располагались среди зон перибронхиального или периваскулярного склероза, а также между участками бронхиально-респираторной ткани легких с ее сдавлением и атрофией, в т. ч. внутриальвеолярно. В костных балках содержались элементы клеточного костного мозга или жировая ткань. Однако наличие в них клеток хондронидного типа свидетельствовало о несовершенном остеогенезе. Таким образом, выявленные изменения не оставляли сомнения в их принадлежности к ОП.

Аргументами в пользу феномена ЭМТ при световой микроскопии являлись, во-первых, фибробластоподобные клетки среди бронхиального эпителия (рис. 2), во-вторых, по данным имму-

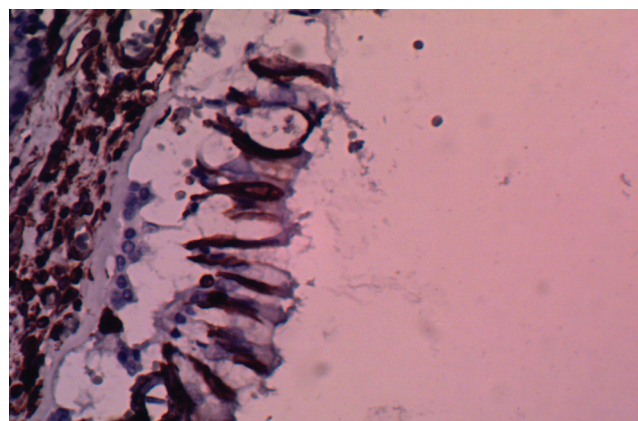


Рис. 2. Экспрессия виментина в эпителии бронха; $\times 400$

Figure 2. Vimentin expression in bronchial epithelium cells. Magnification $\times 400$

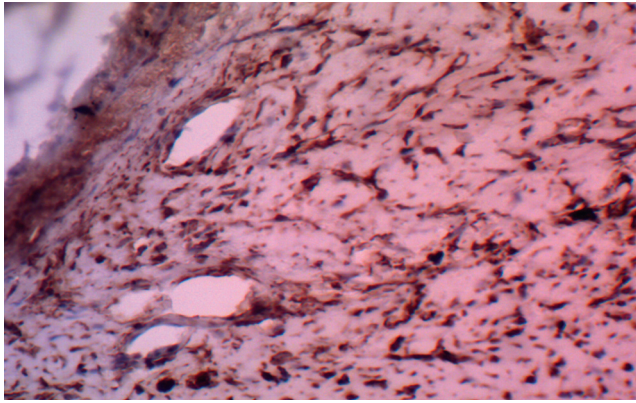


Рис. 3. Экспрессия виментина в недифференцированных клетках соединительной ткани в зоне перибронхиального склероза; $\times 100$
Figure 3. Vimentin expression in undifferentiated cells of the connective tissue in peribronchial sclerosis area. Magnification $\times 100$

ногистохимического исследования, выполненного методом мультимерной безбиотиновой системы детекции *Reveal Biotin-Free Polyvalent DAB* (Spring Bioscience, США), выявлены антитела к виментину как в отдельных клетках бронхиального эпителия (рис. 2), так и в клетках, располагавшихся в зоне фиброза (рис. 3), а также в остеоцитах.

По результатам исследования однозначно указывалось на процесс ЭМТ, причастный и к интерстициальному фиброзу, и к развитию ОП. Но и фиброз, и ОП трактуются как проявление пневмокониотического процесса, исходя из современных представлений о гетеротопической оссификации как о феномене трансформации прогениторных мезенхимальных клеток в остеобласты, и об ОП как частном случае данного феномена, при котором клетки фибробластической ориентации образуются путем ЭМТ.

В представленном случае значительная запыленность легких угольно-породной пылью, содержащей двуокись кремния и облигатно запускающей макрофагальное воспаление, в свою очередь неизбежно являющегося триггером для мезенхимальных клеток, а также локализация этой пыли в зонах оссификации позволяют говорить о причастности ее к развитию и ЭМТ, и костеобразующей ответной реакции мезенхимальных и мезенхималоподобных клеток. Аргументами пневмокониотической трактовки выявленной оссификации является, помимо ее локализации в зонах, содержащих угольную пыль, морфологическая избыточность ответной реакции соединительной ткани. Для являющихся клинической проблемой гетеротопических оссификаций, таких как прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, оссификация крупных суставов у ортопедически или неврологически обездвиженных больных, помимо их биологической неуместности, характерна еще и морфологическая избыточность соединительнотканых разрастаний. Но избыточность образования коллагеновых волокон характерна и для пневмокониозов, особенно узелковых его форм, в которых она резко контрастирует со слабым развитием соединительной ткани в случаях запыленности легких интактной пылью.

Заключение

По данным литературы и собственных наблюдений показано, что при отсутствии специфических для ОП рентгенологических признаков в сочетании

с возможностью ее клинически бессимптомного течения предполагается более широкая распространенность ОП, которая у работников пылевых профессий может протекать под маской кальцификации легких, являясь по сути формой пневмокониоза.

Литература

1. Непомнящая Е.М., Мороз М.С., Дюжиков А.А. Остеопластическая пневмопатия при митральном стенозе. *Архив патологии*. 1983; 45 (3): 82–84.
2. D'Andrea E., Borghesi M.R., Forroni A. et al. A case of racemose osteoplastic pneumopathy. *Radiol. Med.* 1989; 77 (6): 701–703.
3. Гольдштейн В.Д. Остеопластическая пневмопатия. В кн.: Палеев Н.Р., ред. Болезни органов дыхания. М.: Медицина; 1990: 538–542.
4. Илькович И.И. Остеопластическая пневмопатия. В кн.: Илькович И.И., Кокосов А.Н., ред. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей. СПб: Нормиздат; 2005: 465–469.
5. Новикова Л., Двораковская И., Сперанская А. Остеопластическая пневмопатия. *Врач*. 2010; 7: 66–68.
6. Бердников Р.В., Филатов Е.А., Баженов А.В. и др. Клиническое наблюдение остеопластической пневмопатии. *Уральский медицинский журнал*. 2013; 2: 114–115.
7. Kato T., Ishikawa K., Kadoya M. et al. Spontaneous pneumothorax in a patient with dendriform pulmonary ossification: report of a case. *Surg. Today*. 2012; 42 (9): 903–908.
8. Reddy T.L., von der Thüsen J., Walsh S.L. Idiopathic dendriform pulmonary ossification. *J. Thorac. Imag.* 2012; 27 (5): 108–110.
9. Martinez J.B., Ramos S.G. Dendriform pulmonary ossification. *Lancet*. 2013; 382: e22.
10. Abe J., Oura H., Niikawa H. et al. Dendriform pulmonary ossification: unusual cause of spontaneous pneumothorax. *Thorax*. 2014; 69 (1): 97–98.
11. Peros-Golubicic T., Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: An unusual interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2008; 14: 488–492.
12. Mizushima Y., Bando M., Hosono T. et al. A rare case of asymptomatic diffuse pulmonary ossification detected during a routine health examination. *Intern. Med.* 2012; 51 (20): 2923–2927.
13. Mathai S.K., Schwarz M.I., Ellis J.H. Extensive diffuse pulmonary ossification after acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (8): 890.
14. Burkett A., Coffey N., Voduc N. Diffuse pulmonary ossification as a rare cause of interstitial lung disease. *Can. Respir. J.* 2014; 21 (1): 23–24.
15. Постникова Л.Б., Башенко М.А., Коротаева Л.А. и др. Редкий случай диффузной оссификации легких. *Пульмонология*. 2014; 1: 116–119.
16. Bai P., Sun Y.C., Chen D.N. et al. Idiopathic diffuse pulmonary ossification: a case report and review of the literature. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2009; 32 (8): 588–592.
17. Hamir A.N., Rupprecht C.E. Pulmonary idiopathic alveolar ossification in a raccoon (*Procyon lotor*). *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2010; 49 (5): 642–643.
18. Plönes T., Kayser G., Passlick B. Idiopathic pulmonary ossification. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 42 (4): 754.
19. Odubango M.O., Abdulkareem F.B., Banjo A. et al. Idiopathic pulmonary calcification and ossification in an

- elderly woman with a missed diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *Ghana Med. J.* 2013; 47 (3): 153–156.
20. Watson S.G., Walsh S.L. Heterotopic ossification encasing a plombage cavity. *Thorax.* 2012; 67 (12): 1120–1121.
 21. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Бубнова Н.И. Кальцификация и оссификация легких. *Архив патологии.* 2011; 5: 16–18.
 22. Jungmann H., Godbert B., Wissler M.P. et al. Diffuse pulmonary ossification in a patient exposed to silica. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (128): 189–190.
 23. Jamjoom L., Meziane M., Renapurkar R.D. Dendriform pulmonary ossification: Report of two cases. *Indian J. Radiol. Imaging.* 2013; 23 (1): 15–18.
 24. Joines R.W., Roggli V.L. Dendriform pulmonary ossification. Report of two cases with unique findings. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989; 91: 398–402.
 25. Yoon H.K., Moon H.S., Park S.H. et al. Dendriform pulmonary ossification in patient with rare earth pneumoconiosis. *Thorax.* 2005; 60 (8): 701–703.
 26. Müller K.M., Friemann J., Stichnoth E. Dendriform pulmonary ossification. *Res. Pract.* 1980; 168 (1–3): 163–172.
 27. Trejo O., Haubet A., Marin-Arguedas A. et al. Dendriform pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Bronconeumol.* 2002; 38 (8): 399–400.
 28. Crisosto C.F. Diffuse pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Bronconeumol.* 2004; 40: 595–598.
 29. Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1776–1784.
 30. Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am. J. Pathol.* 2011; 179 (3): 1074–1080.
 31. Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y., Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell.* 2009; 139: 871–890.
 32. Kim K.K., Kugler M.C., Wolters P.J. et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (35): 13180–13185.
 33. Willis B.C., duBois R.M., Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 377–382.
 34. Hashimoto N., Phan S.H., Imaizumi K. et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010; 43: 161–172.
 35. Suda R.K., Billings P.C., Egan K.P. et al. Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation. *Stem. Cells.* 2009; 27: 2209–2219.
 36. Nelson E.R., Wong V.W., Krebsbach P.H. et al. Heterotopic ossification following burn injury: the role of stem cells. *J. Burn. Care Res.* 2012; 33 (4): 463–470.
 37. Reznik J.E., Biros E., Marshall R. et al. Prevalence and risk-factors of neurogenic heterotopic ossification in traumatic spinal cord and traumatic brain injured patients admitted to specialised units in Australia. *J. Muscl. Neur. Interactions.* 2014; 14 (1): 19–28.
 38. Kaplan F.S., Shen Q., Lounev V. et al. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J. Bone Miner Metab.* 2008; 26: 521–530.
 39. Lounev V.Y., Ramachandran R., Wosczyzna M.N. et al. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletogenesis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009; 91: 652–663.
 40. Medici D., Olsen B.R. The role of endothelial-mesenchymal transition in heterotopic ossification. *J. Bone Miner Res.* 2012; 27 (8): 1619–1622.
 41. Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки). Л.: Медицина; 1971.
 42. Medici D., Shore E.M., Lounev V.Y. et al. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells. *Nat. Med.* 2010; 16: 1400–1406.
 43. Susienka M.J., Medici D. Vascular endothelium as a novel source of stem cells for bioengineering. *Biomater.* 2013; 3 (3): e24647-1-3.
 44. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Першина О.В. и др. Стволовые и прогениторные клетки в патогенезе пневмофиброза. *Патогенез.* 2013; 11 (1): 36–51.

Поступила 05.12.14
УДК 616.24-003.662-07

References

1. Nepomnyashchaya E.M., Moroz M.S., Dyuzhikov A.A. Osteoplastic pneumopathy in mitral stenosis. *Arkhiv patologii.* 1983; 45 (3): 82–84 (in Russian).
2. D'Andrea E., Borghesi M.R., Forroni A. et al. A case of racemose osteoplastic pneumopathy. *Radiol. Med.* 1989; 77 (6): 701–703.
3. Gol'dshteyn V.D. Osteoplastic pneumopathy. In: Paleev N.R., ed. Respiratory Diseases. Moscow: Meditsina; 1990: 538–542 (in Russian).
4. Il'kovich I.I. Osteoplastic pneumopathy. In: Il'kovich I.I., Kokosov A.N., eds. Interstitial Lung Diseases. Saint-Petersburg: Normizdat; 2005: 465–469 (in Russian).
5. Novikova L., Dvorakovskaya I., Speranskaya A. Osteoplastic pneumopathy. *Vrach.* 2010; 7: 66–68 (in Russian).
6. Berdnikov R.V., Filatov E.A., Bazhenov A.V. et al. Clinical observation of osteoplastic pneumopathy. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 2: 114–115 (in Russian).
7. Kato T., Ishikawa K., Kadoya M. et al. Spontaneous pneumothorax in a patient with dendriform pulmonary ossification: report of a case. *Surg. Today.* 2012; 42 (9): 903–908.
8. Reddy T.L., von der Thüsen J., Walsh S.L. Idiopathic dendriform pulmonary ossification. *J. Thorac. Imag.* 2012; 27 (5): 108–110.
9. Martinez J.B., Ramos S.G. Dendriform pulmonary ossification. *Lancet.* 2013; 382: e22.
10. Abe J., Oura H., Niikawa H. et al. Dendriform pulmonary ossification: unusual cause of spontaneous pneumothorax. *Thorax.* 2014; 69 (1): 97–98.
11. Peros-Golubicic T., Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: An unusual interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2008; 14: 488–492.
12. Mizushina Y., Bando M., Hosono T. et al. A rare case of asymptomatic diffuse pulmonary ossification detected during a routine health examination. *Intern. Med.* 2012; 51 (20): 2923–2927.
13. Mathai S.K., Schwarz M.I., Ellis J.H. Extensive diffuse pulmonary ossification after acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (8): 890.
14. Burkett A., Coffey N., Voduc N. Diffuse pulmonary ossification as a rare cause of interstitial lung disease. *Can. Respir. J.* 2014; 21 (1): 23–24.
15. Postnikova L.B., Bashchenko M.A., Korotaeva L.A. et al. A rare case of diffuse pulmonary ossification. *Pul'monologiya.* 2014; 1: 116–119 (in Russian).
16. Bai P., Sun Y.C., Chen D.N. et al. Idiopathic diffuse pulmonary ossification: a case report and review of the literature. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2009; 32 (8): 588–592.

17. Hamir A.N., Rupprecht C.E. Pulmonary idiopathic alveolar ossification in a raccoon (*Procyon lotor*). *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2010; 49 (5): 642–643.
18. Plönes T., Kayser G., Passlick B. Idiopathic pulmonary ossification. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 42 (4): 754.
19. Odubanjo M.O., Abdulkareem F.B., Banjo A. et al. Idiopathic pulmonary calcification and ossification in an elderly woman with a missed diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *Ghana Med. J.* 2013; 47 (3): 153–156.
20. Watson S.G., Walsh S.L. Heterotopic ossification encasing a plombage cavity. *Thorax.* 2012; 67 (12): 1120–1121.
21. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Bubnova N.I. Pulmonary calcification and ossification. *Arkhiv patologii.* 2011; 5: 16–18 (in Russian).
22. Jungmann H., Godbert B., Wissler M.P. et al. Diffuse pulmonary ossification in a patient exposed to silica. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (128): 189–190.
23. Jamjoom L., Meziane M., Renapurkar R.D. Dendriform pulmonary ossification: Report of two cases. *Indian J. Radiol. Imaging.* 2013; 23 (1): 15–18.
24. Joines R.W., Roggli V.L. Dendriform pulmonary ossification. Report of two cases with unique findings. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989; 91: 398–402.
25. Yoon H.K., Moon H.S., Park S.H. et al. Dendriform pulmonary ossification in patient with rare earth pneumoconiosis. *Thorax.* 2005; 60 (8): 701–703.
26. Müller K.M., Friemann J., Stichnoth E. Dendriform pulmonary ossification. *Res. Pract.* 1980; 168 (1–3): 163–172.
27. Trejo O., Xaubet A., Marin-Arguedas A. et al. Dendriform pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Bronconeumol.* 2002; 38 (8): 399–400.
28. Crisosto C.F. Diffuse pulmonary ossification associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Bronconeumol.* 2004; 40: 595–598.
29. Kalluri R., Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1776–1784.
30. Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. *Am. J. Pathol.* 2011; 179 (3): 1074–1080.
31. Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y., Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell.* 2009; 139: 871–890.
32. Kim K.K., Kugler M.C., Wolters P.J. et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103 (35): 13180–13185.
33. Willis B.C., duBois R.M., Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 377–382.
34. Hashimoto N., Phan S.H., Imaizumi K. et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010; 43: 161–172.
35. Suda R.K., Billings P.C., Egan K.P. et al. Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation. *Stem. Cells.* 2009; 27: 2209–2219.
36. Nelson E.R., Wong V.W., Krebsbach P.H. et al. Heterotopic ossification following burn injury: the role of stem cells. *J. Burn. Care Res.* 2012; 33 (4): 463–470.
37. Reznik J.E., Biros E., Marshall R. et al. Prevalence and risk-factors of neurogenic heterotopic ossification in traumatic spinal cord and traumatic brain injured patients admitted to specialised units in Australia. *J. Muscl. Neur. Interactions.* 2014; 14 (1): 19–28.
38. Kaplan F.S., Shen Q., Lounev V. et al. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J. Bone Miner Metab.* 2008; 26: 521–530.
39. Lounev V.Y., Ramachandran R., Wosczyzna M.N. et al. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletogenesis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009; 91: 652–663.
40. Medici D., Olsen B.R. The role of endothelial-mesenchymal transition in heterotopic ossification. *J. Bone Miner Res.* 2012; 27 (8): 1619–1622.
41. Knorre A.G. Embryonal histogenesis (morphological stories). Leningrad: *Meditsina*; 1971.
42. Medici D., Shore E.M., Lounev V.Y. et al. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells. *Nat. Med.* 2010; 16: 1400–1406.
43. Susienka M.J., Medici D. Vascular endothelium as a novel source of stem cells for bioengineering. *Biomater.* 2013; 3 (3): e24647-1-3.
44. Dygay A.M., Skurikhin E.G., Pershina O.V. et al. Stem cells and progenitor cells in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Patogenez.* 2013; 11 (1): 36–51 (in Russian).

Received December 5, 2014
UDC 616.24-003.662-07

Информация об авторах

Бондарев Олег Иванович – к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ГБОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей" Минздрава России; тел.: (3843) 45-56-41; факс: (3843) 45-42-19; e-mail: gis.bondarev@yandex.ru
Разумов Владимир Валентинович – д. м. н., профессор, член РАЕН, зав. кафедрой профпатологии ГБОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей" Минздрава России; тел. / факс.: (3843) 79-65-26; e-mail: razumov2@rambler.ru
Ханин Аркадий Лейбович – к. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГОУ ДПО "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей" Минздрава России, заслуженный врач РФ; тел.: (3843) 45-56-41; факс: (3843) 45-42-19; e-mail: prof_khanin@yandex.ru

Authors information

Bondarev Oleg Ivanovich, PhD, Associate Professor at Department of Pathologic Anatomy and Forensic Pathology, State Institution "Novokuznetsk State Institute of Physician Postgraduate Education", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3843) 45-56-41; факс: (3843) 45-42-19; e-mail: gis.bondarev@yandex.ru
Razumov Vladimir Valentinovich, MD, Professor, Associate Member of Russian Academy of Natural Science, Head of Department of Occupational Diseases, State Institution "Novokuznetsk State Institute of Physician Postgraduate Education", Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (3843) 79-65-26; e-mail: razumov2@rambler.ru
Khanin Arkadiy Leybovich, PhD, Professor, Head of Department of Phthiology and Pulmonology, State Institution "Novokuznetsk State Institute of Physician Postgraduate Education", Healthcare Ministry of Russia; Honorary Physician of Russian Federation; tel.: (3843) 45-56-41; fax: (3843) 45-42-19; e-mail: prof_khanin@yandex.ru

Памяти Владислава Васильевича Косарева

Memories of Vladislav V. Kosarev



14 июня 2015 г. на 72-м году жизни после продолжительной болезни скончался заслуженный деятель науки РФ, почетный профессор Самарского государственного медицинского университета (ГМУ), д. м. н., профессор Владислав Васильевич Косарев — основатель Самарской научно-педагогической школы профпатологов и пульмонологов, с 1984 по 2015 г. возглавлявший кафедру профессиональных болезней и клинической фармакологии Самарского ГМУ. Будучи главным внештатным специалистом по профпатологии Министерства здравоохранения Самарской области, членом Межведомственной комиссии по охране труда при Министерстве труда, занятости и миграционной политики Самарской области, В.В.Косарев длительное время возглавлял профпатологическую службу в Самарской области.

В.В.Косарев родился 29 января 1944 г. в селе Утевка Нефтегорского района Куйбышевской (ныне Самарской) области. В 1968 г. по окончании Куйбышевского медицинского института (КМИ) им. Д.И.Ульянова поступил в аспирантуру на кафедру патологической физиологии того же института. В 1971 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему "О некоторых факторах, определяющих эффективность газообмена в легких при отдельных формах сердечной и легочной патологии".

В 1975 г. перешел на вновь созданную кафедру профессиональных заболеваний КМИ им. Д.И.Ульянова. В 1977 г. В.В.Косаревым совместно с профессором *В.А.Данилиным* дано описание нового вида пневмокониозов от воздействия пыли нерудных строительных материалов — известняково-доломитовой пыли.

Данное направление научных исследований нашло отражение и в его докторской диссертации

"Этиопатогенетические и клинические аспекты заболеваний легких, вызываемых известняково-доломитовой пылью" (1990), где описаны особенности патогенетических, функциональных и лабораторных особенностей данного вида пневмокониозов. Как для человека с активной жизненной позицией, жизнь без работы для Владислава Васильевича Косарева не существовала. Он был целеустремленным ученым, педагогом, врачом-профпатологом, щедро делился своим богатым опытом с учениками, много времени уделял подготовке молодых специалистов, врачей-профпатологов, пульмонологов, помогая им овладевать профессией.

В 1984–1989 гг. профессор В.В.Косарев являлся проректором по учебной работе КМИ им. Д.И.Ульянова. Будучи также проректором по научной и инновационной работе Самарского ГМУ (1989–2006), членом, а до 2011 г. — председателем Диссертационного совета, В.В.Косарев дал путевку в жизнь десяткам соискателей и аспирантов. Под его руководством защищены 15 докторских и более 60 кандидатских диссертаций, опубликованы свыше 300 статей в ведущих российских и международных журналах, а также монографии, справочники и руководства для врачей, учебные пособия для студентов и системы последипломного образования.

Владислав Васильевич Косарев был членом редакционных советов журналов "Санитарный врач", "Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости", "Медицина неотложных состояний". Большое внимание в своей работе Владислав Васильевич уделял изучению профессиональных болезней медицинских работников. Впервые в Российской Федерации им издана монография "Профессиональные заболевания медицинских работников" (1998), в которой доказана необходимость разделения профессиональных заболеваний медицинских работников по этиологическому принципу, описаны клинические особенности профессиональных заболеваний медиков, выделены группы риска. Значителен также его вклад и в разработку наиболее значимых проблем пульмонологии.

Под руководством Владислава Васильевича Косарева подготовлены 2 издания учебника "Профессиональные болезни", рекомендованные для студентов высшего профессионального образования.

В 1999 г. В.В.Косарев был награжден медалью "За заслуги перед Отечеством" II степени.

Владислав Васильевич Косарев пользовался большим авторитетом среди научного сообщества врачей-профпатологов и пульмонологов, сотрудников Самарского ГМУ, больных, врачей и студентов.

Светлая память о Владиславе Васильевиче Косаре — ученом и прекрасном человеке — сохранится в сердцах коллег и пациентов.