



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!

Выход 4-го номера журнала «Пульмонология» приурочен к открытию XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания.

В передовой статье *Т.Н.Биличенко и соавт.* «Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения» указывается, что по данным официальной статистической информации Минздрава России и Росстата в 2014 г. показатель смертности населения России от болезней органов дыхания (БОД) составил 54,5, в т. ч. от пневмоний — 27,2 на 100 тыс., при этом пневмония в структуре смертности населения России по причине БОД в 2014 г. составила 49,9 % всех случаев. В статье представлен комплекс мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и смертности от БОД. В настоящее время в связи со старением населения отмечается рост случаев идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) — неуклонно прогрессирующего заболевания, которое чаще встречается у пожилых лиц. В данном номере публикуются Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза», подготовленные *А.Г.Чучалиным и соавт.* В Рекомендациях представлены современные данные о патогенезе ИЛФ, генетических и средовых факторах риска его развития. Обсуждается роль клинических показателей, компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения и биопсии при диагностике ИЛФ, даются рекомендации по лекарственной и немедикаментозной терапии.

Результаты исследования распределения штаммов вирусов гриппа А и В среди пациентов, госпитализированных в ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» в период сезонного подъема заболеваемости 2015–2016 гг., а также анализ частоты осложнений и эффективности терапии приведены в работе *Л.В.Колобухиной и соавт.* «Грипп-2016: клинико-эпидемиологические особенности и современные возможности эффективной терапии». Показано, что доминирующим штаммом вируса гриппа в данный период являлся A(H1N1)pdm09. Установлены факторы, увеличивавшие риск осложнений и неблагоприятного исхода.

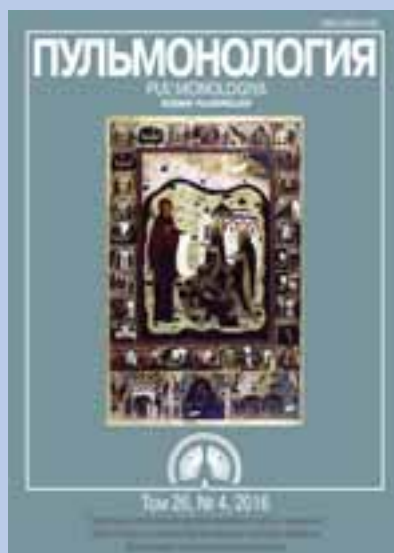
В работе *П.М.Котлярова и Е.В.Егоровой* «Дифференциальная диагностика паразитарных заболеваний легких по данным лучевых методов исследования» приводятся основные признаки нетипичного паразитарного (эхинококк, альвеококк, цистицеркоз, парагонимоз, шистосоматоз, токсоплазмоз, пневмоцистоз) поражения легких, используемые в клинической практике для проведения дифференциальной диагностики между нетипичными паразитарными поражениями и объемными воспалительными процессами в легких, в т. ч. с помощью динамического КТ-мониторинга.

Поражение легких — одна из основных причин обращения за медицинской помощью больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В обзоре *В.Н.Зиминой и А.В.Астафьева* «Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика» приводятся основные клинико-эпидемиологические особенности бактериальных пневмоний у ВИЧ-инфицированных больных — этиология, факторы риска, маркеры высокой вероятности неблагоприятного исхода, особенности течения и дифференциальной диагностики. Обсуждаются подходы к выбору терапии в данной группе больных и показания к специфической иммунопрофилактике.

В данном выпуске публикуется заключение Совета экспертов Российского респираторного общества «Место фиксированной комбинации бронходилататоров длительного действия тиотропий / олодатерол в стартовой терапии хронической обструктивной болезни легких». Приводятся данные клинических исследований, показывающие, что терапия фиксированной комбинацией препаратов тиотропий / олодатерол значительно превосходит монотерапию тиотропием по влиянию на бронхиальную обструкцию, гиперинфляцию легких, одышку и качество жизни больных ХОБЛ II–IV степени тяжести и сопоставима по безопасности с монотерапией тиотропием.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Богоматерь Боголюбская с клеймами жития Зосимы и Савватия и со сценами притч. 1545 г.

Музей Московского Кремля,
Успенский собор

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., Гуцин 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

- Биличенко Т.Н., Быстрицкая Е.В., Чучалин А.Г., Белевский А.С., Батын С.З.
Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 годах
и пути ее снижения 389

Клинические рекомендации

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демур С.А., Илькович М.М.,
Коган Е.А., Самсонова М.В., Сперанская А.А., Тюрин И.Е., Черняев А.Л.,
Черняк Б.А., Черняк А.В., Шмелев Е.И.
Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза.
Федеральные клинические рекомендации 399

Оригинальные исследования

- Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И., Шагинян И.А., Чернуха М.Ю.,
Черняк А.В., Каширская Н.Ю., Аветисян Л.Р., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В.,
Воронкова А.Ю., Усачева М.В., Калинина Ю.Э., Канукова Н.А., Козырева Л.С.,
Кондакова Ю.А., Коновалова Л.Е., Корнеева Т.Ю., Горинова Ю.В., Лаврова А.Е.,
Леденева Л.Н., Леднева В.С., Лягуша Д.Э., Голубцова О.И., Мерзлова Н.Б.,
Мухачева В.В., Никонова В.С., Неретина А.Ф., Новикова О.Б., Осипова Е.В.,
Усачева О.В., Павлов П.И., Пинегина Ю.С., Петрова А.И., Полякова И.В.,
Ибрагимова Д.Ф., Пономарева Т.А., Протасова Т.А., Пятеркина О.Г.,
Сергиенко Д.Ф., Капранов Н.И.
Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных
муковисцидозом в Российской Федерации по данным
Национального регистра (2014) 421
- Бурцева Е.И., Федякина И.Т., Кириллова Е.С., Трушакова С.В., Феодоритова Е.Л.,
Беляев А.Л., Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., Гарина Е.О., Оскерко Т.А.,
Аристов В.А., Львов Д.К.
Заболеемость гриппом в январе–марте 2016 г. в РФ. Эпидемический
и пандемический потенциал вируса гриппа A(H1N1)pdm09 436
- Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Кружкова И.С., Меркулова Л.Н., Вартамян Р.В.,
Кистенев Л.Б., Кириллова Е.С., Трушакова С.В., Росаткевич А.Г.,
Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., Бойцов П.В., Келли Е.И., Амброси О.Е.,
Арсенев Т.В., Базарова М.В., Девяткин А.В., Суточникова О.А.
Грипп-2016: клинико-эпидемиологические особенности и современные
возможности эффективной терапии (по данным ГБУЗ города Москвы
«Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента
здравоохранения города Москвы») 444
- Котляров П.М., Егорова Е.В.
Дифференциальная диагностика паразитарных заболеваний легких
по данным лучевых методов исследования 453
- Двораковская И.В., Печенникова В.А., Ариэль Б.М., Платонова И.С.,
Новикова Л.Н., Оржешковский О.В., Пичуров А.А., Яблонский П.К.
Легочный эндометриоз как одна из форм эндометриозной болезни 459
- Авдеев С.Н., Гусева Н.А., Нуралиева Г.С.
Эффективность метода высокочастотных колебаний грудной стенки
при обострении хронической обструктивной болезни легких 466
- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В., Гребнева И.В., Бельснер М.С.
Влияние вакцинопрофилактики на качество жизни и прогностические
индексы у больных хронической обструктивной болезнью легких 473
- Постникова Л.В., Сальников А.А.
Оценка эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции
у работников металлургического производства 481
- Обзоры**
- Зимица В.Н., Астафьев А.В.
Небольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией:
особенности течения и лечения, профилактика 488
- Визель А.А., Визель И.Ю.
ДуоРесп Спиромакс® — новый интуитивный дозирующий порошковый
ингалятор будесонида и формотерола 498
- Новое о лекарственных препаратах**
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Зыков К.А., Лещенко И.В., Овчаренко С.И.,
Шмелев Е.И., Архипов В.В., Горблянский Ю.Ю., Емельянов А.В., Игнатова Г.Л.,
Казанцев В.А., Кароли Н.А., Колбасников С.В., Куделя Л.М., Кузубова Н.А.,
Синопальников А.И., Степанян И.Э., Трофименко И.Н., Фассахов Р.С.,
Хамитов Р.Ф., Шапорова Н.Л.
Место фиксированной комбинации бронходилататоров длительного
действия тиотропий / олодатерол в стартовой терапии хронической
обструктивной болезни легких. Заключение Совета экспертов
Российского респираторного общества 505

Contents

Editorial

- Bilichenko T.N., Bystritskaya E.V., Chuchalin A.G., Belevskiy A.S., Batyn S.Z.*
Mortality of respiratory disease in 2014 – 2015 and ways of its improvement389

Clinical guidelines

- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Demura S.A., Il'kovich M.M., Kogan E.A., Samsonova M.V., Speranskaya A.A., Tyurin I.E., Chernyaev A.L., Chernyak B.A., Chernyak A.V., Shmelev E.I.*
Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines . . .399

Original studies

- Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kondrat'eva E.I., Shaginyan I.A., Chernukha M.Yu., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu., Avetisyan L.R., Polikarpova S.V., Pivkina N.V., Voronkova A.Yu., Usacheva M.V., Kalinina Yu.E., Kanukova N.A., Kozyreva L.S., Kondakova Yu.A., Kononova L.E., Korneeva T.Yu., Gorinova Yu.V., Lavrova A.E., Ledeneva L.N., Ledneva V.S., Lyagusha D.E., Golubtsova O.I., Merzlova N.B., Mukhacheva V.V., Nikonova V.S., Neretina A.F., Novikova O.B., Osipova E.V., Usacheva O.V., Pavlov P.I., Pinegina Yu.S., Petrova A.I., Polyakova I.V., Ibragimova D.F., Ponomareva T.A., Protasova T.A., Pyaterkina O.G., Sergienko D.F., Kapranov N.I.*
Lower respiratory infection in patients with cystic fibrosis in Russian Federation according to the National Register, 2014421

- Burtseva E.I., Fedyakina I.T., Kirillova E.S., Trushakova S.V., Feodoritova E.L., Belyaev A.L., Krasnoslobodtsev K.G., Mukasheva E.A., Garina E.O., Oskerko T.A., Aristova V.A., Lvov D.K.*
Flu morbidity in January–March, 2016, in Russian Federation. Epidemic and pandemic potential of A(H1N1)pdm09 influenza virus436

- Kolobukhina L.V., Burtseva E.I., Kruzhkova I.S., Merkulova L.N., Vartanyan R.V., Kisteneva L.B., Kirillova E.S., Trushakova S.V., Rosatkevich A.G., Krasnoslobodtsev K.G., Mukasheva E.A., Boytsov P.V., Kelli E.I., Ambrosi O.E., Arseneva T.V.*
2016 Influenza epidemics: clinical and epidemiological features and current abilities for effective treatment (according to data from the Clinical Infectious Diseases Hospital No. 1, Moscow)444

- Kotlyarov P.M., Egorova E.V.*
Differential diagnosis of radiological features of parasitic lung disease453

- Dvorakovskaya I.V., Pechennikova V.A., Ariel' B.M., Platonova I.S., Novikova L.N., Orzheshkovskiy O.V., Pichurov A.A., Yablonskiy P.K.*
Pulmonary endometriosis as a form of endometrial disease459

- Avdeev S.N., Guseva N.A., Nuralieva G.S.*
Efficacy of high frequency chest wall oscillation method in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease466

- Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V., Grebneva I.V., Bel'sner M.S.*
Evaluation of quality of life and prognostic scales in patients with chronic obstructive pulmonary disease473

- Postnikova L.V., Sal'nikov A.A., Buhtjarov I.V.*
Efficacy of vaccination against pneumococcal infection in workers of metallurgical industry481

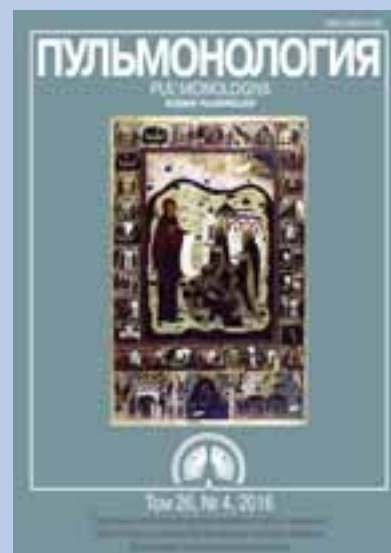
Review

- Zimina V.N., Astafyev A.V.*
Community-acquired pneumonia in adult HIV-infected patients: course, treatment, and prevention488

- Vizel' A.A., Vizel' I.Yu.*
DuoResp Spiromax® is a new intuitive dosing dry powder inhaler of budesonide and formoterol498

Drug news

- Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Zykov K.A., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I., Arkhipov V.V., Gorblyanskiy Yu.Yu., Emel'yanov A.V., Ignatova G.L., Kazantsev V.A., Karoli N.A., Kolbasnikov S.V., Kudelya L.M., Kuzubova N.A., Sinopal'nikov A.I., Stepanyan I.E., Trofimenko I.N., Fassakhov R.S., Khamitov R.F., Shaporova N.L.*
A role of long-acting bronchodilator tiotropium/olodaterol fixed combination as the first-line therapy of chronic obstructive pulmonary disease.
A Consensus of Expert Board of Russian Respiratory Society505



The Bogolyubskaya Icon of the Mother of God with marks of Lives of the Saints Zosimas and Sabbatius and scenes from the parables; 1545.

The museums of Moscow Kremlin.
The Assumption Cathedral

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.Aisanov, 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.Il'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.Abrsimov (Ryazan')
A.A.Vizel' (Kazan')
M.M.Kirillov (Saratov)
I.V.Leshchenko (Ekaterinburg)
M.T.Lutsenko (Blagoveshchensk)
K.A.Mashev (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»

тел.: (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 – Солдатова Л.Н.
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: (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 September 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.Avdeev
Editor – L.V.Chuchvera
Translation – S.Yu.Chikina
Computer-aided makeup – L.N.Soldatova
Art Editor – P.P.Efremov



Читайте в следующем номере:

Идиопатическая интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями

Клинические рекомендации Американского торакального и Европейского респираторного обществ

Оценка тяжести внебольничной пневмонии в реальной клинической практике в многопрофильных стационарах РФ

Рачина С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С. и др.

Опыт лечения пневмонии в медицинских учреждениях Башкортостана в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг.

Загидуллин Ш.З., Зулкарнеев Р.Х., Киньябулатов А.У. и др.

Подписано в печать 04.10.2016. Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.

ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Универсалсервис"

© Пульмонология, 2016

Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 гг. и пути ее снижения

Т.Н.Биличенко, Е.В.Быстрицкая, А.Г.Чучалин, А.С.Белевский, С.З.Батын

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

Резюме

Проведен анализ показателей смертности населения (ПСН) России от болезней органов дыхания (БОД) за 2014 г. и за январь–сентябрь 2015 г. по данным официальной статистической информации Минздрава России и Росстата. В 2014 г. в России (без учета Крымского федерального округа) ПСН от БОД составил 54,5, в т. ч. от пневмоний — 27,2 на 100 тыс. населения. Самые высокие ПСН от пневмоний в 2014 г. регистрировались в Дальневосточном федеральном округе (40,5 на 100 тыс.). В структуре смертности населения России по причине БОД в 2014 г. пневмония составляла 49,9 % всех случаев, хронические болезни нижних дыхательных путей — 43,2 %, в т. ч. хроническая обструктивная болезнь легких — 40,39 %, бронхиальная астма — 2,3 %. За 9 мес. 2015 г. ПСН от БОД составил 52,9, от пневмоний — 24,6, от гриппа и острых респираторных заболеваний — 0,3 на 100 тыс. С пневмонией связано 46,5 % смертей от БОД.

Ключевые слова: смертность населения, пневмония, грипп, профилактика.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397

Mortality of respiratory disease in 2014 – 2015 and ways of its improvement

T.N.Bilichenko, E.V.Bystritskaya, A.G.Chuchalin, A.S.Belevskiy, S.Z.Batyn

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

Summary

An analysis of mortality from respiratory diseases in population of Russian Federation in 2014 and January to September, 2015, has been done in the article based on the official statistics of Healthcare Ministry of Russian Federation and the Federal Service of State Statistics. Mortality from respiratory diseases was 54.4 per 100,000 including mortality from pneumonia of 27.2 per 100,000 in 2014 in Russian Federation (not including data for Crimea Federal District). The highest mortality from pneumonia in 2014 was registered in the Far Eastern Federal District (40.5 per 100,000). In 2014, pneumonia accounted for 49.9%; chronic lower respiratory diseases, 43.2%; chronic obstructive pulmonary disease, 40.39%; and asthma, 2.3% of the total mortality from respiratory diseases. In nine months of 2015, mortality from respiratory diseases was 52.9 per 100,000; from pneumonia, 24.6; from flu and other acute respiratory infections, 0.3 per 100,000. Pneumonia accounted for 46.5% of the total mortality from respiratory diseases in nine months of 2015.

Key words: population, mortality, respiratory diseases, pneumonia, flu, COPD, smoking, spirometry, vaccination.

Показатели смертности населения (ПСН) по причине болезней органов дыхания (БОД) являются важными индикаторами качества медицинской помощи, включающей профилактику, диагностику и лечение заболеваний, динамическое наблюдение и реабилитацию больных.

БОД стабильно занимают лидирующее место в структуре общей заболеваемости населения Российской Федерации (РФ), составив в 2014 г. 29 455 225 случаев (54,2 % всех заболеваний) у детей, 3 403 (33,2 %) — у подростков, 23 394 842 (13,6 %) — у взрослых. В структуре заболеваемости БОД в 2014 г. на пневмонию приходилось 199 035 случаев у детей, 17 727 — у подростков, 398 564 — у взрослых (Статистическая форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (2014); Приказ Росстата «Об утверждении формы от 25.12.14 № 723»).

Отмечается тенденция к росту частоты БОД. Особенно это касается пневмоний, хронической

обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА) и т. п. В России ПСН по причине БОД занимают 5-е место среди основных причин смерти, однако они выше показателей в европейских странах, Великобритании и США.

Целями настоящего исследования явились анализ ПСН России от БОД в 2014–2015 гг. и разработка мер, направленных на ее снижение.

Материал и методы

Для оценки динамики ПСН населения России по федеральным округам за 2014–2015 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 и Федеральной службы государственной статистики (Росстат) [1, 2]. Проведен анализ ПСН у детей (от 0 до 17 лет), лиц трудоспособного (мужчины 16–59 лет включительно, жен-

шины 16–54 лет включительно, кроме инвалидов) и старше трудоспособного возраста.

Результаты и обсуждение

По данным Минздрава России, в 2014 г. в РФ (без Крымского федерального округа – КФО) ПСН от БОД составил 54,5 на 100 тыс. ($n = 78\,312$), что на 5,7 % выше такового в 2013 г. – 51,6 на 100 тыс. ($n = 74\,068$).

ПСН от БОД в целом был выше у мужчин, чем у женщин (79,2 и 33,1 на 100 тыс. соответственно). Среди детей ПСН по причине БОД составлял 4,5 на 100 тыс. (4,8 – у мальчиков, 4,3 – у девочек). В трудоспособном возрасте ПСН от БОД составил 26,4 случаев на 100 тыс. населения трудоспособного возраста, у мужчин – в 4,3 раза выше (41,8), чем у женщин (9,7). Смертность от БОД лиц старше трудоспособного возраста была самой высокой и соответствовала 159,6 на 100 тыс. населения этого возраста: 340,6 – у мужчин и 86,3 – у женщин.

В структуре смертности населения РФ по причине БОД в 2014 г. на пневмонию приходится 49,9 % всех случаев, на хронические болезни нижних дыхательных путей (НДП) – 43,2 %, из них на ХОБЛ – 40,4 %, бронхиальную астму (БА) – 2,3 %.

ПСН от пневмоний в России остается на высоком уровне: 2009 г. – 27,5 ($n = 39\,076$), 2013 г. – 26,7 ($n = 38\,272$); 2014 г. – 27,2 ($n = 39\,053$) на 100 тыс. Самые высокие ПСН от пневмоний стабильно регистрировались в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) (2009 г. – 41,5; 2013 г. – 37,5; 2014 г. – 40,5 на 100 тыс.). Показатель смертности от пневмоний среди детей и подростков в 2014 г. в России составил 3,3; от хронических болезней НДП – 0,1; от БА – 0,1 на 100 тыс. У лиц трудоспособного возраста в 2014 г. ПСН от пневмоний составил 19,9; от хронических болезней НДП – 4,2; от БА – 0,4 на 100 тыс. В категории лиц старше трудоспособного

возраста в 2014 г. ПСН по причине пневмонии достигала 61,8; при хронических болезнях НДП – 88,6; БА – 4,2 на 100 тыс.

В 2014 г. госпитальная летальность взрослого населения (в возрасте старше 18 лет) от БОД составила 1,6 %, от пневмоний – 3,7 %, от гриппа – 0,7 %. Патологоанатомические вскрытия при БОД производилось в 69,4 % случаев, при пневмонии – в 72,0 %, при гриппе – в 91,8 %. При этом расхождения патологоанатомического и клинического диагнозов при БОД установлены в 10,8 %, пневмонии – 11,2 %, грипп – 17,7 % случаев.

За 9 мес. 2015 г. ПСН от БОД (с учетом КФО), по данным Росстата, составил 52,9 на 100 тыс. ($n = 57\,832$), что на 0,6 % больше, чем за аналогичный период 2014 г. – 52,6 на 100 тыс. ($n = 405$) (рис. 1).

За указанный период ПСН от БОД увеличился во всех федеральных округах Российской Федерации за исключением Уральского (УФО) и Южного федеральных округов (ЮФО). Превышение среднего по России ПСН в 2015 г. (9 мес.) отмечалось в Сибирском (СФО), Приволжском (ПФО) федеральных округах, ДВФО и УФО. Самый высокий ПСН от БОД в 2015 г. регистрировался в СФО – 67,8 на 100 тыс., затем – в ДВФО (60,0), ПФО (58,7), УФО (53,9 на 100 тыс.).

В 2015 г. (9 мес.) по сравнению с 2014 г. (9 мес.) прирост ПСН от БОД в КФО составил 27,1 %, в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) – 10,7 %, в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) – 5,4 %, ДВФО – 4 %, ПФО – 3,3 %, СФО – 1,5 %, Центральном федеральном округе (ЦФО) – 1 %. В УФО ПСН от БОД за указанный период практически не изменился (54,0 и 53,9 на 100 тыс. соответственно). В то же время в ЮФО в 2015 г. (9 мес.) зарегистрировано снижение ПСН от БОД на 23 % по сравнению с 2014 г. (9 мес.) – с 53,9 до 41,5 на 100 тыс. (на 1 276 человек). Такое значительное сни-

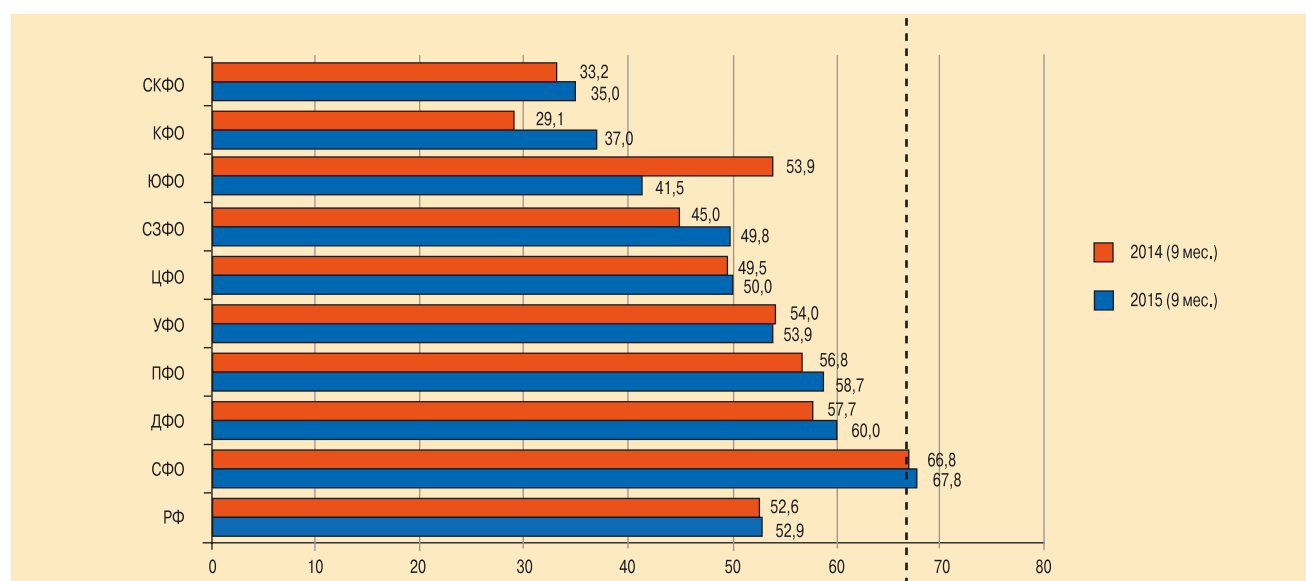


Рис. 1. Ранжирование территорий по ПСН от БОД за январь-сентябрь 2015 г. (на 100 тыс.)

Figure 1. Ranging of Russian regions according to mortality from respiratory diseases in January to September, 2015 (per 100,000 of population)

жение ПСН вызывает сомнение в отношении достоверности регистрации смертности от БОД в указанном округе. Самые высокие ПСН от БОД, в 2 раза превышающие средний уровень по России, в 2015 г. зарегистрированы в Омской области — 101,7 на 100 тыс. ($n = 1\ 506$); в Курганской области — 120,0 на 100 тыс. ($n = 780$), что на 17,1 и 11,1 % выше, чем за аналогичный период 2014 г. соответственно. В 2015 г. (9 мес.) ПСН от БОД, значительно превышающие средний уровень по России, зарегистрированы в Рязанской (82,1 на 100 тыс.) и Тверской (80,7 на 100 тыс.) областях, республиках Марий Эл (83,2 на 100 тыс.), Удмуртия (86,5 на 100 тыс.), Чувашия (87,0 на 100 тыс.), Алтай (84,8 на 100 тыс.), Бурятия (82,9 на 100 тыс.), Сахалинской области (83,5 на 100 тыс.), Еврейской автономной области (82,6 на 100 тыс.). В Москве в 2015 г. (9 мес.) ПСН от БОД составил 25,7 на 100 тыс., что на 4 % больше аналогичного показателя 2014 г., а в Санкт-Петербурге — 46,1 (+9,9 %), т. е. в 1,8 раза выше.

В 2015 г. (9 мес.) ПСН от пневмоний среди населения России снизился на 5,7 % (на 1 621 человека меньше) по сравнению с аналогичным периодом 2014 г. и составил 24,6 на 100 тыс. ($n = 26\ 899$) (рис. 2).

В структуре смертности по причине БОД в 2015 г. на пневмонию приходилось 46,5 %. Самые высокие ПСН от пневмоний сохранялись в ДВФО — 38,5 ($n = 1\ 789$); СЗФО — 34,2 ($n = 3\ 536$), СФО — 30,3 ($n = 4\ 382$) на 100 тыс. Это ниже, чем в 2014 г. (9 мес.) в ДВФО (—135 человек) и СФО (—553 человека), но выше — в СЗФО (+338 человек).

За 9 мес. 2015 г. по сравнению с аналогичным периодом 2014 г. увеличился ПСН от пневмоний в КФО — на 27,9 %, СКФО — на 11,4 % и СЗФО — на 10,3 %. Снизились ПСН от пневмоний в УФО — (—17,9 %), ЮФО — (—17 %), СФО — (—11,4 %), ДВФО — (—11,4 %), ЦФО — (—4,4 %), ПФО — (—3,1 %).

ПСН от пневмоний более чем в 2 раза превышали средний показатель по России в Калужской — 51,0, Новгородской — 51,3, Псковской — 52,5, Сахалинской — 59,4 на 100 тыс. — областях. Самый высокий ПСН от пневмоний регистрировался в Еврейской автономной области — 65,9 на 100 тыс. ($n = 83$), что на 23 (39,9 %) человека больше, чем за аналогичный период 2014 г. ПСН от пневмоний населения Москвы в 2015 г. (9 мес.) соответствовал 14,0 на 100 тыс. (в 2014 г. — 14,1), а в Санкт-Петербурге — в 2,3 раза выше (31,8) с приростом на 10,8 % по отношению к 2014 г. (28,7 на 100 тыс.).

По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации эпидемический подъем заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в целом по стране начался на 5-й календарной неделе 2015 г. (26.01.15–01.02.15), когда превышение недельных эпидемических порогов на 10–220 % зарегистрировано в 17 субъектах Российской Федерации. В структуре циркулирующих респираторных вирусов стали превалировать вирусы гриппа А(Н3N2) (69,5 % всех выделенных вирусов гриппа), на долю вирусов гриппа В приходилось 25 %, вирусы гриппа А(Н1N1)pdm09 выделены в единичных случаях.

Пик эпидемии пройден на 8-й календарной неделе (16.02.15–22.02.15) — превышение недельных эпидемических порогов на 13–165 % зарегистрировано в 41 субъекте Российской Федерации. При этом определялась активная циркуляция вирусов гриппа, преимущественно А(Н3N2) (59 % всех находок вирусов гриппа) и В (36,7 %), доля вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09 составила 3,7 %.

Снижение активности эпидемического процесса регистрировалось до 13-й недели года со сменой вирусологического пейзажа, когда доминирующие позиции занял вирус гриппа В. К 17-й неделе года

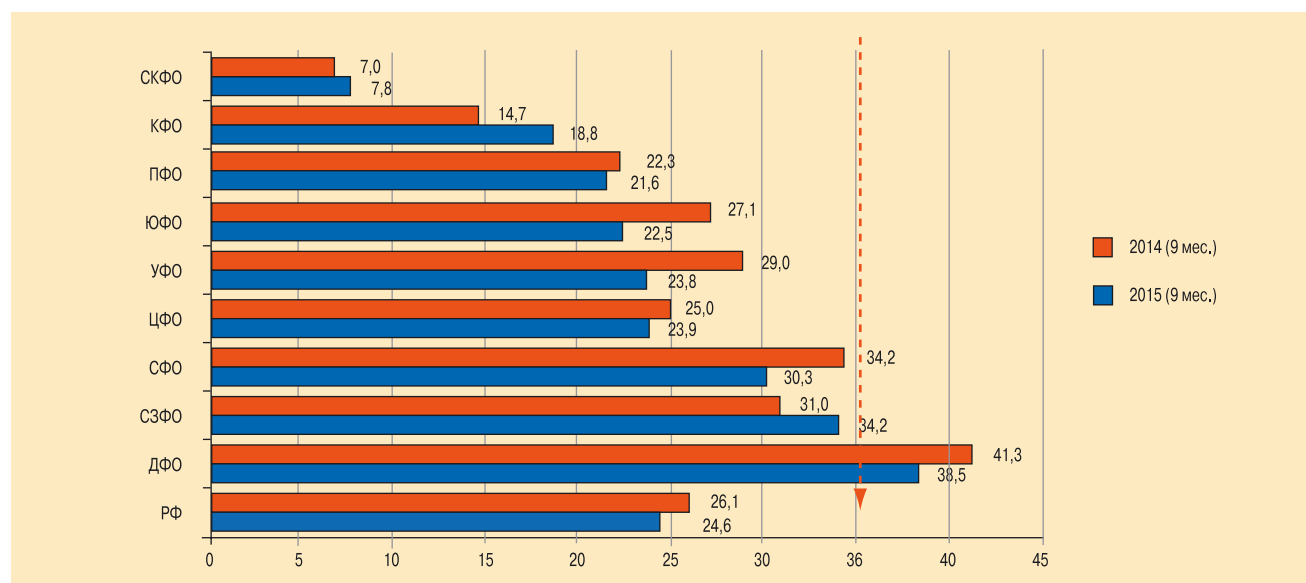


Рис. 2. Ранжирование территорий по ПСН от пневмоний за январь–сентябрь 2015 г. (на 100 тыс.) по данным Росстата (2015)
Figure 2. Ranging of Russian regions according to mortality from pneumonia in January to September, 2015 (per 100,000 of population). Data from Federal Service of State Statistics, 2015

практически во всех субъектах Российской Федерации заболеваемость гриппом и ОРВИ не превышала порогового уровня, в вирусологическом пейзаже при низкой доле положительных находок превалировали вирусы негриппозной этиологии.

Наиболее активно в эпидемический процесс в течение сезона были вовлечены субъекты СЗФО, ПФО, УФО и СФО. Превышение недельных эпидемических порогов по совокупному населению в ≥ 2 раза отмечалось в Вологодской области (104–110 %), Ненецком автономном округе (117 %), республиках Карелия (122–164 %), Северная Осетия (Алания) (139 %), Башкортостан (122 %), Алтай (117 %), Тыва (223–420 %).

В субъектах ЮФО и СКФО, за исключением Республики Северная Осетия (Алания), как и в предыдущие сезоны, отмечалась низкая заболеваемость респираторными инфекциями.

На фоне эпидемической циркуляции нового вируса гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2)2015 пневмония приобретает тяжелое течение. По данным Роспотребнадзора в январе 2015 г. во время максимального уровня заболеваемости пневмонией с 12.01.15 по 18.01.15 взрослое население составило 69,6 % всех заболевших, в т. ч. в возрасте 40–64 лет – 31,0 %. Пневмония средней тяжести была диагностирована в 84,4 % случаев, тяжелого течения – в 4,0 %.

В этиологии пневмонии лидирующее место занимает пневмококк. Частота пневмококковой пневмонии, подтвержденной микробиологическим исследованием мокроты и иммунохроматографическим мочевым тестом *Binax NOW Streptococcus pneumoniae* (США), по данным 6 терапевтических стационаров России среди невакцинированного взрослого населения колеблется от 12,2 до 32,0 %, в 25,7 % случаев заболевание имеет тяжелое течение с летальным исходом в 10,8 % случаев [3]. Пациенты в возрасте

старше 65 лет с хроническими болезнями легких, сердца, печени, почек, иммунодефицитными состояниями имеют повышенный риск летального исхода.

В то же время этиологическая расшифровка пневмоний остается предельно низкой. Так, у 85,6 % всех умерших от пневмонии в России диагноз был установлен без уточнения возбудителя, у 13,4 % отмечена бактериальная пневмония. В Москве таковые установлены в 74 и 24 % случаев соответственно [4].

ПСН России от гриппа и острых респираторных заболеваний (ОРЗ) за 9 месяцев 2015 г. составил 0,3 ($n = 382$) на 100 тыс., что соответствовало показателю за аналогичный период 2014 г. (рис. 3). В 2015 г. (9 мес.) ПСН от гриппа и ОРЗ выше среднего по России регистрировались в СКФО – 0,6, СЗФО – 0,5, ДВФО – 0,4, ЮФО – 0,4 на 100 тыс. В 2015 г. (9 мес.) превышение среднего уровня данного показателя по России зарегистрировано в 32 субъектах, более чем в 2 раза – в 10 субъектах: во Владимирской (1,0), Магаданской (0,9) областях, Санкт-Петербурге (1,0), в Калмыкии (1,9), Дагестане (0,9), Кабардино-Балкарии (1,4), Чеченской Республике (1,0), Тыве (1,3), Забайкальском крае (1,6), Еврейской автономной области (0,8).

В 2015 г. (9 мес.) увеличился уровень ПСН от гриппа и ОРЗ в ПФО (50 %), ЮФО (33,3 %), СЗФО (25 %), СКФО (20 %). Снижение ПСН от гриппа и ОРЗ отмечено в УФО (–33,3 %), СФО (–25 %), в ДВФО (–20 %).

В Москве за 9 мес. 2015 г. ПСН от гриппа и ОРЗ составил 0,3, снизившись на 25 % по сравнению с аналогичным периодом 2014 г., а в Санкт-Петербурге увеличился в 3,3 раза (42,9 %), составив 1,0 на 100 тыс.

Повышенная смертность населения от БОД характерна для территорий холодной климатической

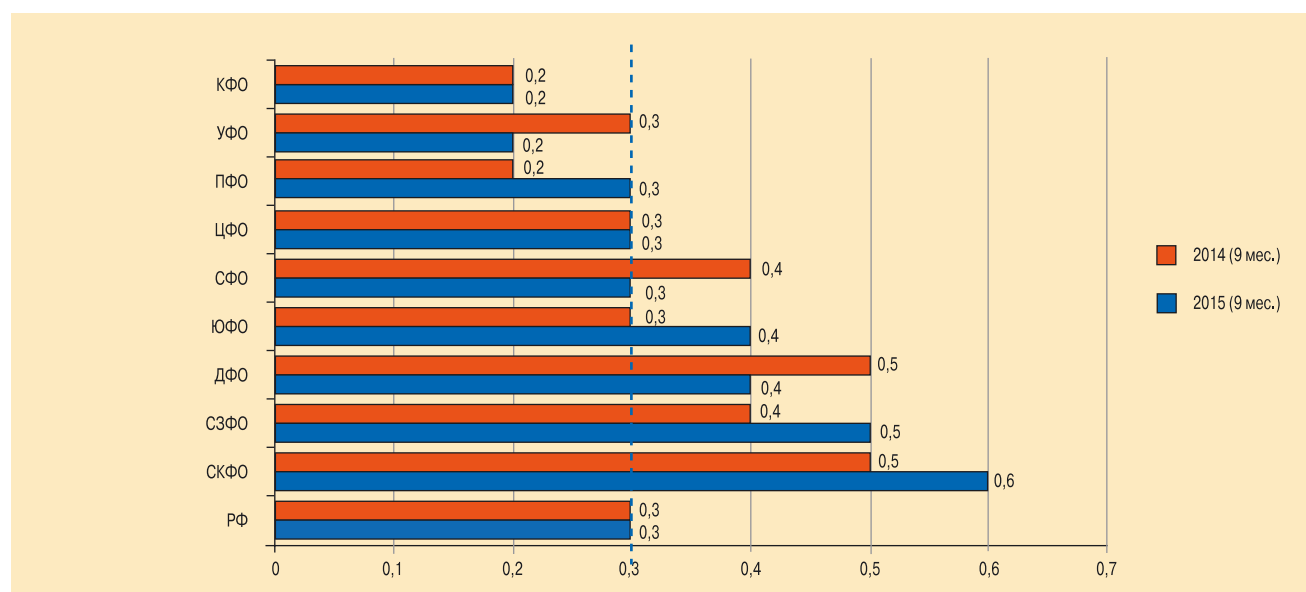


Рис. 3. Ранжирование территорий по ПСН от гриппа и ОРЗ за январь–сентябрь 2015 г. (на 100 тыс.) (по данным Росстата, 2015)
Figure 3. Ranging of Russian regions according to mortality from flu and other acute respiratory infections in January to September, 2015 (per 100,000 of population). Data from Federal Service of State Statistics, 2015

зоны и связана с неблагоприятными экологическими и профессиональными факторами, переохлаждением, циркуляцией респираторных вирусных инфекций, доступностью и качеством медицинской помощи, распространенностью курения и злоупотребления алкоголем и другими факторами.

Высокие уровни заболеваемости и смертности населения России от пневмоний указывают на необходимость проведения адекватных мер как на федеральном, так и региональном уровнях — улучшение профилактики, увеличение объема вакцинации против респираторных инфекций населения группы риска, повышение качества первичной медицинской помощи.

Качество диспансерного наблюдения пациентов после перенесенной пневмонии является важным аспектом реабилитации, а также профилактики повторного заболевания и хронических БОД. По данным на конец 2014 г., под диспансерным наблюдением находились 42,5 % детей от 0 до 14 лет после перенесенной пневмонии, 35,2 % подростков 15–17 лет, 34,2 % взрослого населения 18 лет и старше, в т. ч. старше трудоспособного возраста — 31,1 %. Таким образом, охват диспансерным наблюдением пациентов, перенесших пневмонию, в 2014 г. был недостаточен и сохранялся на уровне 2013 г. (44,1; 40,4; 34,6; 29,9 % соответственно указанным возрастным группам).

Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции (ПИ) является эффективным средством профилактики ОРЗ и обострений хронических БОД, при этом снижается риск летальных исходов. Проведение иммунопрофилактики, в т. ч. у взрослых, в России регламентируется Федеральным законом от 17.09.98 № 157-ФЗ (в ред. от 21.12.13 № 368-ФЗ) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», Национальным календарем профилактических прививок и вакцинации по эпидемическим показаниям, санитарно-эпидемиологическими правилами и методическими рекомендациями. Порядок вакцинации определен Приказом Минздрава России от 21.02.14 № 125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

В настоящее время в РФ имеются эффективные вакцины для защиты от гриппа и пневмококковой инфекции, что подтверждено результатами исследований, проведенных в Москве, Челябинске, Барнауле и т. д. [5–8]. Однако возможности этого метода профилактики заболеваемости и смертности от пневмонии у взрослого населения ряда территорий пока используются недостаточно. По данным отчетов главных специалистов-терапевтов о вакцинации населения против гриппа и пневмококковой инфекции в 2014 г. число привитых и в группе риска составило: ЦФО — в Курской области — 55,0 населения и 0,0 % группы риска; в Рязанской области — 95 и 2,1 %; в Тамбовской области — 56,0 и 0,0 %; СЗФО — в Псковской области — 25,1 и 5,0 %; ЮФО — в Волгоградской области — 95,0 и 0,0 %; ПФО — в Респу-

блике Чувашия — 27,0 и 3,0 %; УФО — в Курганской области — 23,0 и 0,04 %; СФО — в Республике Алтай — 12,7 и 0,0 %; в Республике Бурятия — 100,0 и 1,4 %; ДФО — в Амурской области — 38,0 и 1,5 % группы риска; в Сахалинской области — 19,0 и 0,0 % соответственно.

В ряде субъектов Российской Федерации за счет улучшения диагностики, лечения и профилактики в 2015 г. удалось снизить смертность населения от пневмонии: ЦФО — в 9 (50,0 %) из 18, СЗФО — 3 (27,3 %) из 11, ЮФО — 5 (83,3 %) из 6, СКФО — 3 (42,9 %) из 7, ПФО — 7 (50,0 %) из 14, УФО — 5 (83,3 %) из 6, СФО — 8 (66,7 %) из 12, ДФО — 3 (33,3 %) из 9 случаев соответственно.

В Москве благодаря проводимым мероприятиям смертность от пневмонии среди детей в 2014 г. составила 1,8 (в РФ — 4,5), трудоспособного населения — 8,9 (в РФ — 26,4), в возрасте старше трудоспособного у мужчин 124,4 (в РФ — 340,6), у женщин — 44,8 (86,3) на 100 тыс. населения соответствующего возраста.

План дальнейших действий в 2015 г. и на 2016 г., направленный на первичную, вторичную профилактику и снижение смертности от пневмоний, включая вопросы вакцинопрофилактики, рассматривался на видеоселекторном совещании в июне 2015 г. с органами управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, организованном Минздравом России с участием Роспотребнадзора и ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, главных внештатных специалистов-терапевтов и пульмонологов субъектов Российской Федерации.

Образовательные программы для медицинских работников и населения являются необходимым методом совершенствования знаний врача и пациента по проблеме пневмонии. С одной стороны, они способствуют своевременности обращения пациента за медицинской помощью в случае заболевания, с другой — повышают качество диагностики, лечения и профилактики пневмонии. Подготовка кадров, разработка и внедрение современных образовательных программ должны быть направлены на постоянное повышение знаний врача о новых методах диагностики, критериях оценки тяжести пневмонии, маршрутизации пациента в зависимости от степени тяжести заболевания, тактике ведения и выборе адекватных методов лечения, эффективном применении порядка и стандарта медицинской помощи при пневмонии.

В настоящее время для врачей разработаны Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых [9], Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа [10], а также руководство «Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению» [11]. Регулярно проводятся образовательные программы по актуальным проблемам пульмонологии с применением дистанционных методов обучения, конференции и конгрессы.

В связи с тем, что пневмония является опасной респираторной инфекцией, 12.11.15 проведен ежегодный Всемирный день борьбы с пневмонией (*World Pneumonia Day*), предложенный Глобальной коалицией против детской пневмонии, объединяющей > 50 организаций, включая Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ), ЮНИСЕФ, Глобальный альянс вакцинации и иммунизации. Коалиция стремится привлечь к проблеме пневмонии внимание государственных деятелей, специалистов здравоохранения и всех заинтересованных лиц.

В рамках Всемирного дня борьбы с пневмонией 12.11.15 во всех регионах России проведены различные акции. В Москве 09.11.15 состоялись мероприятия «Скажи пневмонии – нет!» с участием журналистов и сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, пресс-конференция по вопросам предотвращения пневмоний, а также акция «Проверь свои легкие», в которой принимали участие лица ($n = 37$: 10 мужчин, 27 женщин) в возрасте 19–77 лет, среди которых было 14,0 % курильщиков и 27 % куривших в прошлом. У части участников акции отмечены хронические БОД: БА – у 14,0 %, ХОБЛ – у 5,0 %, хронический бронхит – у 11,0 %. При проведении спирометрии у 38,0 % из них были выявлены нарушения бронхиальной проходимости обструктивного типа различной степени выраженности, при которых требовалось лечение. По результатам акции подтверждена низкая информированность населения о хронических БОД и необходимость образовательных программ для медицинских работников и пациентов. С целью внедрения новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение в Москве 17.11.15 проведена конференция с тематической выставочной композицией «Пневмония – сегодня и завтра».

Курение табака широко распространено среди населения России, при этом увеличивается риск заболевания пневмонией, формирования хронических БОД (ХОБЛ, хронический бронхит, эмфизема легких, рецидивирующие бронхолегочные инфекции, нагноительные болезни легких) и других хронических неинфекционных заболеваний. По результатам Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака – *Global Adult Tobacco Survey (GATS)* в РФ (2009) показано, что в целом 43,9 млн (39,1 %) взрослого населения России являлись постоянными курильщиками табака (60,2 % – мужчины, 21,7 % – женщины) [12]. Установлено, что в 54,6 % случаев обращений пациентов к врачу медики не спрашивают о факте курения и мало ориентированы на лечение заболеваний, вызванных табакокурением, и на прекращение курения пациентов. Между тем врачи, которые в своей клинической практике имеют дело с курящими пациентами, должны оценить у них степень никотиновой зависимости и риск развития заболеваний, документировать факт курения и предложить лечение каждому курящему пациенту [13]. Государственная политика по борьбе с курением табака изложена в Концепции осуществления

противодействия потреблению табака на период 2010–2015 гг. [14].

По данным мониторинга Минздрава России, средний показатель отказа от курения табака за 9 мес. 2015 г. среди курильщиков, обратившихся за медицинской помощью, составил в среднем 13,2 % с колебаниями 2,4–32 %.

По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. ХОБЛ станет 3-й по значимости причиной смерти в мире. Основными факторами риска развития ХОБЛ, кроме курения табака, является загрязнение атмосферного воздуха и воздуха внутри помещений, воздействие пыли и химических веществ на рабочих местах, повторные респираторные инфекции. ХОБЛ относится к заболеваниям, обуславливающим высокий уровень инвалидности и смертности, поэтому необходимо выявлять заболевание на ранних стадиях с применением спирометрии при профилактических осмотрах населения. По инициативе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России спирометрия включена в программу 2-го этапа диспансеризации определенных групп взрослого населения [15]. Спирометрия позволяет выявить нарушение бронхиальной проходимости у пациента до появления клинических развернутых признаков ХОБЛ и является предпочтительным начальным исследованием для оценки наличия и тяжести обструкции дыхательных путей при БА. В связи с этим необходимо обучение методу спирометрии врачей первичного звена здравоохранения, пульмонологов, аллергологов. Формы проведения обучения могут быть различными: дистанционные интернет-курсы и мастер-классы, в т. ч. в режиме *on-line*, с помощью сайтов www.pulmonology.ru, www.internist.ru, выездная форма обучения в регионах России.

Основные положения по профилактике и лечению хронических БОД для врачей разных специальностей изложены в одобренных Российским респираторным обществом (РРО) Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [16], Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению бронхиальной астмы [17]; Федеральных клинических рекомендациях по использованию метода спирометрии [18].

С 2003 г. по инициативе ВОЗ и Глобальной инициативы по борьбе против ХОБЛ отмечается Всемирный день борьбы против ХОБЛ (*World COPD Day*). РРО активно поддерживает международные инициативы. Профилактические мероприятия в рамках Всемирного дня борьбы против ХОБЛ 18.11.15 проводились во многих регионах России при поддержке органов управления здравоохранением. Их целью явилось повышение информированности о ХОБЛ и улучшение помощи пациентам, медицинские обследования (спирометрия в центрах здоровья); образование пациентов, направленное на борьбу с курением; распространение в медицинских организациях плакатов о факторах риска, профилактике и лечении ХОБЛ; выступления в средствах массовой информации ведущих специалистов-пульмонологов по вопросам профилактики и лечения

ХОБЛ, публикации на эту тему в прессе; конференции с врачами, в первую очередь первичного звена, с целью повышения их квалификации по вопросам ранней диагностики, лечения и профилактики хронических БОД, в т. ч. ХОБЛ.

В ряде московских медицинских учреждений проведены скрининговые обследования населения для выявления больных ХОБЛ, открытые диагностические дни врачей-пульмонологов, школы для больных ХОБЛ, тестирование курящих пациентов на степень никотиновой зависимости. Департаментом здравоохранения Москвы и РРО 27.11.15 организована научно-практическая конференция «ХОБЛ: сегодня и завтра», а 28.11.15 в Парке культуры и отдыха «Сокольники» врачами-пульмологами и специалистами по функциональной диагностике ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России проведена социальная благотворительная акция «День легочного здоровья: проверь свои легкие». Всем желающим и посетителям парка была предоставлена возможность бесплатного исследования функции внешнего дыхания (спирометрия) и определения угарного газа в выдыхаемом воздухе с помощью газоанализатора, определение биологического возраста легких, консультирование курильщиков. Спирометрическое обследование выполнено у 109 женщин и 89 мужчин в возрасте от 16 до 83 лет. У 20 (10 %) человек отмечены БА, у 9 (5 %) – ХОБЛ, у 6 (3 %) – хронический бронхит; у 55 (28 %) обнаружены нарушения вентиляционной функции легких обструктивного типа разной степени тяжести, у 3 (2 %) – рестриктивные нарушения.

Заключение

Таким образом, для снижения заболеваемости и смертности от БОД населения РФ необходимо проведение комплекса мероприятий:

- мониторинг заболеваемости и смертности от БОД, включая пневмонии, ХОБЛ, БА;
- первичная профилактика пневмоний, включающая вакцинацию против пневмококковой инфекции и гриппа с максимальным охватом населения группы риска;
- раннее выявление острых и хронических БОД;
- своевременная диагностика БОД, в т. ч. пневмоний, с изучением их этиологии;
- лечение выявленных заболеваний в соответствии с клиническими рекомендациями и современными международными рекомендациями в зависимости от тяжести течения заболевания;
- диспансерное наблюдение больных хроническими БОД, перенесших пневмонию, с максимальной их реабилитацией (продолжительность диспансерного наблюдения после перенесенной пневмонии составляет 1 год);
- ограничение распространения курения, создание зон, свободных от табачного дыма, помощь курильщикам в отказе от табака, борьба с пассивным курением;
- образовательные программы для врачей первичного звена здравоохранения по проблеме профи-

лактики пневмонии, ранней диагностики хронических заболеваний НДП, включая ХОБЛ;

- массовые образовательные мероприятия для населения, такие как Всемирный день борьбы с пневмонией (12 ноября), Всемирный день борьбы против ХОБЛ (18 ноября), Всемирный день без табака (31 мая), Международный день отказа от курения (19 ноября), Всемирный день борьбы с астмой (6 мая и 11 декабря) (проекты Организации объединенных наций и ВОЗ).

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. 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. 2014 год: Статистические материалы. М.; 2015.
2. Росстат. Естественное движение населения за январь-сентябрь 2015 г., http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/
3. Биличенко Т.Н., Аргунова А.Н., Антонова О.А. и др. Частота пневмококковой пневмонии у взрослых больных терапевтических стационаров на трех территориях Российской Федерации. *Пульмонология*. 2013; 4: 29–36.
4. Приказ Росстата от 19.06.13 № 216 (ред. от 23.07.14) «Об утверждении статистического инструментария для организации федерального статистического наблюдения за деятельностью в сфере здравоохранения, травматизмом на производстве и естественным движением населения». <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=175591;fld=134;dst=1000000001,0;rnd=0.4244702353607863>
5. Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Эффективность вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо 23 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в городских поликлиниках Москвы. *Практическая пульмонология*. 2014; 3: 32–36.
6. Родионова О.В., Игнатова Г.Л., Блинова Е.В. и др. Опыт применения вакцины Пневмо 23 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с пневмококкемиями. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; 10: 20–25.
7. Игнатова Г.Л., Родионова О.В. Клиническая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной патологией в Городском пульмонологическом центре Челябинска. *Пульмонология*. 2013; 6: 38–42.
8. Цеймах И.Я., Мартыненко Т.И., Параева О.С. Профилактическая эффективность пневмококковой вакцинации у больных хронической обструктивной болезнью легких: клиническое значение, экономическая целесообразность. *Проблемы клинической медицины*. 2007; 11 (3): 122–125.
9. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии

- у взрослых. М.: М-Вести; 2014. <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>
10. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. 2013. <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>
 11. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. Пульмонология: прил. 2015; 25 (2). <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>
 12. Страновой отчет «Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская федерация, 2009». http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf
 13. Федеральный закон от 10.07.01 № 87-ФЗ (ред. от 22.12.08) «Об ограничении курения табака». <http://base.garant.ru/183519/>
 14. Концепция осуществления противодействия потреблению табака на период 2010–2015 гг. (утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 23.09.10 № 1563-р). <http://base.garant.ru/199442/>
 15. Приказ Минздрава России «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» от 03.02.15 № 36ан. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8542-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-3-fevralya-2015-g-36an-ob-utverzhenii-poryadka-provedeniya-dispanserizatsii-opredelennyh-grupp-vzroslogo-naseleniya>
 16. Чучалин А.Г., Айсанов Э.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. 2014. <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>
 17. Чучалин А.Г., Айсанов Э.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2013. <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>
 18. Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии. 2014. <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>
 5. Belevskiy A.S., Meshcheryakova N.N. Efficacy of vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease using Pneumo-23 polysaccharide pneumococcal vaccine in city outpatient facilities of Moscow. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; 3: 32–36 (in Russian).
 6. Rodionova O.V., Ignatova G.L., Blinova E.V. et al. An experience of vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease and pneumoconiosis using Pneumo-23 vaccine. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2014; 10: 20–25 (in Russian).
 7. Ignatova G.L., Rodionova O.V. Clinical efficacy of vaccination of patients with chronic respiratory diseases using a conjugated pneumococcal vaccine in City Pulmonologic Center of Chelyabinsk. *Pul'monologiya*. 2013; 6: 38–42 (in Russian).
 8. Tseymakh I.Ya., Martynenko T.I., Paraeva O.S. Efficacy of pneumococcal vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease: clinical role and economic rationality. *Problemy klinicheskoy meditsiny*. 2007; 11 (3): 122–125 (in Russian).
 9. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults. Moscow: M-Vesti; 2014. Available at: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (in Russian).
 10. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Chernyaev A.L. et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Severe Influenza. 2013. Available at: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php/> (in Russian).
 11. Chuchalin A.G., Bilichenko T.N., Osipova G.L. et al. Vaccination to prevent respiratory diseases in primary medical care. Clinical Guidelines. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (2). Suppl. Available at: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (in Russian).
 12. Global Surveillance of Adult Population about Tobacco Consumption in Russian Federation. A Report. 2009. Available at: http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf (in Russian).
 13. Federal Law on Restriction of Tobacco Smoking. No.87-FZ, Jul 10, 2001. Available at: <http://base.garant.ru/183519> (in Russian).
 14. A Conception of Tobacco Smoking Control in 2010 – 2015 (approved by Government of Russian Federation, No.1563-r, Sept 23, 2009). Available at: <http://base.garant.ru/199442> (in Russian).
 15. An Order of Healthcare Ministry of Russian Federation “About Scheduled Follow-up of Certain Groups of Adult Population” No.36ан, Feb 03, 2015. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/8542-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-3-fevralya-2015-g-36an-ob-utverzhenii-poryadka-provedeniya-dispanserizatsii-opredelennyh-grupp-vzroslogo-naseleniya>
 16. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014. Available at: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (in Russian).
 17. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Belevskiy A. et al. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma. 2013. Available at: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (in Russian).
 18. Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry. 2014. Available at: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (in Russian).

Поступила 25.02.16

УДК 616.24:312(470)«2014-2015»

References

1. Healthcare Ministry of Russian Federation. Department of Analysis, Prognosis, Healthcare Development and Medical Science. Federal Central Research Institute of Healthcare Organization and Information, Healthcare Ministry of Russian Federation. Medical Demographic parameters at Russian Federation, 2014. Statistic Proceedings. Moscow; 2015 (in Russian).
2. Federal Service of State Statistics. Natural Change of Population Size at January to September, 2015. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ (in Russian).
3. Bilichenko T.N., Argunova A.N., Antonova O.A. et al. Prevalence of pneumococcal pneumonia in adult patients of therapeutic hospitals in three regions of Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2013; 4: 29–36 (in Russian).
4. An Order of Federal Service of State Statistics “About Statistic Methods for Federal Control of Healthcare, Work Accidents and Natural Change of Population Size”. No.216, Jun 19, 2013. Available at: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=175591;fld=134;dst=1000000001,0;rnd=0.4244702353607863> (in Russian).

Received February 25, 2016

UDC 616.24:312(470)«2014-2015»

Информация об авторах

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

Быстрицкая Елена Венедиктовна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической эпидемиологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: bystritskaia@yandex.ru

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

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, зав. лабораторией легочной реабилитации и изучения состояния здоровья легочных больных ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmobas@mail.ru

Батын Санжита Зоригтуевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности, руководитель организационно-методической группы ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: sanjita@rambler.ru

Author information

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: bystritskaia@yandex.ru

Bystritskaya Elena Venediktovna, PhD, Chief Scientist at Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: bystritskaia@yandex.ru

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

Belevskiy Andrey Stanislavovich, MD, Professor, Head of Laboratory of Pulmonary Rehabilitation and Respiratory Health Research; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmobas@mail.ru

Batyn Sanzhita Zorigtuevna, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Head of Organisational and Methodological Group, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: sanjita@rambler.ru



Российское респираторное общество

**РОССИЙСКОЕ
РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО –
МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ,
ОБЪЕДИНЯЮЩАЯ ВРАЧЕЙ, РАБОТАЮЩИХ
В ОБЛАСТИ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ:

- » образование врачей
- » развитие научных идей
- » поддержка молодых ученых
- » международная интеграция



Общество ежегодно проводит национальные конгрессы по болезням органов дыхания, конкурсы молодых ученых, выставки, региональные конференции, школы для врачей, издает монографии, руководства и клинические рекомендации.

105077, г. Москва, ул. 11 Парковая, д. 32, корп. 4.

Тел./факс: (495) 465-52-64, 396-06-52

Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза

Федеральные клинические рекомендации

А.Г.Чучалин¹, С.Н.Авдеев¹, З.Р.Айсанов¹, А.С.Белевский², С.А.Демура³, М.М.Илькович⁴, Е.А.Коган³, М.В.Самсонова¹, А.А.Сперанская⁵, И.Е.Тюрин⁶, А.Л.Черняев¹, Б.А.Черняк⁷, А.В.Черняк¹, Е.И.Шмелев⁸

- 1 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32 корп. 4;
- 2 – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России: 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 9;
- 3 – ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России: 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 4 – Научно-клинический центр интерстициальных и орфанных заболеваний легких им. академика И.П.Павлова: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;
- 5 – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;
- 6 – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Минздрава России: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 7 – ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последиplomного образования» Минздрава России: 664049, Иркутск, мкр Юбилейный, 100;
- 8 – ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАН: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

Резюме

Представлены современные подходы к диагностике и терапии идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). Клинические рекомендации направлены на улучшение ранней диагностики, повышение эффективности немедикаментозной и лекарственной терапии ИЛФ, а также качества медицинской помощи при данном заболевании. Данные Рекомендации адресованы пульмонологам, терапевтам и другим специалистам, организаторам и экспертным организациям практического здравоохранения.

Ключевые слова: обычная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, идиопатический легочный фиброз.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419

Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Federal Guidelines

A.G.Chuchalin¹, S.N.Avdееv¹, Z.R.Aisanov¹, A.S.Belevskiy², S.A.Demura³, M.M.Il'kovich⁴, E.A.Kogan³, M.V.Samsonova¹, A.A.Speranskaya⁵, I.E.Tyurin⁶, A.L.Chernyaev¹, B.A.Chernyak⁷, A.V.Chernyak¹, E.I.Shmelev⁸

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;
- 2 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia;
- 3 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 8, build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia;
- 4 – Academic and Clinical Center of Interstitial and Orphan Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University: 6 – 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197089, Russia;
- 5 – Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 6 – 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197089, Russia;
- 6 – Russian State Medical Academy of Postgraduate Physician Training, Healthcare Ministry of Russia: 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russia;
- 7 – Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training, Healthcare Ministry of Russia: 100, Yubileyny microrraion, Irkutsk, 664049, Russia;
- 8 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy: 2, Yauzskaya walk, Moscow, 107564, Russia

Summary

This article contains clinical guidelines and current approaches to diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The aims of development this guidelines were to improve early detection and efficacy of pharmacological and non-pharmacological therapy of IPF. Achieving these goals indicates improvement in medical care quality for these patients. These guidelines are intended to pulmonologists, therapists and other medical specialists, healthcare managers and other healthcare providers.

Key words: usual interstitial pneumonia, non-specific interstitial pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis.

Методы подготовки, качество доказательств и сила рекомендаций

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств: поиск в электронных базах данных

Описание методов, использованных для сбора / селекции доказательств

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

Методы, использованные для анализа доказательств:

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

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для убедительности в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьироваться в зависимости от типов исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. Использован вопросник MERGE, разработанный и предназначенный для детальной оценки и адаптации в соответствии с требованиями Российского респираторного общества (РРО) для соблюдения оптимального баланса между методологической строгостью и возможностью практического применения.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации

потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблица уровней доказательств (табл. 1) заполнялась членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Методы, использованные для оценки качества и силы рекомендаций:

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

Индикаторы доброкачественной практики

Рекомендуемая доброкачественная практика (*Good Practice Points* — GPPs) базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке Рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие Клинические рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов получены комментарии в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности как рабочего инструмента повседневной практики.

Таблица 1
Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств
Table 1
Rating system for assessment of level of evidence

Уровень доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, систематические РКИ или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

Таблица 2
Рейтинговая схема оценки силы рекомендаций
Table 2
Rating of strength of recommendations

Сила рекомендаций	Описание
A	По меньшей мере 1 метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется устойчивость результатов
	или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется общая устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции, в которой демонстрируется общая устойчивость результатов
	или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции, в которых демонстрируется общая устойчивость результатов
	или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4
	или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов предварительная версия была также направлена рецензенту без медицинского образования.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, а вносимые в результате этого изменения в Рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РРО для того чтобы лица, не являвшиеся членами Рабочей группы, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании Рекомендаций.

Проект Клинических рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, к которым обратились с просьбой прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

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

Основные рекомендации

При изложении текста Клинических рекомендаций приводятся сила рекомендаций (A–D), уровни доказательств (1++, 1+, 1–, 2++, 2+, 2–, 3, 4) и индикаторы GPPs.

Определение идиопатического легочного фиброза

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей пожилого возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1–3]. При диагностике ИЛФ требуется исключение других известных причин интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), например профессиональных и бытовых воздействий, заболеваний соединительной ткани, лекарственной токсичности [1–4].

Потенциальные факторы риска ИЛФ

Факторы риска (ФР) ИЛФ следует рассматривать не как причину возникновения заболевания (которая пока неизвестна), а как факторы, усугубляющие течение ИЛФ.

Выделяются внешнесредовые и генетические ФР, которые при ИЛФ являются взаимосвязанными. Неблагоприятная роль внешних ФР реализуется в условиях геномных нарушений, обуславливающих аномальные реакции альвеолярного эпителия и развитие избыточного легочного фиброза у отдельных индивидуумов.

Курение. Воздействие табачного дыма на органы дыхания относится к одному из наиболее частых ФР, при которых доказана достоверная связь с ИЛФ. По результатам метаанализа 5 исследований показатель отношения шансов (OR) у курильщиков, страдающих ИЛФ, составил 1,58 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,27–1,97) [5]. Значимость данного ФР возрастает у пациентов с анамнезом курения > 20 пачко-лет.

Внешнесредовые ингаляционные воздействия, не связанные с курением. Повышенный риск развития ИЛФ

ассоциируется с широким спектром неорганических и органических пылей, с которыми человек контактирует как в профессиональных, так и в непрофессиональных условиях [5]. Риск формирования ИЛФ возрастает в условиях промышленного производства при контакте с металлической (OR — 2,44; 95%-ный ДИ — 1,74–3,40), древесной (OR — 1,94; 95%-ный ДИ — 1,34–2,81) и каменной (OR — 1,97; 95%-ный ДИ — 1,09–3,55) пылями. Также в качестве потенциального ФР рассматривается органическая пыль (растительная или животная), ингаляционное воздействие которой возможно в сельском хозяйстве или в бытовых условиях (OR — 1,65; 95%-ный ДИ — 1,20–2,26).

Вирусная инфекция. Изучалась возможная этиологическая роль при ИЛФ различных вирусов (Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы гепатита С, герпес-вирусы и т. п.). Однако полученные результаты оказались противоречивыми. Кроме того, оценка роли вирусов затрудняется их высокой распространенностью не только среди больных ИЛФ, но и в человеческой популяции в целом. В то же время широкое использование иммуносупрессивной терапии у этих больных позволяет рассматривать вирусную инфекцию в качестве возможного осложнения. Таким образом, в настоящее время однозначная оценка роли вирусной инфекции в качестве ФР развития ИЛФ [1] невозможна.

Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). ГЭР ассоциируется с широким кругом заболеваний легких, включая легочный фиброз, при котором показатель OR составил 1,36 (95%-ный ДИ — 1,25–1,48) [6], что позволяет рассматривать ГЭР в качестве ФР ИЛФ. С учетом повышенного содержания пепсина в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у больных в период обострения высказано предположение о возможной роли ГЭР как ФР обострения ИЛФ [7]. **Сахарный диабет** рассматривается в последние годы как независимый ФР ИЛФ. В частности, сахарный диабет 2-го типа у больных ИЛФ отмечен в 11,3 % случаев, тогда как в контрольной группе — только в 2,9 % (OR — 4,3; 95%-ный ДИ — 1,9–9,8) [8]. Аналогичные данные получены для инсулинзависимого диабета.

Генетические факторы. Повышенная частота полиморфизмов генов, кодирующих ряд цитокинов, профибротических факторов, матриксных металлопротеиназ (ММП), показанная при первоначальном изучении генетического компонента ИЛФ, в дальнейшем не подтвердилась. По результатам современных геномных исследований оценена распространенность генетических мутаций, predisposing к ИЛФ. Наиболее частой (35 %) является мутация MUC5B (муцин 5B), реже (в пределах 3 %) регистрируются мутации, касающиеся сурфактантных протеинов С и А (SPC и SPA), а также теломераз [9]. Гены теломераз — обратной транскриптазы теломеразы (TERT) и теломеразы мРНК для синтеза теломер (TERC) — имеют очень важное значение, поскольку биологическая роль теломер состоит в защите хромосом от повреждения. Укорочение теломер, возникающее при геномных нарушениях TERT / TERC, сопровож-

дается апоптозом альвеолярного эпителия, являющимся одним из патогенетических механизмов ИЛФ.

При изучении случаев семейного (ИЛФ среди кровных родственников) легочного фиброза (< 5 % от всей популяции больных) подтверждена значимость генетических факторов при ИЛФ на клиническом уровне. При семейном ИЛФ предполагается аутосомно-доминантное наследование гена легочного фиброза. Кроме перечисленных геномных факторов, в качестве одного из predisposing при семейном ИЛФ рассматривается ген *ELMOD2*, локализованный в хромосоме 4q31 и экспрессируемый в легочных эпителиоцитах и альвеолярных макрофагах [10]. Уровень экспрессии мРНК *ELMOD2* значительно снижен в легочной ткани больных ИЛФ, что ассоциируется с повреждением эпителиоцитов и фиброгенезом.

Частота и распространенность ИЛФ

Считается, что в последние годы число больных ИЛФ увеличилось. Однако следует отметить, что показатели заболеваемости и распространенности ИЛФ в исследованиях разных авторов существенно различаются. Эти различия можно объяснить следующими причинами: отсутствие четких и общепринятых диагностических критериев (не только рентгенологических, но и морфологических), отличия в дизайнах исследования (использование узкой или широкой дефиниции ИЛФ), возрастной состав пациентов и т. п. По результатам исследования [11] установлено, что заболеваемость ИЛФ составляет 6,8 и 16,3 на 100 тыс. населения в зависимости от использования узкой или широкой дефиниции ИЛФ соответственно, а согласно данным исследования, проведенного в *New Mexico* (1997–2005), показана заболеваемость 11 и 7 случаев на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин соответственно [12]. Показатели распространенности ИЛФ в США — 14,0–27,9 и 42,7–63,0 случаев на 100 тыс. при использовании узкой и широкой дефиниции ИЛФ соответственно [13]. Отмечено повышение показателей заболеваемости в зависимости от возраста: болезнь возникает чаще в 6-й и 7-й декадах жизни. Большинство заболевших — курильщики или экс-курильщики.

Согласно предварительным расчетным данным, полученным на основе результатов опроса в крупных пульмонологических центрах Российской Федерации, распространенность ИЛФ в России составляет около 9–11 случаев на 100 тыс., а в других странах — 4–6 случаев на 100 тыс. [14].

В европейских странах заболеваемость ИЛФ составляет: в Чешской Республике — 0,94; в Дании — 2,17; в Испании — 3,0; в Норвегии — 4,3; в Великобритании — 7,9, а распространенность — в Чешской Республике — 6,5–12,1; в Финляндии — 16–18; в Норвегии — 23,4 [13] на 100 тыс.

Клиническая картина ИЛФ

Заболевание чаще всего встречается у пациентов в возрасте старше 50 лет. Частота заболевания увеличи-

вается с возрастом и преобладает после 60–70 лет [4]. Отмечается преобладание заболевания у мужчин, соотношение полов составляет примерно 1,7 : 1 соответственно [15]. У большинства пациентов на момент обследования анамнез заболевания составляет до 1–3 лет, очень редко — < 3 мес. [16].

Основной жалобой больных является одышка во время физических нагрузок. По мере развития заболевания отмечается нарастание одышки вплоть до полной инвалидизации — из-за одышки больной не способен произнести фразу, не может ходить, обслуживать себя [4, 16]. Пациенты успевают адаптироваться к своей одышке, т. к. болезнь прогрессирует довольно медленно, активность постепенно снижается и они переходят к более пассивному образу жизни.

Частым симптомом ИЛФ является сухой (около 75 %), иногда продуктивный (до 20–30 %) кашель, а также продукция гнойной мокроты, особенно у больных с тяжелыми формами ИЛФ [4].

Лихорадка и кровохарканье для ИЛФ нехарактерны. Другими симптомами могут быть общая слабость, изменение ногтевых фаланг в виде барабанных палочек (50–90 %), снижение массы тела [4, 16].

Характерным аускультативным признаком при ИЛФ является конечно-инспираторная крепитация, сравниваемая с застежкой (хрипы *Velcro*). Крепитация при ИЛФ выслушивается на высоте вдоха, т. е. в конечно-инспираторный период. На ранних стадиях она негромкая и высокая по частоте (*fine crackles*), на поздних — грубая (*coarse crackles*) [17].

По мере прогрессирования заболевания появляются признаки дыхательной недостаточности и легочной гипертензии (ЛГ): диффузный серо-пепельный цианоз, усиление II тона над легочной артерией, тахикардия, S3-галоуп, набухание шейных вен, периферические отеки [1].

Следует подчеркнуть, что описанная клиническая картина может наблюдаться и при других диффузных заболеваниях легких, поэтому клинических признаков для установления диагноза ИЛФ [1] недостаточно.

Лабораторные тесты обычно не имеют большого значения при ИЛФ: у ≤ 50 % больных ИЛФ отмечается умеренное повышение скорости оседания эритроцитов и сывороточного уровня общей лактат-

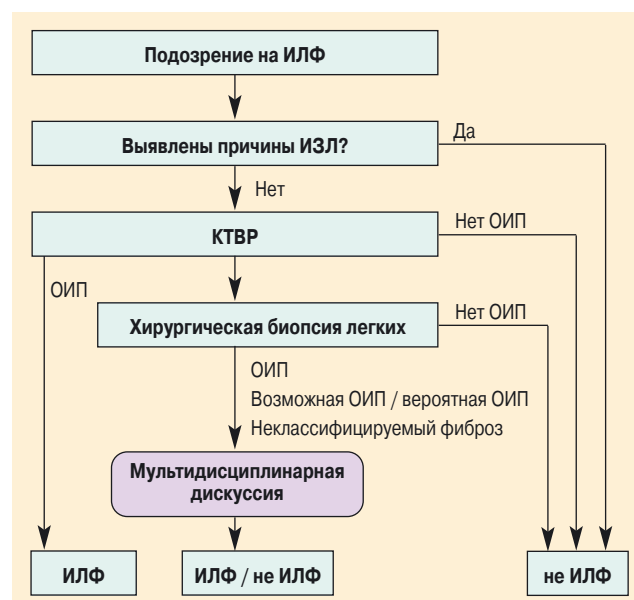


Рис. 1. Диагностический алгоритм ИЛФ
Figure 1. Diagnostic algorithm of IPF

дегидрогеназы, у ≤ 20 % — умеренно повышенные титры ревматоидного и антинуклеарного факторов [15].

Диагностика

Диагностические критерии и алгоритм для взрослых больных с ИЗЛ и подозрением на ИЛФ представлены на рис. 1. Для постановки точного диагноза необходимо тщательное исключение альтернативных заболеваний при многопрофильном (мультидисциплинарном) обсуждении с участием пульмонологов, рентгенологов и морфологов, имеющих опыт диагностики ИЗЛ. Если такое обсуждение невозможно, рекомендуется направить пациента на консультацию к соответствующим экспертам [1, 3].

Диагностические критерии ИЛФ

При установлении диагноза ИЛФ требуется наличие следующих признаков:

- исключение других известных причин ИЗЛ, например профессиональных и бытовых воздействий, заболеваний соединительной ткани и проявлений лекарственной токсичности;

Таблица 3
КТВР-признаки ОИП [1]
Table 3
HRCT signs of usual interstitial pneumonia (UIP) [1]

Картина ОИП	Возможная картина ОИП	Признаки, противоречащие картине ОИП
Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких	Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких	Преобладание симптома «матового стекла»
Диффузные ретикулярные изменения	Диффузные ретикулярные изменения	Участки консолидации
«Сотовое» легкое, с / без тракционных бронхоэктазов	Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии	Одиночные очаги
Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии		Очаговые диссеминации
		Преобладание изменений в верхних и средних отделах
		Перибронховаскулярное распределение изменений
		Воздушные кисты вне кортикальных отделов

- наличие паттерна ОИП при проведении компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (ВР) у больных, которым не показана хирургическая биопсия легких (табл. 3);
- специфическое сочетание признаков ОИП на КТВР и при хирургической биопсии легких у больных, которым эта процедура выполнена.

Таким образом, точность диагноза ИЛФ возрастает при клиническом, рентгенологическом и гистологическом совпадении и завершается многопрофильным (мультидисциплинарным) обсуждением специалистами, имеющими опыт диагностики ИЗЛ [18]. Особенно это касается случаев, в которых гистологические и рентгенологические признаки не совпадают (например, КТВР не соответствует ОИП, но гистологически обнаруживается именно ОИП). Выявление паттерна ОИП при КТВР или гистологическом исследовании не обладает 100%-ной специфичностью для ИЛФ [1, 3]. Описаны случаи разных гистологических паттернов при хирургической биопсии, полученной из разных участков легочной ткани. Случаи сочетания паттерна ОИП и фиброзной неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) (дискордантная ОИП) протекают аналогично случаям с паттерном ОИП во всех отделах легкого (конкордантная ОИП) [19, 20]. Это подтверждает необходимость получения хирургических биоптатов при подозрении на ИЛФ из нескольких долей легкого.

Учитывая высококачественные доказательства, касающиеся специфичности КТВР в выявлении гистологического паттерна ОИП, хирургическая биопсия легкого не является обязательной [1, 3].

В нескольких исследованиях проводилось сравнение видеоассистированной торакоскопии и открытой торакотомии [21, 22]. Диагностическая ценность биоптатов, полученных при помощи обоих методов, одинаковая, однако видеоассистированная торакоскопия сопровождается меньшим числом осложнений и меньшей длительностью пребывания больных в стационаре, чем открытая торакотомия, поэтому выбор методики биопсии зависит от хирургического опыта в конкретном стационаре и индивидуальных характеристик пациента. При тяжелых функциональных нарушениях или значительных сопутствующих заболеваниях риск, связанный с хирургической биопсией, может перевесить преимущества гистологического подтверждения диагноза ИЛФ. Не следует проводить биопсию легких у пациентов старше 65 лет или с показателями диффузионной способности легких для монооксида углерода (СО), измеренной методом однократного вдоха с задержкой дыхания (DL_{CO}), < 45 %. Окончательное решение о проведении хирургической биопсии легкого принимается с учетом клинической ситуации конкретного больного [1, 3].

В современных руководствах рекомендуется проведение хирургической биопсии легкого только при «возможном ИЛФ» [1, 3]. По данным современных исследований, 30-дневная смертность при биопсии легких составляет около 3–4 % (1,7–22,0 %), что связано с повышенным риском развития обострения

ИЛФ после проведения биопсии. Трансбронхиальная биопсия не является адекватным методом морфологической верификации ОИП, но трансбронхиальная биопсия и БАЛ позволяют исключить другие заболевания из группы ИЗЛ, например саркоидоз, экзогенный аллергический альвеолит и т. д. [4, 23].

Методы визуализации при ИЛФ

Визуализация изменений в грудной полости у больных ИЛФ основана на обзорной рентгенографии (РГ) и КТ. Другие методы и методики используются только после КТ по специальным показаниям, обычно в связи с возникновением осложнений или для проведения углубленной дифференциальной диагностики.

Рентгенография

1. Первичная диагностика изменений в легких осуществляется при обзорной РГ [24]. Выявленные изменения обычно имеют неспецифичный характер и требуют уточнения с помощью КТ.
2. Важной задачей РГ является разграничение диффузных изменений в грудной полости, характерных для ИЛФ, от локальных изменений при наличии одиночных округлых образований, долевых и сегментарных поражений, плевритов и пневмотораксов и других патологических состояний [1].
3. Примерно у 10 % больных ИЛФ изменения в легочной ткани могут не выявляться при РГ.
4. В типичных случаях при РГ выявляются диффузные изменения легочной ткани в виде мелкосетчатой (мелкоячеистой) деформации легочного рисунка за счет интерстициального компонента [24]. Обычно они носят двусторонний характер, более выражены в кортикальных отделах легких, прежде всего над диафрагмой. Типичным является уменьшение объема легких, что проявляется более высоким расположением купола диафрагмы и более горизонтальным расположением сердечной тени. Корни легких могут быть расширены за счет нескольких факторов, в т. ч. более высокого, чем в норме, расположения диафрагмы, расширения крупных легочных артерий при развитии артериальной ЛГ, небольшого увеличения бронхопульмональных лимфатических узлов.

Компьютерная томография

КТ позволяет более точно, чем РГ и линейная томография, оценить состояние легочной ткани при ИЛФ, выявить характерные признаки заболевания и выбрать место для биопсии, если в этом есть необходимость [1]. Поэтому КТ является обязательным методом обследования для всех пациентов с предполагаемым ИЛФ.

Показания к КТ:

- детальная оценка характера изменений в грудной полости, выявленных при РГ у пациентов с клиническими признаками ИЛФ;

- выявление изменений в грудной полости у пациентов с клиническими признаками ИЛФ (одышка, рестрикция и др.) при отсутствии РГ-изменений или сомнительной рентгенологической картине. Несоответствие рентгенологической и клинической картины заболевания;
- определение места биопсии легочной ткани у пациентов с возможным ИЛФ;
- оценка динамики процесса на фоне лечения в сравнении с предшествующими КТ исследованиями;
- дифференциальная диагностика диффузных изменений в легких, выявленных при РГ грудной полости.

Методика КТ. Для оценки состояния легких у пациентов с ИЛФ проводится КТВР. Эта методика заключается в выполнении тонких (< 1,5 мм) томографических срезов и использования высокоразрешающего алгоритма для реконструкции изображений. В настоящее время возможны 2 технологии сканирования для проведения КТВР легких — пошаговая и спиральная.

Сканирование в положении лежа на животе. Применяется для устранения т. н. гравитационного эффекта, при котором нижерасположенные участки легких могут недостаточно заполняться воздухом вследствие действия силы тяжести. Это приводит к снижению воздушности легочной ткани и появлению феномена «матового стекла». Исследование обязательно при сомнительных результатах сканирования в положении на спине, особенно у пациентов с предполагаемым ИЛФ.

Внутривенное контрастирование. Стандартная КТВР проводится без внутривенного контрастирования. Показания для внутривенного введения водорастворимых контрастных препаратов при обследовании пациентов с ИЛФ включают: подозрение на развитие тромбоэмболии ветвей легочной артерии (ТЭЛА), хронической тромбоэмболической ЛГ, новообразование в области средостения или корня легкого, а также дифференциальную диагностику локальных изменений в легочной ткани (например, округлое образование или ателектаз). Исследование с внутривен-

ным контрастированием проводится в виде КТ-ангиографии с отображением артериальной и венозной фазы.

Семиотика ИЛФ по данным КТВР. Диагноз ИЛФ является клиническим. При РГ и КТВР отражаются морфологические изменения в легких, которые определяются как ОИП. Наибольшее диагностическое значение имеет сочетание основных признаков, создающих классическую КТВР-картину заболевания (см. табл. 3). Поскольку не все признаки ОИП могут быть одинаково выражены у конкретного пациента на данном этапе течения заболевания, заключение по результатам КТВР носит вероятностный характер.

Основными признаками ОИП при КТВР являются диффузные двухсторонние ретикулярные изменения; в сочетании с мелкими субплевральными воздушными кистами («сотовое» легкое) и / или тракционными бронхоэктазами; преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких (рис. 2) [1].

При отсутствии «сотового» легкого и наличии остальных признаков рентгенологическая картина ОИП становится лишь «возможной», что может потребовать проведения открытой биопсии при отсутствии противопоказаний со стороны пациента.

Дополнительными признаками, указывающими на высокую вероятность ОИП, являются: увеличение объема медиастинального жира, высокое расположение купола диафрагмы, расширение правых камер сердца и крупных ветвей легочной артерии.

Признаками, нетипичными для ОИП или противоречащими такой патологии, являются симптом «матового стекла», участки консолидации, одиночные очаги и очаговые диссеминации, преобладание изменений в верхних и средних отделах легких, перибронховаскулярное распределение изменений, воздушные кисты вне кортикальных отделов, буллезная эмфизема.

«Сотовое» легкое — группа воздушных кист, обычно сходного размера — от 2–3 до 10 мм, расположенные субплеврально и имеющие четко очерченные стенки [25]. Кисты имеют округлую форму, стенки их

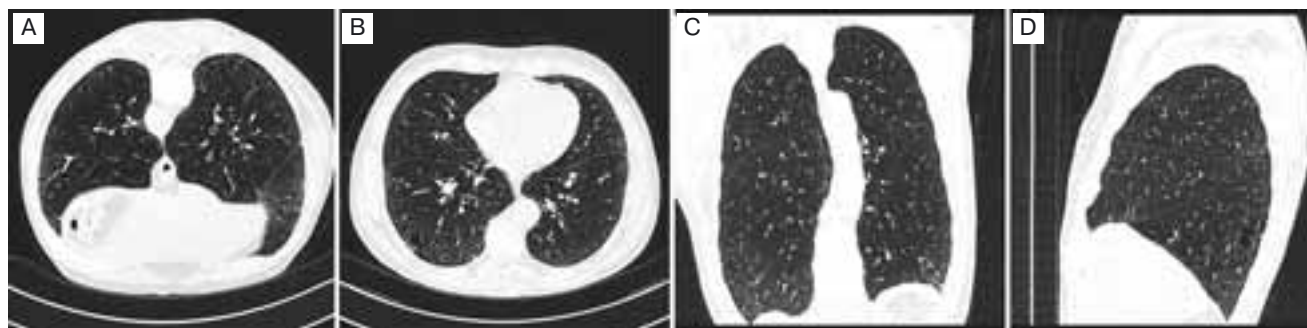


Рис. 2. Типичная КТВР-картина ОИП: А — аксиальный срез; В — фронтальная реформация; С — сагиттальная реформация; D — аксиальный срез в положении лежа на животе. Кортикальное распределение изменений с нарастанием их от верхушек к диафрагме, «сотовое» легкое, ретикулярные изменения, отсутствие «матового стекла». При исследовании в положении лежа на животе подтверждается отсутствие «матового стекла»

Figure 2. Usual interstitial pneumonia. Typical HRCT signs: A, axial plane; B, frontal reconstruction; C, sagittal reconstruction; D, an axial slice in the prone position. Distribution of abnormalities is peripheral with predominant involvement of basal lung zones; honeycombing; reticular abnormalities; no ground glass opacity. Scanning in the prone position confirmed absence of ground glass opacity

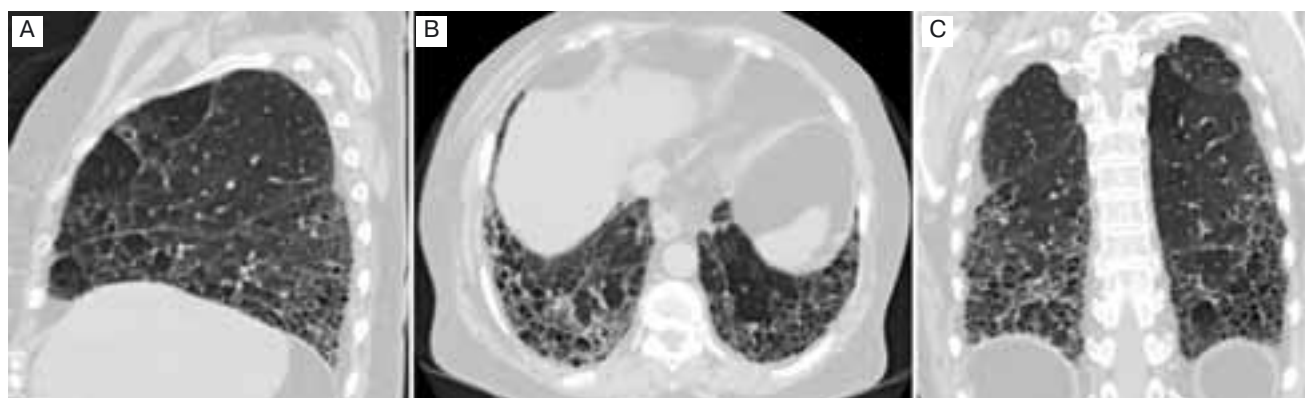


Рис. 3. Типичная картина ОИП: А — «сотовое» легкое на аксиальном срезе; при реформации: В — во фронтальной, С — в сагиттальной плоскостях

Figure 3. Usual interstitial pneumonia. Typical HRCT signs: honeycombing on axial plane (A) and on frontal (B) and sagittal (C) planes

замкнуты и видны, что отличает эти полости от бронхоэктазов (рис. 3).

Толщина стенок и размеры кист могут существенно различаться, но обычно такие полости выглядят однотипно. Иногда размеры кист могут достигать 2–3 см, что затрудняет их разграничение с буллезной эмфиземой. Симптом «сотового» легкого является основным и наиболее достоверным КТВР-признаком легочного фиброза. Расположение кист вдоль висцеральной плевры в несколько рядов является исключительно характерным признаком ОИП, в т. ч. у пациентов с ИЛФ.

Тракционные бронхоэктазы представляют собой неравномерное расширение просветов бронхов и бронхиол, вызванное сморщиванием и растяжением (тракцией) легочной ткани в результате фиброза [25].

Расширенные бронхи в продольном сечении отображаются как полосы воздуха с тонкими волнистыми стенками (рис. 4).

В поперечном сечении они могут определяться в виде воздушных кист. Это может создавать трудности в дифференциальной диагностике тракционных бронхоэктазов с симптомом «сотового» легкого. Для понимания морфологического субстрата целесообразно пользоваться многоплоскостными реформациями.

Ретикулярные изменения — скиалогический феномен при КТВР — представляет собой сеть из относительно тонких перекрещивающихся линий, имеющих форму колец, многоугольников или параллельных линий [25].

Изменения возникают на фоне неизменной или уплотненной по типу «матового стекла» легочной ткани (рис. 5).

Анатомически ретикулярная сеть представлена измененным легочным интерстицием. При ОИП эти изменения обусловлены преимущественным утолщением внутридольковых интерстициальных структур, диаметр отдельных ячеек не превышает 1 см. Обычно так отображаются фрагменты межацинозных перегородок. Более крупные сетчатые структуры диаметром 1–2 см представлены междольковыми перегородками. Они также могут быть выявлены в зонах ретикулярных изменений, но их выраженность всегда меньше мелких сетчатых структур.

«Матовое стекло» — скиалогический феномен при КТВР, который характеризуется умеренно выраженным повышением плотности легочной ткани, на фоне которого видны просветы бронхов, стенки бронхов и внутрилегочные сосуды, а также очаги и ретикулярные изменения, если они присутствуют. Морфологической основой симптома «матового стекла» являются изменения анатомических структур за пределами разрешающей способности КТ при сохранении воздушности легочной ткани. К ним относятся: утолщение межалвеолярных перегородок любой природы, частичное заполнение просветов альвеол любым содержимым, уменьшение объема альвеол за счет гиповентиляции, повышение перфузии легочной ткани при избыточном количестве крови в капиллярах. При отсутствии «сотового» лег-

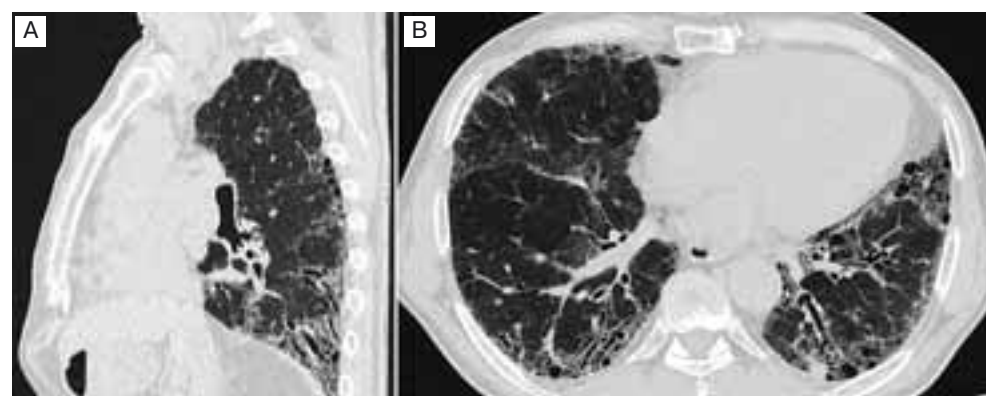


Рис. 4. Типичная картина ОИП: А — тракционные бронхоэктазы в кортикальных отделах легких на реформации в косой плоскости; В — на аксиальном срезе

Figure 4. Usual interstitial pneumonia. Typical HRCT signs: traction bronchiectasis in the peripheral parts of the lungs on the oblique plane (A) and the axial plane (B)



Рис. 5. Типичная картина ОИП: ретикулярные изменения в кортикальных отделах, обусловленные утолщением внутридольковых перегородок, умеренно выраженное «сотовое» легкое
Figure 5. Usual interstitial pneumonia. Typical HRCT signs: peripheral reticular abnormalities due to interlobular septal thickening; moderate honeycombing

кого и тракционных бронхоэктазов «матовое стекло» может быть одним из признаков активного воспалительного процесса. При наличии «сотового» легкого и тракционных бронхоэктазов «матовое стекло» обычно является признаком интерстициального фиброза.

Клиническое значение КТВР. Выявление 3 основных признаков ОИП (кортикальное / базальное распределение, ретикулярные изменения и «сотовое» легкое / тракционные бронхоэктазы) при отсутствии или малой выраженности признаков, противоречащих этому патологическому процессу, позволяет правильно определить характер изменений у > 90 % пациентов [26]. В большинстве случаев такая типичная КТВР-картина в сочетании с клинической симптоматикой позволяет избежать выполнения открытой биопсии легкого.

Типичная КТВР-картина ОИП у больных с ИЛФ наблюдается в 30–50 % случаев [27]. В остальных случаях неопределенные данные КТВР могут быть поводом для проведения открытой биопсии.

Изменения, характерные для ОИП, выявляются при КТВР вне зависимости от причины развития легочного фиброза. В связи с этим указывать в рентгенологическом заключении на идиопатический характер изменений или определять их как проявление ИЛФ нецелесообразно.

Функциональная диагностика ИЛФ

Легочные функциональные тесты используются для диагностики вентиляционных нарушений при ИЛФ, прогнозирования и мониторинга течения заболевания.

Морфологические изменения в легких, характерные для ИЛФ, приводят к обширным патофизиологическим нарушениям, которые затрагивают интерстициальную легочную ткань, эндотелий капилляров и альвеолярный эпителий. При фиброзных изменениях межальвеолярных перегородок

и мест перехода респираторных бронхиол в альвеолы изменяются и эластические свойства легкого, снижается их растяжимость, легкие становятся ригидными. Вследствие этого происходит снижение легочного объема, увеличение энергозатрат на вентиляцию. Для ИЛФ характерна гетерогенность изменений в легких — чередование зон фиброза с нормальной легочной тканью. Возникает неравномерность вентиляции. В то же время редукция капиллярного русла также отличается неоднородностью, которая не связана с легочными изменениями. Это приводит к вентиляционно-перфузионным нарушениям. При выраженности неравномерности распределения вентиляционно-перфузионных отношений снижается парциальное напряжение кислорода (PaO_2). Все перечисленные причины обуславливают нарушение DL_{CO} . Поэтому в минимальный объем исследований должны быть включены обязательное определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (при возможности лучше измерить общую емкость легких, показатели которой составляют сумму значений жизненной емкости легких и остаточного объема легких) и измерение DL_{CO} .

При проведении легочных функциональных тестов у больных ИЛФ обычно выявляются рестриктивные вентиляционные нарушения с уменьшением легочных объемов и снижением DL_{CO} [28]. На ранних стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение DL_{CO} при нормальных легочных объемах. При сочетании ИЛФ и эмфиземы может наблюдаться смешанный тип вентиляционных нарушений (сохранение уровня легочных объемов, получаемых при бодиплетизмографическом исследовании при непропорциональном снижении DL_{CO}) [29, 30].

Прогностическая значимость ФЖЕЛ, измеренной при диагностике ИЛФ, изучена не до конца, тогда как значение DL_{CO} (с коррекцией по гемоглобину) позволяет оценить выживаемость больных ИЛФ: $DL_{CO} < 40 \%$ _{долж.} является достоверным ФР смерти [31]. Также доказано, что десатурация (снижение насыщения гемоглобина кислородом < 88 %) при проведении 6-минутного шагового теста (6-МШТ), выявленная при постановке диагноза ИЛФ, является достоверным прогностическим фактором при ИЛФ [1]. Тем не менее для определения роли других показателей (пройденного расстояния при проведении 6-МШТ и частоты сердечных сокращений — ЧСС) нагрузочного тестирования требуются дополнительные исследования.

ФЖЕЛ позволяет эффективно мониторировать течение ИЛФ: минимальная клинически значимая разница для ФЖЕЛ составляет 3–5 % [32]. Расстояние, пройденное за 6 мин, также дает объективную и клинически значимую информацию о функциональном состоянии больных с ИЛФ, минимальная клинически значимая разница составляет 22–37 м [33]. Изменения функциональных показателей во времени являются важными прогностическими факторами смерти при ИЛФ. Снижение ФЖЕЛ $\geq 10 \%$ _{исх.} или $DL_{CO} \geq 15 \%$ в течение 6–12 мес. позволяет

выявить больных с более высокой вероятностью смертельного исхода [1].

На ранних этапах заболевания газовый анализ артериальной крови, выполненный в покое, практически не изменен, хотя при физической нагрузке уже происходит десатурация, что отражается снижением PaO_2 и расширением альвеолоартериального градиента ($AaPO_2$). По мере прогрессирования заболевания гипоксемия появляется и в покое, сопровождаясь гипокапнией, отражающей особенности дыхательного паттерна больных — частого поверхностного дыхания (*rapid shallow breathing*); гиперкапния появляется только на терминальных этапах ИЛФ. Основным механизмом гипоксемии при ИЛФ является вентилиционно-перфузионный дисбаланс, в то время как вклад снижения DL_{CO} в покое составляет лишь 10 %, а при интенсивной физической нагрузке — до 30 %.

Морфологические признаки ИЛФ

Морфологическим субстратом ИЛФ является ОИП, которая характеризуется совокупностью следующих морфологических признаков: хроническое воспаление, в период обострения — нарушение репарации и прогрессирующий фиброз легочного интерстиция респираторных отделов легкого, что приводит к нарушению газообмена, прогрессирующей хронической дыхательной недостаточности. В 12–14 % наблюдений развивается периферический рак легких с преобладанием аденокарциномы со стелющимся ростом (устаревший термин — бронхиолоальвеолярный рак). Изменения ткани легких носят двусторонний, мозаичный характер с чередованием пораженных и участков обычного строения [1].

Гистологические признаки ОИП разделяют на 2 группы — «большие» и «малые». К «большим» признакам относятся фибробластические (миофибробластические) фокусы с участками интерстициального хронического воспаления и фиброза (рис. 6), формирующиеся преимущественно в зонах брон-

хиолоальвеолярных переходов; очаговое вовлечение ткани легкого преимущественно в подплевральные / парасептальных зонах; при прогрессировании — формирование «сот» (рис. 7). К «малым» признакам относятся внутриальвеолярное скопление макрофагов; фолликулярная гиперплазия; гиперплазия / гипертрофия гладких мышц; эндартериит; внутриальвеолярное скопление нейтрофилов; бронхиолярная и плоскоклеточная метаплазия эпителия, костная и жировая метаплазия интерстиция; эндогенная липидная пневмония; минимальные проявления плеврита, фиброза плевры; субплевральные буллы; эозинофильная инфильтрация; очаговые внутриальвеолярные скопления фибрина. Для ИЛФ нехарактерно наличие неорганической пыли, гранулем и клеток Лангерганса [34].

Фибробластические (миофибробластические) фокусы не являются строго специфичным признаком ОИП, однако их наличие важно для установления диагноза. «Сотовые» изменения обнаруживаются в большинстве операционных биопсий ткани легких, они представляют собой воздушные пространства разной формы и размеров, обычно выстланные кубическим эпителием, среди очагов фиброза. Участки фиброза, не связанные с «сотами», — еще один типичный гистологический признак ОИП. В очагах фиброза и в стенках «сот» часто можно наблюдать гиперплазию гладких мышц разной степени выраженности, которая чаще встречается у молодых пациентов.

При ОИП встречаются аденоматозные изменения, плоскоклеточная метаплазия бронхиолярного эпителия и эпителия, выстилающего аденоматозные «сотовые» структуры, реже встречаются очаги ослификации и облитерирующий эндартериит. У части пациентов описывается очаговая эозинофильная пневмония.

Среди морфологических проявлений ОИП выделяются изменения, соответствующие ранней и поздней стадии, которые варьируются в зависимости от стадии заболевания. При классической ОИП дис-

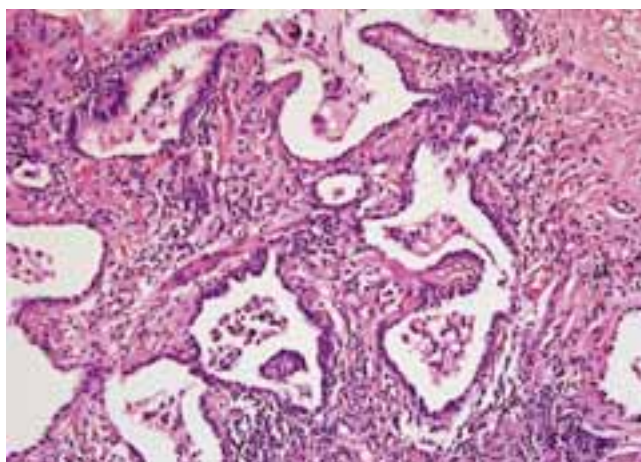


Рис. 6. ОИП: фиброз, «В-лимфоцитов микросоты», бронхиолоэктазы
Figure 6. Usual interstitial pneumonia: fibrosis, B-lymphocyte microcysts, bronchiolectasis

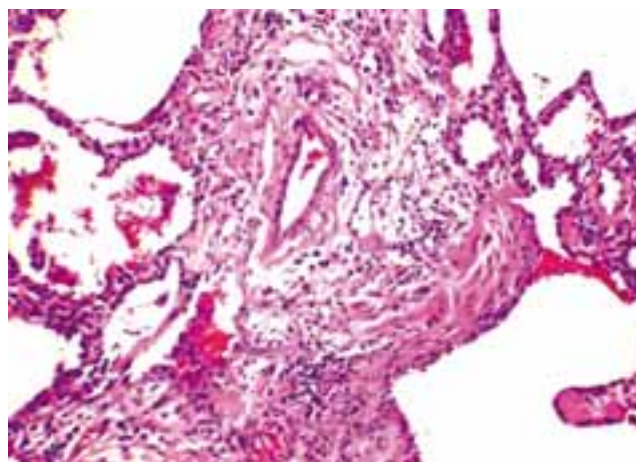


Рис. 7. ОИП: миофибробластический фокус в месте перехода респираторной бронхиолы в альвеолы
Figure 7. Usual interstitial pneumonia: myofibroblast foci in bronchioalveolar junction

регенераторные и фиброзные изменения обычно преобладают над воспалительной инфильтрацией и характеризуются отложением коллагена. Воспалительная инфильтрация представлена мелкими лимфоцитами, иногда В-лимфоцитами с примесью плазматических клеток. Фибробластические (миофибробластические) фокусы — это мелкие очаги, состоящие из фибробластов и миофибробластов с нежно окрашенным межклеточным веществом.

Проявлением обострения ОИП является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), реже — организуемая пневмония. ДАП наблюдается вне зон фиброза и носит мозаичный характер. Осложнением ОИП является вирусное и бактериальное воспаление в неповрежденной ткани легких. При вирусных осложнениях морфологические изменения в легких напоминают ДАП, при бактериальных — картина экссудативной бактериальной бронхопневмонии вне зон фиброза [35].

Естественное течение и прогноз ИЛФ

Естественное течение ИЛФ обусловлено постепенным ремоделированием легочной ткани, в основе которого лежит прогрессирующее фибротическое повреждение, начинающееся с микроскопических субплевральных фибробластических фокусов, постепенно распространяющееся по легочной ткани в виде фиброза и заканчивающееся макроскопическими изменениями, характерными для «сотового» легкого. Нарастающий фиброз легких является патобиологической основой прогрессирующего субъективного и объективного ухудшения функционального статуса больных вплоть до летального исхода, обусловленного дыхательной недостаточностью или другими осложнениями ИЛФ. Клиническим эквивалентом естественного течения ИЛФ является нарастание респираторных симптомов (в первую очередь одышки и кашля), снижение показателей легочной функции, увеличение фиброзных изменений на КТВР, развитие острой дыхательной недостаточности и наступление смерти. Наиболее частой (60 %) ее причиной при ИЛФ является прогрессирующая дыхательная недостаточность [36]. Кроме того, причинами летальных исходов у таких больных являются ишемическая болезнь сердца, ТЭЛА и рак легкого. Помимо прогрессирующего течения, характерной особенностью естественного течения ИЛФ является возраст больных: в большинстве случаев манифестация болезни отмечается у лиц старше 60 лет, что, очевидно, связано с механизмами старения.

По результатам ретроспективных исследований, проведенных среди больных ИЛФ, показано, что медиана выживаемости от момента постановки диагноза составляет от 2 до 3 лет [1]. Вместе с тем у больных с сохранной легочной функцией этот показатель может быть выше. Так, от момента появления первых симптомов ИЛФ (в т. ч. при отсутствии у пациентов респираторных симптомов и с нормальной легочной функцией, но с характерными КТ-изменениями) медиана выживаемости значительно выше —

около 6 лет [37]. Различия продолжительности жизни в зависимости от времени появления первых симптомов или постановки диагноза свидетельствуют, с одной стороны, о гиподиагностике ИЛФ, а с другой — о возможной субклинической стадии заболевания, когда морфологические изменения опережают клинко-функциональные нарушения.

Выделяются несколько вариантов течения ИЛФ [38]. Наиболее частым из них является медленное, постепенное прогрессирование болезни в течение нескольких лет. У небольшой части больных состояние остается стабильным на протяжении достаточно длительного времени; наименее благоприятный вариант ИЛФ характеризуется быстрым прогрессированием заболевания. При каждом из этих вариантов заболевания возможно развитие эпизодов острого ухудшения клинического состояния — обострений ИЛФ, которые могут быть смертельными или сопровождаться необратимым снижением легочной функции. Относительная частота указанных вариантов ИЛФ неизвестна. На течение ИЛФ могут влиять такие сопутствующие заболевания, как эмфизема, ЛГ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ).

Прогноз ИЛФ является абсолютно неблагоприятным, поскольку заболевание характеризуется прогрессирующим течением с фатальным исходом. Вместе с тем эксперты считают важным выделение больных с высоким риском летального исхода в течение ближайших 2 лет, что диктуется необходимостью своевременного обсуждения вопроса о трансплантации легких.

В качестве предикторов высокого риска смерти приводятся следующие клинко-функциональные параметры [1]:

- усиление одышки;
- снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ в течение 6–12 мес.;
- $DL_{CO} \leq 40\%$ долж. или снижение в динамике $\geq 15\%$;
- повышение $PO_2 (A-a) > 15$ мм рт. ст.;
- 6-МШТ: десатурация кислорода $< 88\%$, уменьшение пройденного расстояния, увеличение длительности восстановления ЧСС;
- среднее давление в легочной артерии (DLA_{cp}) > 25 мм рт. ст. в покое.

Обострение ИЛФ

Клиническое течение ИЛФ обычно является хроническим и медленно прогрессирующим, однако у некоторых пациентов наблюдается быстрое прогрессирование заболевания. Согласно недавним наблюдениям показано, что у небольшого числа (около 5–15 %) больных ИЛФ могут развиваться острые ухудшения клинического состояния [39]. Эти эпизоды могут развиваться на фоне пневмонии, ТЭЛА, пневмоторакса, сердечной недостаточности [40]. Если причина острого ухудшения не установлена, используется термин «обострение ИЛФ» [39, 41]. В настоящее время неясно, является ли обострение ИЛФ простым проявлением недиагностированного осложнения, такого как вирусная инфекция или ТЭЛА, или

представляет собой прогрессирование патологического процесса, лежащего в основе собственно ИЛФ. В недавнем исследовании экспрессии генов у больных с обострением ИЛФ инфекционная этиология этого события не подтверждена [42].

Исторически критериями обострения ИЛФ являются беспричинное нарастание одышки в течение 1 мес., документированная гипоксемия (ухудшение или тяжелое нарушение газообмена), свежие альвеолярные инфильтраты, выявленные при РГ легких, отсутствие другого объяснения, такого как экстрапаренхиматозные причины (пневмоторакс, плевральный выпот, ТЭЛА) или сердечная недостаточность и объемная перегрузка (табл. 4) [39]. Обострение может возникать в любой момент заболевания и иногда становится 1-м проявлением ИЛФ [43]. Обострение ИЛФ сопровождается усилением кашля, лихорадкой, увеличением объема мокроты [41, 43]. ФР обострения ИЛФ не установлены, но сообщается о развитии острой дыхательной декомпенсации после торакальных хирургических операций [44], БАЛ [45], назначения некоторых лекарственных препаратов (противоопухолевые, биологические препараты, интерфероны и др.) [39]. Однако остается неясным, провоцируют ли эти события истинное обострение ИЛФ или являются причиной соответствующих осложнений.

Прогноз обострения ИЛФ, как правило, неблагоприятный, летальность во время госпитализации достигает 65 % и > 90 % — в течение 6 мес. от начала развития обострения [39].

Гистологически при обострении ИЛФ развивается острое или организующееся ДАП или реже — организующаяся пневмония в участках относительно сохранной легочной ткани, в стороне от наиболее фиброзированных зон [39]. В отдельных случаях в биоптатах больных с обострением ИЛФ установлена только неосложненная ОИП или организующаяся фаза ДАП без гистологических признаков ОИП [46].

В настоящее время доказанные эффективные методы терапии обострений ИЛФ отсутствуют. Пациенту и клиницисту остается рассматривать лишь поддерживающую терапию (кислородотерапия, респираторная поддержка) и вмешательства, не имеющие доказательной базы. Многие пациенты с обострением ИЛФ по-прежнему получают системные

глюкокортикостероиды (ГКС), однако доказательная база такого подхода отсутствует. Поэтому в настоящее время невозможно предоставить специфические рекомендации о дозах, пути введения и длительности терапии ГКС при обострении ИЛФ [1]. Также необходим тщательный поиск всех возможных причин обострения ИЛФ и их коррекция [39].

Осложнения и сопутствующие заболевания при ИЛФ

Среди наиболее вероятных осложнений ИЛФ следует отметить вторичную ЛГ, формирование «легочного» сердца, ГЭР, эмфизему легких [1]. Течение ИЛФ могут ухудшать и такие внешние стимулы, как курение, вирусная инфекция и т. п.

ЛГ (повышение ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. по данным доплер-эхокардиографии (ЭхоКГ) или катетеризации правых камер сердца) является наиболее частым осложнением ИЛФ (по разным данным — 20–84 %). Однако следует исключить и другие причины повышения давления в легочной артерии — ТЭЛА, застойная сердечная недостаточность. Формирование ЛГ ведет к усилению одышки, снижению физических резервов пациента, повышению вероятности летального исхода [1].

Наличие у пациента ГЭРБ сопровождается микроаспирацией и может рассматриваться как ухудшающий течение болезни фактор.

Рак легкого встречается у больных ИЛФ приблизительно в 3–12 % случаев [1]. ИЛФ во многих случаях рассматривается как ФР возникновения рака легкого (предположительно сходные эпигенетические aberrации и патогенетические механизмы развития и прогрессирования, в частности т. н. aberrантное «заживление раны» при обоих заболеваниях). В то же время существуют и различия: противоопухолевые препараты, применяемые при раке легкого, лучевая терапия и хирургическое вмешательство могут вести к обострению и утяжелению течения ИЛФ. Общим для обоих заболеваний является положительный эффект от применения т. н. молекулярных таргетных препаратов (нинтеданиб).

Особого внимания заслуживает сочетание ИЛФ и эмфиземы, получившее в англоязычной литературе название отдельного синдрома сочетания легочного фиброза и эмфиземы (*Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema* — CPFE) [47]. Основанием

Таблица 4
Определение и диагностические критерии обострения ИЛФ [39]
Table 4
Definition and diagnostic criteria of IPF exacerbation [39]

Определение
Острое, клинически значимое респираторное ухудшение, характеризующееся новыми, распространенными альвеолярными нарушениями
Диагностические критерии:
• установленный ранее или конкурентный диагноз ИЛФ
• острое ухудшение или развитие одышки — типично < 1 мес.
• КТ: новые билатеральные инфильтраты по типу «матового стекла» и / или консолидации на фоне картины ОИП
• ухудшения не могут быть полностью объяснены сердечной недостаточностью или перегрузкой объемом

для выделения упомянутого синдрома послужили присущие ему четкие клинические, функциональные, рентгенологические и морфологические характеристики. В синдроме CPFE объединены 2 разных заболевания: легочный фиброз (преимущественно в нижних отделах легких) и эмфизема (преимущественно в верхних долях). Синдром CPFE, по разным данным, встречается у 8–50 % больных ИЛФ, преимущественно у лиц мужского пола старших возрастных групп (старше 65 лет), курильщиков и экс-курильщиков со стажем курения > 40 пачко-лет [47]. Клинической особенностью синдрома CPFE является наличие выраженной одышки при нередко нормальных спирографических показателях. Признаки эмфиземы, выявляемые в верхних долях, включают центрилобулярные, парасептальные и буллезные изменения.

Одним из наиболее частых осложнений синдрома CPFE является ЛГ, которая определяется в 47 % случаев (чаще, чем при ИЛФ) и протекает тяжелее. Наличие ЛГ — плохой прогностический признак: 5-летняя выживаемость у больных с синдромом CPFE в сочетании с ЛГ составляет лишь 25 %, без ЛГ — 75 % [47]. Формирование ЛГ у больных с синдромом CPFE (> 75 мм рт. ст.), выявляемое при доплер-ЭхоКГ, является предиктором летального исхода.

У больных с синдромом CPFE отмечен также высокий риск развития рака легкого (около 33 %), что резко ухудшает прогноз. Не исключено, что синдром CPFE является независимым фактором риска развития рака легкого.

Влияние на течение и исход ИЛФ таких сопутствующих заболеваний, как ожирение и обструктивное апноэ сна до конца не изучено [1].

Биомаркеры ИЛФ

Данные о прогностическом значении маркеров БАЛ и сыворотки крови немногочисленны и носят ретроспективный характер. С другой стороны, эти биомаркеры недоступны для повседневного клинического использования. Высокомолекулярный гликопротеин KL-6 (*Krebs von den Lunden-6*) относится к человеческому муцину MUC1, который продуцируется регенерирующими альвеолоцитами 2-го типа [48]. Показано, что концентрация KL-6 в сыворотке крови у больных ИЛФ повышается и коррелирует с повышением риска летальности [49]. Маркером, сходным с KL-6, является отечественный маркер альвеоломуцин (3EG5) [50]. Сывороточные концентрации сурфактантных протеинов SP-A и SP-D также повышаются при ИЛФ, что может являться прогнозом выживаемости [51]. Также продемонстрирована взаимосвязь между сывороточным SCL18, другими цитокинами, сывороточным мозговым натрийуретическим пептидом и летальностью [52, 53]. Исследование ММП в крови и БАЛ позволяют предположить, что ММП-1 и ММП-7 тоже повышаются у больных ИЛФ, а уровень ММП-7 может коррелировать с тяжестью заболевания [54]. Концентрация SP-A может прогнозировать леталь-

ность [55]. Прогностическое значение цитологического анализа БАЛ при ИЛФ не установлено [56]. Согласно предварительным доказательствам, наличие циркулирующих фиброцитов (мезенхимальных клеток-предшественников) связано с более низкой краткосрочной выживаемостью больных ИЛФ [57].

Медикаментозная терапия ИЛФ

Монотерапия ГКС

РКИ монотерапии ГКС не проводились [58, 59]. В ретроспективных неконтролируемых исследованиях увеличения выживаемости при монотерапии ГКС не достигнуто, однако допускалось, что у некоторых больных на фоне монотерапии ГКС может улучшиться легочная функция [60, 61]. Длительная терапия ГКС сопровождается развитием значительных нежелательных явлений [60].

Рекомендация: больные с ИЛФ не должны получать монотерапию ГКС (А, 1+).

Комбинированная терапия ГКС и иммуносупрессантами

В настоящее время убедительные доказательства об улучшении выживаемости больных ИЛФ при комбинированной терапии ГКС и иммуносупрессантами (например, азатиоприном или циклофосфамидом) отсутствуют. Однако на фоне комбинированной терапии риск развития побочных эффектов перевешивают вероятность улучшения легочной функции [58].

Рекомендация: больные ИЛФ не должны лечиться комбинацией ГКС и иммуносупрессантами (А, 1+).

Монотерапия N-ацетилцистеином

Положительные результаты монотерапии N-ацетилцистеином (НАС) получены в РКИ [62] при оценке лечения ГКС, азатиоприном и пероральным ацетилцистеином. Согласно недавно опубликованным результатам исследования PANTHER-IPF, достоверных различий между группами НАС и плацебо по большинству конечных показателей, включая DL_{CO} и ФЖЕЛ, не получено. По данным последних исследований терапия НАС может быть высокоэффективной у пациентов с ИЛФ с определенными генетическими полиморфизмами (например, с ТТ-генотипом TOLLIP) [63].

Рекомендация: монотерапия НАС не должна назначаться на рутинной основе всем больным ИЛФ (В, 1—).

Комбинация преднизолона, азатиоприна и НАС

Ранее иммуносупрессанты считались важной составной частью терапии ИЛФ [1]. Считалось, что терапия 2 препаратами (ГКС + азатиоприн или циклофосфамид) может быть эффективнее монотерапии ГКС [1]. Недавно выполнено повторное исследование по сравнению тройной комбинированной терапии с плацебо для всех 3 компонентов [64]. После выявления в группе тройной терапии более высоких показателей летальности (риск неблагоприятного исхода — *hazard ratio* (HR) — 9,26; 95%-ный ДИ — 1,16–74,1) и частоты госпитализаций ($p < 0,001$) по

сравнению с группой плацебо это многоцентровое РКИ было досрочно прекращено.

Рекомендация: в лечении больных ИЛФ не рекомендуется использование комбинации НАС, азатиоприна и преднизолона (А, 1++).

Также в настоящее время в лечении больных ИЛФ не рекомендовано использование таких препаратов, как варфарин и амбризентан — в клинических исследованиях продемонстрировано ухудшение прогноза пациентов ИЛФ при их назначении (табл. 5). Положительных эффектов таких препаратов, как иматиниб, силденафил, бозентан и мацитентан не установлено, поэтому их использование при ИЛФ также не рекомендуется (см. табл. 5).

При лечении ИЛФ к препаратам с доказанной эффективностью относятся только нинтеданиб и пирфенидон.

Ингибитор тирозинкиназ нинтеданиб

Нинтеданиб, ранее известный как молекула BIBF 1120, является внутриклеточным ингибитором тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы нескольких факторов роста, в т. ч. фактора роста сосудиного эндотелия (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), фактора роста фибробластов (FGFR-1, FGFR-2 и FGFR-3) и фактора роста тромбоцитов (PDGFR- α и PDGFR- β), которые играют важную роль в патогенезе ИЛФ. Блокада данных рецепторов приводит к подавлению нескольких профибротических сигнальных каскадов, включая пролиферацию, миграцию и дифференцировку фибробластов и секрецию компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Антифибротическая и противовоспалительная активность нинтеданиба подтверждена в нескольких доклинических исследованиях.

Терапия больных ИЛФ нинтеданибом оценивалась в 3 РКИ [65, 66]. Целью 1-го исследования TOMORROW (II фаза) явилось изучение эффективности и безопасности, в котором 4 разные дозы препарата (50, 100, 150 и 150 мг 2 раза в сутки) сравнивались с плацебо [65]. Различий в летальности между этими группами не получено. Процент больных со

снижением ФЖЕЛ на $> 10\%$ за 12 мес. наблюдения был ниже в группе с самой высокой дозой нинтеданиба ($p = 0,004$), при других дозах он не отличался по сравнению с плацебо. Больные, получавшие нинтеданиб в любой дозе, переносили меньше обострений ИЛФ (HR — 0,16; 95%-ный ДИ — 0,04–0,70).

Исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2 ($n = 1\,066$) представляли собой 2 зеркальных РКИ III фазы. Больные в соотношении 3 : 2 получали 150 мг нинтеданиба 2 раза в день или плацебо [66]. В исследование также были включены пациенты с проявлениями эмфиземы по КТВР и отношением ОФВ₁ / ФЖЕЛ $\geq 0,7$ [66]. Длительность наблюдения в обоих исследованиях составила 52 нед. На фоне лечения за период исследования у меньшего числа больных произошло абсолютное снижение ФЖЕЛ на $> 10\%$ (RR — 1,16; 95%-ный ДИ — 1,06–1,27). Кроме того, скорректированная среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба составила 114,7 мл, а в группе плацебо — 239,9 мл (разница 125,2 мл, 95%-ный ДИ — 77,7–172,8; RR — 1,07; 95%-ный ДИ — 1,03–1,11). По данным суммарного анализа всех 3 исследований [65, 66] сделано заключение о том, что при терапии нинтеданибом увеличивается время до 1-го обострения ИЛФ (ОР — 0,53; 95%-ный ДИ — 0,34–0,83), смерти от всех причин (ОР — 0,70; 95%-ный ДИ — 0,46–1,08) и смерти во время терапии (ОР — 0,57; 95%-ный ДИ — 0,34–0,97; $p = 0,0274$) соответственно.

Побочные эффекты встречались значительно чаще в группе нинтеданиба (чаще всего — диарея и тошнота), однако обычно прекращения приема препарата не требовалось.

Рекомендации при возникновении побочных явлений при приеме нинтеданиба — снижение дозы и прерывание курса терапии для устранения неблагоприятных явлений:

- временное прекращение (остановка) терапии препаратом, затем повторное начало с сокращенной дозой 100 мг 2 раза в день и при удовлетворительной переносимости — возвращение к дозе 150 мг 2 раза в день;

Таблица 5
Рекомендации по фармакологической терапии ИЛФ
Table 5
Recommendations on pharmacological therapy of IPF

Не назначать	Не рекомендуется	Возможно	Рекомендуется
Комбинация преднизолона, азатиоприна и НАС	ГКС	Антирефлюксная терапия	Нинтеданиб
Антикоагулянты	Цитостатики		Пирфенидон*
Амбризентан	Колхицин		
	Циклоспорин А		
	Интерферон- γ 1b		
	Бозентан		
	Мацитентан		
	Этанерцепт		
	Силденафил		
	Иматиниб		
	НАС		

Примечание: * — в РФ не зарегистрирован.
Note. *, not registered in Russian Federation.

- уменьшение дозы до 100 мг 2 раза в день без предварительного прерывания лечения;
- симптоматическая терапия (лоперамид в случае диареи, метоклопромид или ондансетрон в случае тошноты и / или рвоты);
- рекомендации по режиму питания.

Рекомендация: нинтеданиб рекомендован для лечения пациентов с ИЛФ (А, 1+).

Пирфенидон

Пирфенидон является пероральным антифибротическим препаратом с множественными эффектами (регуляция профибротических и провоспалительных каскадов цитокинов, уменьшение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена) [67]. В исследовании ASCEND пирфенидон существенно уменьшил число больных со снижением ФЖЕЛ на > 10 % за 52-недельный период [68].

В настоящее время препарат пирфенидон в РФ не зарегистрирован.

Немедикаментозная терапия ИЛФ

Длительная кислородотерапия

Исследования, в которых непосредственно изучалось бы использование длительной кислородотерапии (ДКТ) у больных ИЛФ, пока отсутствуют. В исследовании [69] ретроспективно сравнивалась выживаемость в когорте больных ИЛФ, 27 % которых получали ДКТ. По результатам многофакторного анализа показано, что кислород не повлиял на выживаемость этих больных. Недостатком данного исследования является его ретроспективный дизайн. Опубликованы некоторые доказательства повышения толерантности к физической нагрузке на фоне кислородотерапии у больных с гипоксемией покоя [70]. Косвенные доказательства о пользе кислородотерапии при ИЛФ основаны на данных, полученных в 2 крупных РКИ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гипоксемией ($PaO_2 < 55-60$ мм рт. ст.), в которых установлено достоверное улучшение выживаемости на фоне ДКТ [71, 72].

Рекомендация: больные ИЛФ и клинически значимой гипоксемией в покое ($SpO_2 < 88$ %; $PaO_2 < 55$ мм рт. ст.) должны получать ДКТ (С, 2++).

Трансплантация легких

Пятилетняя выживаемость больных ИЛФ после трансплантации легких составляет от 50 до 56 % [73, 74]. В исследовании [75], проведенном у больных ИЛФ ($n = 46$), направленных на трансплантацию

легких, продемонстрировано снижение риска летального исхода в течение 5 лет после трансплантации.

Точные данные о наиболее оптимальном времени трансплантации отсутствуют, хотя в целом критерии основаны на показателях DL_{CO} и прогрессировании заболевания [76]. Показания к трансплантации легких при ИЛФ представлены в табл. 6.

Рекомендация: больным ИЛФ при наличии показаний должна выполняться трансплантация легких (С, 2++).

Также остается неясным, имеется ли разница в выживаемости после трансплантации одного и обоих легких [77].

ИВЛ при развитии дыхательной недостаточности

По результатам небольших исследований [78–80] по проведению искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у больных ИЛФ и дыхательной недостаточностью получена высокая внутрибольничная летальность. В этих исследованиях были разные критерии включения, в т. ч. дыхательная недостаточность неуточненной этиологии [79]. По данным систематического обзора наблюдений ($n = 135$) применения ИВЛ у пациентов с ИЛФ и дыхательной недостаточностью внутрибольничная летальность составила 87 % [81]. Для некоторых больных может быть целесообразно проведение неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) с положительным давлением (в редких случаях НВЛ может использоваться как «мостик» перед трансплантацией легких).

Рекомендация: у большинства пациентов с дыхательной недостаточностью, обусловленной ИЛФ, ИВЛ проводиться не должна, но этот метод может быть целесообразным у некоторых больных (С, 2++).

Легочная реабилитация

В программы легочной реабилитации должны быть включены аэробные и силовые тренировки, тренировки гибкости, обучающие лекции, нутритивная поддержка и психологическая помощь. При изучении легочной реабилитации у больных ИЛФ в контролируемых исследованиях [82, 83] продемонстрировано увеличение пройденного расстояния, уменьшение симптомов и повышение качества жизни. В неконтролируемых исследованиях [84–86] получены аналогичные результаты. Положительное воздействие легочной реабилитации может быть более значимым у больных с более выраженным ухудшением функционального статуса [84].

Рекомендация: большинству больных ИЛФ должна проводиться легочная реабилитация (В, 1+).

Лечение осложнений и сопутствующих заболеваний

Терапия легочной гипертензии

Данные о лечении ЛГ (которая обычно определяется как повышение DPA_{cr} > 25 мм рт. ст. при катетеризации правых отделов сердца) у больных ИЛФ весьма ограничены. В целом наиболее обоснованным мето-

Таблица 6
Показания к трансплантации легких при ИЛФ
Table 6
Indications for lung transplantation in IPF

Гистологический или КТ-паттерн ОИП и один из признаков:
• $DL_{CO} < 40$ % _{долж.}
• снижение ФЖЕЛ на ≥ 10 % в течение 6 мес. наблюдения
• снижение $SpO_2 < 88$ % во время 6-МШТ
• «сотовое» легкое на КТ

дом терапии ЛГ при заболеваниях легких остается ДКТ в домашних условиях. У больных с тяжелой ЛГ, подтвержденной при катетеризации правых отделов сердца (ДЛА_{ср.} > 35 мм рт. ст.), возможна пробная терапия препаратами для лечения артериальной ЛГ. В ряде исследований у пациентов с ЛГ на фоне ИЛФ показаны положительные эффекты силденафила — улучшение легочной гемодинамики без ухудшения оксигенации [87] и пройденной при 6-МШТ дистанции [88, 89]. Также имеются данные о положительных эффектах (улучшение легочной гемодинамики) внутривенного применения эпопростенола ($n = 8$) [90] и бозентана (увеличение дистанции при проведении 6-МШТ и повышение качества жизни) [91]. Необходимы специальные клинические исследования препаратов для лечения ЛГ у данной категории больных.

Терапия ГЭРБ

При медикаментозной или хирургической терапии ГЭРБ функция легких стабилизируется [92, 93]. В крупном когортном исследовании продемонстрировано, что использование препаратов для терапии ГЭРБ (ингибиторов протонной помпы или H₂-блокаторов) у пациентов с ИЛФ ассоциировано с меньшей выраженностью легочного фиброза по данным КТВР и лучшим прогнозом [94]. Кроме того, в этом же исследовании выявлено, что при фундопликации желудка по Ниссену, при которой уменьшается не только кислотный, но и некилотный рефлюкс и микроаспирация, также повышается выживаемость пациентов с ИЛФ [95]. Однако регулярный прием ингибиторов протонной помпы ассоциирован с повышенным риском переломов шейки бедра и внебольничной пневмонии [96, 97]. Модификация образа жизни (прием малых порций пищи, подъем головного конца кровати и т. п.) является оправданной рекомендацией для больных ИЛФ с симптомами ГЭР.

Мониторирование клинического течения заболевания

Для активного выявления случаев прогрессирующего течения заболевания, оценки динамики симптомов и выявления осложнений терапии необходимо наблюдение больных ИЛФ.

Мониторирование прогрессирования заболевания

Прогрессирование ИЛФ может проявляться нарастанием респираторной симптоматики, снижением легочной функции, усилением фиброзных изменений на КТВР или эпизодами острого респираторного ухудшения.

При отсутствии других причин прогрессирование ИЛФ определяется появлением любого из следующих критериев:

- прогрессирование одышки (при объективной оценке);
- прогрессирующее неуклонное снижение ФЖЕЛ (в абсолютных значениях) по сравнению с исходным уровнем;

- прогрессирующее неуклонное снижение DL_{CO} (в абсолютных значениях с коррекцией по гемоглобину) по сравнению с исходным уровнем;
- прогрессирование фиброза или нарастание отека при КТВР по сравнению с исходным уровнем;
 - обострения;
 - смерть от дыхательной недостаточности.

В нескольких когортных клинических исследованиях подтверждено, что снижение абсолютных значений ФЖЕЛ на 10 % (с одновременным снижением DL_{CO} или без такового) либо абсолютных значений DL_{CO} на 15 % (с одновременным снижением ФЖЕЛ или без такового) является суррогатным маркером летальности и при отсутствии других объяснений — маркером прогрессирования заболевания [98, 99]. Прогрессирование болезни также может отражать на 5–10 % меньшее, но неуклонное снижение ФЖЕЛ [100]. По результатам нескольких крупных РКИ [101, 102] в группах плацебо показано, что в целом в популяции больных ИЛФ с исходным легким или умеренным нарушением легочной функции среднегодовое снижение ФЖЕЛ составляет около 200 мл.

В повседневной врачебной практике для мониторинга течения ИЛФ рекомендуется измерять ФЖЕЛ и DL_{CO} с интервалом в 3–6 мес.

Мониторирование симптомов

Важно выявить больных ИЛФ с нарастанием клинических симптомов, в первую очередь — одышки. При нарастании респираторной симптоматики следует оценить прогрессирование заболевания, измерить оксигенацию в покое и при нагрузке и исключить развитие осложнений, например тромбоза глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА.

Мониторирование оксигенации

У всех больных вне зависимости от симптомов для выявления потребности в кислородотерапии как исходно, так и в процессе наблюдения с помощью пульсоксиметра — должна оцениваться оксигенация в покое и при физической нагрузке. В целом десатурация < 88 % во время 6-МШТ или эквивалентного нагрузочного тестирования является показанием к кислородотерапии [103]. Такие измерения следует выполнять исходно и через каждые 3–6 мес. наблюдения.

Мониторирование осложнений и сопутствующих состояний

У больных ИЛФ могут развиваться такие сопутствующие состояния, как ЛГ, ТЭЛА, рак легкого, ишемическая болезнь сердца, которые влияют на выживаемость. Однако роль рутинного скрининга для диагностики этих состояний и заболеваний у больных ИЛФ (например, ежегодная КТВР для ранней диагностики рака легкого) не изучена.

При развитии быстрого ухудшения респираторных симптомов следует думать о развитии обострения ИЛФ при исключении других причин такого ухудшения, например ТЭЛА, пневмоторакса, респираторных инфекций или аспирации.

Глоссарий

- **интерстициальные заболевания легких или диффузные паренхиматозные заболевания легких** — гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний известной и неизвестной природы, характеризующаяся распространенным, как правило, двусторонним поражением респираторных отделов легких (альвеол, респираторных бронхиол);
- **идиопатические интерстициальные пневмонии** — группа интерстициальных заболеваний легких неизвестной этиологии, сходными признаками которых являются преимущественное поражение интерстициальной ткани, прогрессирующий фиброзирующий процесс в легких, сопровождающийся нарастающей с течением времени инспираторной одышкой и рестриктивными нарушениями вентиляционной способности легких;
- **идиопатический легочный фиброз** — особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии; возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или рентгенологическим паттерном ОИП;
- **обычная интерстициальная пневмония** — гистологический паттерн, основными признаками которого является наличие фибробластических фокусов, интерстициального хронического воспаления, фиброза преимущественно в зонах бронхиолоальвеолярных переходов, в подплевральных / парасептальных зонах с формированием «сот»;
- **обычная интерстициальная пневмония** — КТ-паттерн, объединяющий распространенные двусторонние ретикулярные изменения, признаки «сотового» легкого и / или тракционных бронхоэктазов с преобладанием изменений в кортикальных и базальных отделах легких;
- **неспецифическая интерстициальная пневмония** — одна из форм идиопатических интерстициальных пневмоний, характеризующаяся разнообразными гистологическими и КТ-признаками со схожей с ИЛФ клинической картиной, положительным эффектом от ГКС и более благоприятным прогнозом;
- **дискордантная ОИП** — форма ОИП, при которой в разных участках легочной ткани, полученной для гистологической верификации диагноза, выявляются различные паттерны идиопатических интерстициальных пневмоний, чаще всего — ОИП и НСИП. Дискордантная ОИП встречается примерно у 1/4 всех пациентов с ИЛФ и характеризуется прогнозом, сходным с таковым при ОИП (т. е. менее благоприятным, чем при НСИП);
- **конкордантная ОИП** — наиболее частая форма ОИП, диагностируется на основании сходных (униформных) гистологических проявлений при биопсии нескольких различных участков легочной ткани;
- **«сотовое» легкое** — формирование в легочной ткани воздушных кист размером от 2–3 до 10 мм, расположенных субплеврально и имеющих четко очерченные стенки;
- **тракционные бронхоэктазы** — неравномерное расширение просветов бронхов и бронхиол, вызванное сморщиванием легочной ткани и растяжением (тракцией) просвета бронхов легочной ткани в результате прогрессирующего фиброза;
- **ретикулярные изменения** — скиалогический феномен при КТВР, представляет собой сеть из относительно тонких перекрещивающихся линий, которые могут иметь форму колец, многоугольников или параллельных линий;
- **«матовое стекло»** — скиалогический феномен при КТВР, который характеризуется умеренно выраженным повышением плотности легочной ткани, на фоне которого видны просветы и стенки бронхов, внутрилегочные сосуды, а также очаги и ретикулярные изменения при их наличии;
- **обострение ИЛФ** — нарастание одышки в течение последних 30 дней и появление новых билатеральных изменений при КТВР по типу «матового стекла» и / или консолидатов при исключении других альтернативных причин (инфекция и т. п.);
- **комбинация легочного фиброза и эмфиземы (CPFE — Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema)** — синдром, объединяющий признаки 2 заболеваний — легочного фиброза (преимущественно в нижних отделах легких) и эмфиземы (преимущественно в верхних долях).

Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациенту с ИЛФ

Группа заболеваний или состояний

Код / коды по МКБ-10: J 84.1

1. Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества

Определена ли тактика ведения больного, сделаны назначения	да ☐	или нет ☐
Проведено ли обследование функции внешнего дыхания больного	да ☐	или нет ☐
Проведено ли КТВР-обследование больного	да ☐	или нет ☐
Проведено ли обследование больного в динамике	да ☐	или нет ☐
Даны ли рекомендации по назначению ДКТ пациенту с гипоксемией ($PaO_2 < 55$ мм рт. ст. или $SpO_2 < 88\%$)	да ☐	или нет ☐

2. Временные критерии качества

Полное обследование не позднее 10 суток от обращения пациента	да ☐	или нет ☐
Проведена ли пульсоксиметрия не позднее 1 суток от поступления пациента	да ☐	или нет ☐
Контроль состояния больного не реже 1 раза в 6 мес	да ☐	или нет ☐

3. Результативные критерии качества

Диагностические исследования выполнены в полном объеме	да ☐	или нет ☐
Даны ли рекомендации по проведению вакцинации от гриппа или пневмококковой инфекции	да ☐	или нет ☐
Даны ли рекомендации по отказу от курения	да ☐	или нет ☐

Порядок обновления Клинических рекомендаций

Обновление Клинических рекомендаций проводится не реже 1 раза в 12 мес. Обновленный вариант Клинических рекомендаций утверждается на заседании исполнительного комитета РРО.

Литература / References

- Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 788–824.
- Raghu G., Rochwerf B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: executive summary an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: e3–e19.
- Travis W.D., Costabe U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 733–748.
- Ryu J.H., Moua T., Daniels C.E. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Mayo. Clin. Proc.* 2014; 89: 1130–1142.
- Taskar V.S., Coultas D.B. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 293–298.
- El-Serag H.B., Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology.* 1997; 113: 755–760.
- Lee J.S., Song J.W., Wolters P.J. et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 352–358.
- García-Sancho Figueroa M.C., Carrillo G., Perez-Padilla R. et al. Risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in a Mexican population. A case-control study. *Respir. Med.* 2010; 104: 305–309.
- Wolters P.J., Collard H.R., Jones K.D. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Rev. Pathol.* 2014; 9: 157–179.
- Hodgson U., Pulkkinen V., Dixon M. et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79: 149–154.
- Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 810–816.
- Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 967–972.
- Nalysnyk L., Cid-Ruzafa J., Rotella P. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21: 355–361.
- Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Med.* 2015; 13: 237.
- Johnston I.D.A., Prescott R.J., Chalmers J.C. et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax.* 1997; 52: 38–44.
- du Bois R.M., Wells A.U. Cryptogenic fibrosing alveolitis/idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (Suppl. 32): 43s–55s.
- Piirila P., Sovijarvi A.R.A. Crackles: recording, analysis and clinical significance. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 2139–2148.
- Flaherty K.R., King T.E. Jr, Raghu G. et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 904–910.
- Monaghan H., Wells A.U., Colby T.V. et al. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest.* 2004; 125: 522–526.
- Flaherty K.R., Travis W.D., Colby T.V. et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1722–1727.
- Miller J.D., Urschel J.D., Cox G. et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 1647–1650.
- Carnochan F.M., Walker W.S., Cameron E.W. Efficacy of video assisted thoracoscopic lung biopsy: an historical comparison with open lung biopsy. *Thorax.* 1994; 49: 361–363.
- Leslie K.O., Gruden J.F., Parish J.M., Scholand M.B. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007; 131: 407–423.
- Grenier P., Valeyre D., Cluzel P. et al. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology.* 1991; 179: 123–132.
- Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008; 246: 697–722.
- Johkoh T., Sakai F., Noma S. et al. Honeycombing on CT: its definitions, pathologic correlation, and future direction of its diagnosis. *Eur. J. Radiol.* 2014; 83: 27–31.
- Sverzellati N., Wells A.U., Tomassetti S. et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. *Radiology.* 2010; 254: 957–964.
- Behr J., Kreuter M., Hoeper M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 186–196.
- Wiggins J., Strickland B., Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. *Respir. Med.* 1990; 84: 365–369.
- Doherty M.J., Pearson M.G., O'Grady E.A. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. *Thorax.* 1997; 52: 998–1002.
- Collard H.R., King T.E. Jr, Bartelson B.B. et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 538–542.
- du Bois R.M., Weycker D., Albera C. et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 1382–1389.
- Nathan S.D., du Bois R.M., Albera C. et al. Validation of test performance characteristics and minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2015; 109: 914–922.

34. Nicholson A.G. Interstitial pneumonias. In: Cagle P.T., Fraire A.E., Tomashefski J.F. Jr., Farver C.F., eds. *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Springer Science + Business Media, LLC*; 2008: 695–721.
35. Agarwal R., Jindal S.K. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur. J. Intern. Med.* 2008; 19: 227–235.
36. Gross T.J., Hunninghake G.W. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 517–525.
37. King T.E., Tooze J.A., Schwarz M.I. et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1171–1181.
38. Kim D.S., Collard H.R., King T.E. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 285–292.
39. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194: 265–275.
40. Akira M., Hamada H., Sakatani M. et al. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 168: 79–83.
41. Ambrosini V., Cancellieri A., Chilosi M. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 821–826.
42. Konishi K., Gibson K.F., Lindell K.O. et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 167–175.
43. Kim D.S., Park J.H., Park B.K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 143–150.
44. Kondoh Y., Taniguchi H., Kitaichi M. et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir. Med.* 2006; 100: 1753–1759.
45. Hiwatari N., Shimura S., Takishima T., Shirato K. Bronchoalveolar lavage as a possible cause of acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Tohoku J. Exp. Med.* 1994; 174: 379–386.
46. Parambil J.G., Myers J.L., Ryu J.H. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest.* 2005; 128: 3310–3315.
47. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 586–593.
48. Stahel R.A., Gilks W.R., Lehmann H.P., Schenker T. Third International Workshop on Lung Tumor and Differentiation Antigens: overview of the results of the central data analysis. *Int. J. Cancer. Suppl.* 1994; 8: 6–26.
49. Kohno N., Kyoizumi S., Awaya Y. et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity: sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest.* 1989; 96: 68–73.
50. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н. и др. Гликозилированный муцин-антиген 3EG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. *Пульмонология.* 1998; 2: 22–27. / Avdeeva O.E., Lebedin Yu.S., Avdeev S.N. et al. Glycosylated mucin antigen 3EG5 is a serum marker of activity and severity of interstitial lung disease. *Pul'monologiya.* 1998; 2: 22–27 (in Russian).
51. Greene K.E., King T.E. Jr, Kuroki Y. et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 439–446.
52. Shinoda H., Tasaka S., Fujishima S. et al. Elevated CC chemokine level in bronchoalveolar lavage fluid is predictive of a poor outcome of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2009; 78: 285–292.
53. 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.
54. Rosas I.O., Richards T.J., Konishi K. et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med.* 2008; 5: e93.
55. Phelps D.S., Umstead T.M., Mejia M. et al. Increased surfactant protein-A levels in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2004; 125: 617–625.
56. McCormack F.X., King T.E. Jr, Bucher B.L. et al. Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 751–759.
57. Moeller A., Gilpin S.E., Ask K. et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 588–594.
58. Davies H.R., Richeldi L., Walters E.H. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3): CD003134.
59. Richeldi L., Davies H.R., Ferrara G., Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3): CD002880.
60. Gay S.E., Kazerooni E.A., Toews G.B. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1063–1072.
61. Flaherty K.R., Toews G.B., Lynch J.P. III et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am. J. Med.* 2001; 110: 278–282.
62. Demedts M., Behr J., Buhl R. et al. IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (21): 2229–2242.
63. Oldham J.M., Ma S.-F., Martinez F.J. et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: 1475–1482.
64. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1968–1977.
65. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1079–1087.
66. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2071–2082.
67. Oku H., Shimizu T., Kawabata T. et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 590: 400–408.
68. King T.E. Jr, Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2083–2092.
69. Douglas W.W., Ryu J.H., Schroeder D.R. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1172–1178.

70. Morrison D.A., Stovall J.R. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest*. 1992; 102: 542–550.
71. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
72. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981; 1: 681–686.
73. Mason D.P., Brizzio M.E., Alster J.M. et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 1121–1128.
74. Keating D., Levvey B., Kotsimbos T. et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 289–291.
75. Thabut G., Mal H., Castier Y. et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 469–475.
76. Egan J.J., Martinez F.J., Wells A.U., Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax*. 2005; 60: 270–273.
77. Thabut G., Christie J.D., Ravaud P. et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 767–774.
78. Stern J.B., Mal H., Groussard O. et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest*. 2001; 120: 213–219.
79. Al-Hameed F.M., Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can. Respir. J.* 2004; 11: 117–122.
80. Mollica C., Paone G., Conti V. et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2010; 79: 209–215.
81. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir. Med.* 2008; 102: 1355–1359.
82. Holland A.E., Hill C.J., Conron M. et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax*. 2008; 63: 549–554.
83. Nishiyama O., Kondoh Y., Kimura T. et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2008; 13: 394–399.
84. Ferreira A., Garvey C., Connors G.L. et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest*. 2009; 135: 442–447.
85. Jastrzebski D., Gumola A., Gawlik R., Kozielski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 57: 139–148.
86. Naji N.A., Connor M.C., Donnelly S.C., McDonnell T.J. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2006; 26: 237–243.
87. Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 895–900.
88. Madden B.P., Allenby M., Loke T., Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul. Pharmacol.* 2006; 44: 372–376.
89. Collard H.R., Anstrom K.J., Schwarz M.I., Zisman D.A. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 131: 897–899.
90. Olshewski H., Ghofrani H.A., Walrmath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 600–607.
91. Minai O.A., Sahoo D., Chapman J.T., Mehta A.C. Vasoactive therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2008; 102: 1015–1020.
92. Raghu G., Yang S.T., Spada C. et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest*. 2006; 129: 794–800.
93. Linden P.A., Gilbert R.J., Yeap B.Y. et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 438–446.
94. Lee J.S., Ryu J.H., Elicker B.M. et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 1390–1394.
95. Savarino E., Bazzica M., Zentilin P. et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: 408–413.
96. Gulmez S.E., Holm A., Frederiksen H. et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 950–955.
97. Yang Y.X., Lewis J.D., Epstein S. et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006; 296: 2947–2953.
98. Collard H.R., King T.E. Jr, Bartelson B.B. et al. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 538–542.
99. King T.E. Jr, Safran S., Starko K.M. et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005; 127: 171–177.
100. Zappala C.J., Latsi P.I., Nicholson A.G. et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 830–836.
101. Raghu G., Brown K.K., Bradford W.Z. et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 125–133.
102. Azuma A., Nukiwa T., Tsuboi E. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1040–1047.
103. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 111–117.

Поступила 02.09.16
УДК 616.24-004-07/08(072)
Received September 02, 2016
UDC 616.24-004-07/08(072)

Информация об авторах

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

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

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

Белевский Андрей Станиславович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России; тел.: (495) 965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Демур Софья Александровна – к. м. н., доцент 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

Илькович Михаил Михайлович – д. м. н., профессор, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, зав. кафедрой пульмонологии ФПО ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-66-10; e-mail: mih.ilovich@yandex.ru

Коган Евгения Алтаровна – д. м. н., профессор, 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, (495) 438-23-11; e-mail: koganevg@gmail.com

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

Сперанская Александра Анатольевна – д. м. н., профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-60-66; e-mail: a.spera@mail.ru

Тюрин Игорь Евгеньевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой рентгенологии и радиологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава России; тел.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com

Черняев Андрей Львович – д. м. н., профессор, зав. отделом патологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@hotmail.com

Черняк Борис Анатольевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; тел.: (902) 568-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович – д. м. н., профессор, зав. отделом дифференциальной диагностики туберкулеза ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» РАМН, залуженный деятель науки России; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: shmelev@mgts.ru

Author information

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Therapist and Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Deputy Director for Science, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

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

Belevskiy Andrey Stanislavovich, MD, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Russian National State Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Demura Sof'ya Aleksandrovna, PhD, Associate Professor at the A.I.Strukov Department of Pathological Anatomy, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 708-37-65, e-mail: sarah3618@gmail.com

Il'kovich Mikhail Mikhaylovich, MD, Professor, Director of Academic and Clinical Center of Interstitial and Orphan Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-10; e-mail: mih.ilovich@yandex.ru

Kogan Evgeniya Altarovna, MD, Professor, Head of A.I.Strukov Department of Pathological Anatomy, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 708-37-65, (495) 438-23-11; e-mail: koganevg@gmail.com

Samsonova Mariya Viktorovna, MD, Head of Laboratory of Pathology and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

Speranskaya Aleksandra Anatol'evna, MD, Professor at Department of Medical Radiology, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 346-12-84; e-mail: a.spera@mail.ru

Tyurin Igor' Evgen'evich, MD, Professor, Head of Department of Radiology, Russian State Medical Academy of Postgraduate Physician Training, Healthcare Ministry of Russia; Chief Radiologist of Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com

Chernyaev Andrey L'vovich, MD, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@hotmail.com

Chernyak Boris Anatol'evich, MD, Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Immunology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 568-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

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

Shmelev Evgeniy Ivanovich, MD, Professor, Head of Division of Differential Diagnostics of Tuberculosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: shmelev@mgts.ru

Лучше дышать!
Меньше болеть!
Легче жить!



Уникальный муколитик для базисной терапии муковисцидоза

- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания¹
- Снижает риск возникновения инфекции дыхательных путей¹
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов²
- Снижает обсемененность мокроты *St.aureus* и *Ps.aeruginosa*³

Показания: Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов со значением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) не менее 40% от нормы с целью улучшения функции легких. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период кормления грудью. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. **Условия хранения:** Список Б. Хранить при температуре 2-8°С, в защищенном от света и недоступном для детей месте. **Подробная информация** изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Пульмозим. РУ П N014614/01 от 20.04.2015.

¹ J. M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139: 813-820

² K. Paul et al. Am J Respir Crit Care Med 2004, vol.169: 719-725

³ Капранов Н.И. и др. Муковисцидоз. Методические рекомендации. Москва, 2005



Пульмозим
дорназа альфа

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014)

С.А.Красовский¹, Е.Л.Амелина¹, Е.И.Кондратьева², И.А.Шагинян³, М.Ю.Чернуха³, А.В.Черняк¹, Н.Ю.Каширская², Л.Р.Аветисян³, С.В.Поликарпова⁴, Н.В.Пивкина⁴, А.Ю.Воронкова², М.В.Усачева², Ю.Э.Калинина⁵, Н.А.Канукова⁶, Л.С.Козырева⁷, Ю.А.Кондакова⁸, Л.Е.Коновалова⁹, Т.Ю.Корнеева¹⁰, Ю.В.Горина¹¹, А.Е.Лаврова¹², Л.Н.Леденева¹³, В.С.Леднева¹⁴, Д.Э.Лягуша¹⁵, О.И.Голубцова¹⁶, Н.Б.Мерзлова¹⁷, В.В.Мухачева¹⁸, В.С.Никонова², А.Ф.Неретина¹⁴, О.Б.Новикова¹⁹, Е.В.Осипова²⁰, О.В.Усачева²¹, П.И.Павлов²², Ю.С.Пинегина²³, А.И.Петрова²⁴, И.В.Полякова¹³, Д.Ф.Ибрагимов²⁵, Т.А.Пономарева¹³, Т.А.Протасова²⁶, О.Г.Пятеркина²⁷, Д.Ф.Сергиенко²⁸, Н.И.Капранов²

- 1 – ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-Парковая, 32, корп. 4;
- 2 – ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 3 – ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18;
- 4 – ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О.М.Филатова» ДЗМ: 111539, Москва, ул. Вешняковская, 23;
- 5 – ГУЗ «Тульская областная детская клиническая больница»: 300010, Тула, ул. Бондаренко, 39;
- 6 – АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр»: 355017, Ставрополь, ул. Ленина, 304;
- 7 – ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г.Куватова»: 450005, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Достоевского; 132;
- 8 – ГБУЗ НО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»: 630007, Новосибирск, Красный проспект, 3;
- 9 – ЛОГУЗ «Детская областная клиническая больница»: 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, 6;
- 10 – БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница»: 644001, Омск, ул. Куйбышева, 77;
- 11 – ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;
- 12 – ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России: 603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18;
- 13 – ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России: 355029, Ставрополь, ул. Мира, 310;
- 14 – ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10;
- 15 – ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России: 350063, Краснодар, ул. Седина, 4;
- 16 – БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии: 428020, Республика Чувашия, Чебоксары, ул. Гладкова, 27;
- 17 – ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России: 614066, Пермь, ул. Баумана, 22;
- 18 – ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАН: 634050, Томск, Московский тракт, 3;
- 19 – ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России: 214019, Смоленск, проезд Маршала Конева, 30в;
- 20 – БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики: 426039, Республика Удмуртия, Ижевск, Воткинское шоссе, 57;
- 21 – ГУЗ ЯО «Детская клиническая больница № 1»: 150003, Ярославль, проспект Ленина, 12 / 76;
- 22 – БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии: 428018, Республика Чувашия, Чебоксары, Московский проспект, 9;
- 23 – ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130;
- 24 – ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России: 672090, Чита, ул. Горького, 39а;
- 25 – ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского» ДЗМ: 129090, Москва, ул. Большая Сухаревская, 3;
- 26 – ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»: 650066, Кемерово, Октябрьский проспект, 22;
- 27 – ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан: 420138, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 140;
- 28 – ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России: 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121

Резюме

Важнейшим прогностическим фактором при муковисцидозе (МВ) является характер респираторной инфекции. В России разнообразию микробного пейзажа нижних дыхательных путей у больных МВ посвящены единичные работы на ограниченных выборках больных. Общий анализ на большой группе пациентов в рамках единого регистра ранее не проводился. **Цель.** Выявление особенностей хронической инфекции респираторного тракта у больных МВ в России по данным национального Регистра. **Материалы и методы.** Сведения о пациентах ($n = 2\ 131$: живых – 2 092; умерших – 39) из 74 регионов России, состоящих в национальном Регистре больных МВ (2014). Медиана возраста пациентов – 10,2 (15,2) года, доля взрослых (не моложе 18 лет) – 29,2 %. Проанализирована часть Регистра, посвященная микробиологическим показателям: наличие хронической инфекции, вызванной бактериями *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* complex, нетуберкулезными микобактериями и непсевдомонадной грамотрицательной флорой (НПГОФ) (включая *Achromobacter* spp.). Также оценена частота интермиттирующего высева *P. aeruginosa*. **Результаты.** У 18,0 % больных ни один из исследуемых микроорганизмов не обнаружен. Частота инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в порядке убывания: *S. aureus* – 54,5 %, *P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) – 32,1 %, *P. aeruginosa* (интермиттирующий высев) – 14,1 %, *B. cepacia* complex – 7,3 %, *Achromobacter* spp. – 3,5 %, *S. maltophilia* – 3,3 %, нетуберкулезные

микобактерии — 0,8 %. В 11,8 % случаев дыхательные пути больных хронически инфицированы другой НПГОФ, среди которой доминируют *Achromobacter* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp.

У детей чаще встречается инфекция *S. aureus*, среди взрослых — *P. aeruginosa*, *B. cepacia* complex, *Achromobacter* spp., нетуберкулезные микобактерии. Векторной географической направленности распределения микроорганизмов не прослеживается. Особенностью российских пациентов по сравнению с европейскими больными является более высокая доля инфицирования *S. aureus*, *B. cepacia* complex; сопоставимые данные — по инфицированию *P. aeruginosa*; меньшее число инфекций, вызванных *S. maltophilia* и нетуберкулезными микобактериями. Заключение. По данным национального Регистра, у 18,0 % больных МВ дыхательные пути не инфицированы патогенами. С увеличением возраста больных растет инфицирование грамотрицательной флорой, при этом особые опасения вызывают *B. cepacia* complex и *Achromobacter* spp.

Ключевые слова: муковисцидоз, регистр, микрофлора, патогены, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter* spp., *Alcaligenes xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Россия.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435

Lower respiratory infection in patients with cystic fibrosis in Russian Federation according to the National Register, 2014

S.A.Krasovskiy¹, E.L.Amelina¹, E.I.Kondrat'eva², I.A.Shaginyan³, M.Yu.Chernukha³, A.V.Chernyak¹, N.Yu.Kashirskaya¹, L.R.Avetisyan³, S.V.Polikarpova⁴, N.V.Pivkina⁴, A.Yu.Voronkova², M.V.Usacheva², Yu.E.Kalinina⁵, N.A.Kanukova⁶, L.S.Kozyreva⁷, Yu.A.Kondakova⁸, L.E.Konovalova⁹, T.Yu.Korneeva¹⁰, Yu.V.Gorinova¹¹, A.E.Lavrova¹², L.N.Ledeneva¹³, V.S.Ledneva¹⁴, D.E.Lyagusha¹⁵, O.I.Golubtsova¹⁶, N.B.Merzlova¹⁷, V.V.Mukhacheva¹⁸, V.S.Nikonova², A.F.Neretina¹⁴, O.B.Novikova¹⁹, E.V.Osipova²⁰, O.V.Usacheva²¹, P.I.Pavlov²², Yu.S.Pinegina²³, A.I.Petrova²⁴, I.V.Polyakova²⁵, D.F.Ibragimova²⁶, T.A.Ponomareva¹³, T.A.Protasova²⁶, O.G.Pyaterkina²⁷, D.F.Sergienko²⁸, N.I.Kapranov²

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

2 — Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science: 1, Moskvorech'e str., Moscow, 1115478, Russia;

3 — N.F.Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia: 18, Gamalei str., Moscow, 123098, Russia;

4 — O.V.Filatov State Clinical Hospital No.15, Moscow Healthcare Department: 23, Veshnyakovskaya str., Moscow, 111539, Russia;

5 — Tula State Regional Pediatric Clinical Hospital: 39, Bondarenko str., Tula, 300010, Russia;

6 — Stavropol' Territorial Clinical Referral Diagnostic Center: 304, Lenina str., Stavropol', 355017, Russia;

7 — G.G.Kuvatov Republic State Clinical Hospital: 132, Dostoevskogo str., Ufa, 405005, the Republic of Bashkortostan;

8 — Novosibirsk City State Pediatric Emergency Clinical Hospital: 3, Krasnyy prospekt, Novosibirsk, 630007, Russia;

9 — Leningrad Regional State Pediatric Clinical Hospital: 6, Komsomola str., Saint-Petersburg, 195009, Russia;

10 — Omsk Regional Pediatric Clinical Hospital: 77, Kuybysheva str., Omsk, 644001, Russia;

11 — Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: 2, build.1, Lomonosovskiy av., Moscow, 119991, Russia;

12 — Privolzhskiy Federal Medical Research Center, Healthcare Ministry of Russia: 18, Verkhne-Volzhskaya embankment, Nizhniy Novgorod, 603155, Russia;

13 — Stavropol' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 310, Mira str., Stavropol', 355029, Russia;

14 — N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394622, Russia;

15 — Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia;

16 — Republic Pediatric Clinical Hospital, Chuvash Healthcare Ministry: 27, Gladkova str., Cheboksary, 428020, the Republic of Chuvash;

17 — E.A.Vagner Perm State Medical Academy Healthcare Ministry of Russia: 22, Bauman str., Perm, 614066, Russia;

18 — Federal Research Institute of Medical Genetics, Siberian Department of Russian Academy of Medical Science: 3, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russia;

19 — Smolensk State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 30v, Marshala Koneva str., Smolensk, 214019, Russia;

20 — The First Republic Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Udmurtia Republic: 57, Votkinskoe av., Izhevsk, 426039, the Udmurtia Republic;

21 — Yaroslavl' Pediatric State Clinical Hospital No.1: 12/76, Lenina av., Yaroslavl', 150003, Russia;

22 — Chuvash Republic Clinical Hospital, Chuvash Healthcare Ministry: 9, Moskovskiy av., Cheboksary, 428018, the Republic of Chuvash;

23 — Novosibirsk State Regional Clinical Hospital: 130, Nemirovicha-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russia;

24 — Chita State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 39a, Gor'kogo str., Chita, 672090, Russia;

25 — N.V. Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: 3, Bol. Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia;

26 — Kemerovo State Regional Clinical Hospital: 22, Oktyabr'skiy av., Kemerovo, 650066, Russia;

27 — State Republic Pediatric Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Republic of Tatarstan: 140, Orenburgskiy tract, Kazan', 420138, the Republic of Tatarstan;

28 — Astrakhan' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 121, Bakinskaya str., Astrakhan', 414000, Russia

Summary

The aim of this study was to characterize chronic respiratory infection in cystic fibrosis (CF) patients in Russia according to the National Russian CF Register. **Methods.** The National Russian CF Register included 2,131 patients from 74 Russian regions (2,092 alive patients and 39 died patients) in 2014 (the median age, 10.2 (15.2) years; 29.2% were adults ≥ 18 лет). Microbiological findings of CF patients (chronic infection caused by *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* complex, non-tuberculous mycobacteria

(NTM), non-Pseudomonas Gram negative pathogens including *Achromobacter* spp., and frequency of intermittent *P. aeruginosa* infection) have been analyzed in this article. **Results.** The tested pathogens were not found in 18.0% of patients. The prevalence of pathogens in descending order was as follows: *S. aureus*, 54,5%; *P. aeruginosa*, (chronic infection), 32,1%; *P. aeruginosa* (intermittent infection), 14,1%; *B. cepacia* complex, 7,3%; *Achromobacter* spp., 3,5%; *Stenotrophomonas maltophilia*, 3,3%; NTM, 0,8%. Other non-Pseudomonas Gram negative pathogens including *Achromobacter* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp. caused chronic airway infection in 11.8% of patients. Children were infected more frequently by *S. aureus* and adult patients infected were frequently by *P. aeruginosa*, *B. cepacia* complex, *Achromobacter* spp., and NTM. No geographic prevalence of pathogen distribution was found. Russian CF patients were more often infected by *S. aureus* and *B. cepacia* complex compared to European CF patients. *P. aeruginosa* was yielded with equal rate in Russia and in Europe. *S. maltophilia* and NTM were found less frequently in Russia compared to Europe. **Conclusion.** According to the National Russian CF Register, the airways of 18.0% of CF patients in Russia are not colonized by respiratory pathogens. As the patient's age increases, the rate of Gram negative respiratory infection is growing. The most harmful infections are thought to be *B. cepacia* complex and *Achromobacter* spp.

Key words: cystic fibrosis, register, microflora, pathogens, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter* spp., *Alcaligenes xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, Russia.

Посвящается Игорю Константиновичу Волкову —
блестящему детскому пульмонологу

Муковисцидоз (МВ) — тяжелая наследственная экзокринопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования. В патогенезе заболевания ведущую роль играют мутации гена *MBTP*, последующая дисфункция хлорного канала и формирование вязкого обезвоженного секрета большинства экзокринных желез. Несмотря на полиорганное поражение при МВ, в клинической картине доминирует патология бронхолегочной системы, которой обусловлены тяжесть состояния и смерть 90–95 % больных [1]. Еще в середине прошлого века МВ являлся абсолютно фатальным заболеванием раннего возраста. Однако в результате внедрения многокомпонентной комплексной терапии, создания центров МВ, роста клинического опыта и фундаментальных знаний о болезни достигнуты значительные успехи — возросли выживаемость, доля взрослых больных, улучшилось качество их жизни [2]. Важным шагом в организации медицинской помощи при МВ является создание регистров больных МВ [3].

Медицинский регистр — это совокупность информации, собранной по определенному принципу в соответствии с необходимыми требованиями. Основной задачей регистра является систематизация данных и их анализ, итогом — разработка стратегии ведения и оптимизация контроля над течением заболевания [4]. Регистры больных МВ в США и некоторых странах Западной Европы функционируют еще с прошлого века, общеевропейский Регистр — с 2003 г., а в Российской Федерации Регистр больных МВ в современном виде впервые был опубликован в 2011 г. Формат большинства регистров схож: демографические показатели, данные, касающиеся диагностики, генетики, антропометрические параметры, респираторный статус, легочные и внелегочные осложнения, объем терапии, трансплантация, социальная занятость и т. д. Обязательной составляющей всех регистров является информация об инфекции респираторного тракта.

Целью настоящего исследования явилось выявление особенностей микробного пейзажа респираторного тракта у больных МВ в России по данным национального Регистра (2014).

Материалы и методы

Организация исследования

С момента своего создания национальный Регистр тесно интегрирован с работой европейского Регистра больных МВ и является основой для включения российских показателей в общеевропейские, а также самостоятельным инструментом для обобщения и анализа данных в России. В связи с этим в форме заполнения отечественного Регистра содержатся параметры, требуемые для включения данных в европейский Регистр. Наряду с этим дополнительно фиксируются некоторые показатели, включенные организационным комитетом национального Регистра. Таким образом, в российском Регистре данные представлены более широко, чем в европейском.

В Регистр (2014) были включены данные 74 регионов-субъектов Российской Федерации, население которых в исследуемом году составляло 141 041 839 человек (общее население России в 2014 г. — 146 267 288 человек). В Регистре отражены данные регионов с функционирующими центрами МВ, а также представлена информация о пациентах, проживающих в других регионах, но наблюдаемых в упомянутых центрах. В связи с этим информация в Регистре представлена следующим образом: 30 регионов, представивших сведения обо всех своих больных (детях и взрослых), охарактеризованы по отдельности, а пациенты из регионов без центров МВ объединены под названием «другие регионы» (сюда же относятся Санкт-Петербург и Челябинская область, т. к. представлены данные преимущественно взрослых пациентов).

При заполнении части Регистра, посвященной микробиологической характеристике, от врачей требовалось фиксирование наличия хронической инфекции, вызванной бактериями *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* complex, нетуберкулезными микобактериями. Дополнительные графы для заполнения были включены оргкомитетом национального Регистра и посвящены интермиттирующей инфекции *P. aeruginosa* и хронической инфекции,

вызванной непсевдомонадной грамотрицательной флорой (НПГОФ). В понятие «хроническое инфицирование» включена частота высева патологичес-

кой флоры, соответствующая критериям Центра муковисцидоза (Лидс, Великобритания): > 50 % высевов за отчетный год при условии их ≥ 4 -кратного

Таблица 1
Численность больных, доля взрослых и частота встречаемости МВ в разных регионах Российской Федерации (2014)

Table 1
Number of patients, proportion of adult patients and prevalence of CF in different regions of Russia in 2014

Регион	Население региона, n*	Больные МВ, n	Взрослые, n (%)	Частота, 1 / 100 тыс.
Москва	12 197 596	334	116 (34,73)	2,738
Брянская область	1 232 940	13	3 (23,08)	1,054
Воронежская область	2 331 147	62	15 (24,19)	2,660
Московская область	7 231 068	171	42 (24,56)	2,365
Рязанская область	1 135 438	15	1 (6,67)	1,321
Смоленская область	964 791	17	3 (17,65)	1,762
Тульская область	1 513 570	30	9 (30,0)	1,982
Ярославская область	1 271 629	42	11 (26,19)	3,303
Нижегородская область	3 270 203	73	8 (10,96)	2,232
Оренбургская область	2 001 110	54	7 (12,96)	2,699
Пермский край	2 637 032	73	27 (36,99)	2,768
Республика Башкортостан	4 071 987	73	19 (26,03)	1,793
Республика Мордовия	808 888	13	5 (38,46)	1,607
Республика Татарстан	3 855 037	110	35 (31,82)	2,853
Самарская область	3 212 676	103	22 (21,36)	3,206
Республика Удмуртия	1 517 472	40	17 (42,50)	2,636
Республика Чувашия	1 238 071	52	17 (32,69)	4,200
Алтайский край	2 384 812	43	5 (11,63)	1,803
Кемеровская область	2 724 990	48	6 (12,50)	1,761
Красноярский край	2 858 773	52	4 (7,69)	1,819
Новосибирская область	2 746 822	62	11 (17,74)	2,257
Омская область	1 978 183	57	13 (22,81)	2,881
Томская область	1 074 453	22	2 (9,09)	2,048
Забайкальский край	1 087 452	16	2 (12,50)	1,471
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	1 612 076	39	9 (23,08)	2,419
Астраханская область	1 021 287	19	4 (21,05)	1,860
Краснодарский край	5 453 329	79	26 (32,91)	1,449
Ставропольский край	2 799 473	62	14 (22,58)	2,215
Ленинградская область	1 775 540	29	8 (27,59)	1,633
Приморский край	1 933 308	44	14 (31,82)	2,276
Другие регионы**	61 100 686	284	147	–
Итого	141 041 839	2131	622 (29,19)	–
Россия, расчетные данные	146 267 288	3380	870 (25,72)	2,31

Примечание: * – данные Федеральной службы государственной статистики (Росстат) о численности населения Российской Федерации на 01.01.15; ** – в понятие «другие регионы» включены Санкт-Петербург (n = 31), Челябинская (n = 16), Амурская (n = 3), Архангельская (n = 1), Белгородская (n = 9), Владимирская (n = 16), Волгоградская (n = 9), Вологодская (n = 13), Ивановская (n = 8), Иркутская (n = 7), Калининградская (n = 3), Калужская (n = 12), Кировская (n = 4), Костромская (n = 4), Курганская (n = 1), Липецкая (n = 5), Орловская (n = 1), Пензенская (n = 7), Псковская (n = 2), Ростовская (n = 5), Саратовская (n = 12), Сахалинская (n = 1), Свердловская (n = 6), Тамбовская (n = 5), Тверская (n = 14), Ульяновская (n = 1) области, Тюменская область без автономных округов (n = 3); республики: Адыгея (n = 2), Карачаево-Черкессия (n = 11), Алтай (6), Бурятия (n = 2), Дагестан (n = 6), Калмыкия (n = 2), Коми (n = 4), Крым (n = 7), Марий Эл (n = 4), Саха (Якутия) (n = 1), Северная Осетия–Алания (n = 6), Тыва (n = 1), Хакасия (n = 8), Чеченская Республика (n = 12), Ямало-Ненецкий автономный округ (n = 5), Камчатский (n = 1), Хабаровский (n = 7) края.

Notes. *, data of the Federal State Statistics Service on population of Russian Federation to 01.01.2015; **, other regions include: Saint-Petersburg (n = 31), the Chelyabinsk region (n = 16), the Amur region (n = 3), the Arkhangelsk region (n = 1), the Belgorod region (n = 9), the Vladimir region (n = 16), the Volgograd region (n = 9), the Vologda region (n = 13), the Ivanovo region (n = 8), the Irkutsk region (n = 7), the Kaliningrad region (n = 3), the Kaluga region (n = 12), Kamchatka krai (n = 1), the Karachay-Cherkess Republic (n = 11), the Kirov region (n = 4), the Kostroma region (n = 4), the Kurgan region (n = 1), the Lipetsk region (n = 5), the Orel region (n = 1), the Penza region (n = 7), the Pskov region (n = 2), the Republic of Adygea (n = 2), the Altai Republic (n = 6), the Buryat Republic (n = 2), the Dagestan Republic (n = 6), the Kalmyk Republic (n = 2), the Komi Republic (n = 4), the Crimea Republic (n = 7), the Mari El Republic (n = 4), the Sakha (Yakutia) Republic (n = 1), the Republic of North Ossetia-Alania (n = 6), the Tyva Republic (n = 1), the Republic of Khakassia (n = 8), the Rostov region (n = 5), the Saratov region (n = 12), the Sakhalin region (n = 1), the Sverdlovsk region (n = 6), the Tambov region (n = 5), the Tver region (n = 14), the Tyumen Region without autonomous districts (n = 3), the Ulyanovsk region (n = 1), the Khabarovsk krai (n = 7), the Chechen Republic (n = 12), the Yamalo-Nenets Autonomous District (n = 5).

проведения [5]. Интермиттирующий высев — транзитное обнаружение микроорганизма при отсутствии критериев хронической инфекции.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica*. В зависимости от вида распределения мерами центральной тенденции и рассеяния служили среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (интерквартильный размах). При сравнении средних значений или медиан применялись t -критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Для оценки различий категориальных переменных в подгруппах использовался χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Из графы «Непсевдомонадная грамотрицательная флора» отдельно выделены бактерии рода *Achromobacter*, среди которых наиболее часто встречается *Achromobacter xylosoxidans*. Частота инфицирования микроорганизмами представлена отдельно как при моно-, так и микст-инфекции.

Для более детальной и объективной оценки возрастных изменений микроорганизмы объединены по группам следующим образом: *S. aureus* в монокультуре, *P. aeruginosa* в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* и / или с *S. maltophilia*, *Achromobacter spp.* в монокультуре и в сочетании с *S. aureus*, и / или *P. aeruginosa*, и / или *S. maltophilia*, *B. cepacia complex* в монокультуре или в микст-инфицировании с другой флорой.

Результаты

Общая характеристика группы

Число больных в регионах, доля взрослых пациентов в каждом из них, отношение числа пациентов с МВ к общей численности населения, проживающего в регионе, а также экстраполированное число больных в России, исходя из встречаемости заболевания в каждом регионе, отражены в табл. 1.

Представлены регионы Центрального, Северо-Западного, Южного, Приволжского, Уральского, Сибирского, Дальневосточного, Северо-Кавказского и Крымского федеральных округов.

В Регистр (2014) включены данные больных ($n = 2\,131$: живых — 2 092; умерших — 39), представляющих 30 регионов с имеющимися центрами МВ ($n = 1\,847$), а также из 44 регионов России, в которых центры МВ не представлены или данные из них представлены частично ($n = 284$).

Возраст больных колебался от 0,1 года до 65 лет; средний возраст в 2014 г. составил $12,8 \pm 9,7$ года, $Me = 10,2$ (15,2) года. Доля взрослых (не моложе 18 лет) пациентов — 29,2 %. Среди больных преобладали мужчины (52,8 %).

Микрофлора респираторного тракта больных МВ в Российской Федерации и регионах

По 64 (1,9 %) пациентам данных не представлено, а у 372 (18,0 %) больных ни один из исследуемых микроорганизмов не обнаружен.

Частота инфицирования дыхательных путей различной флорой представлена в порядке убывания:

Таблица 2
Структура НПГОФ (представлена частота первых 5 доминирующих микроорганизмов)
Table 2
Non-Pseudomonas Gram negative pathogen spectrum (frequency of five the most prevalent pathogens)

№	Название микроорганизма	Число инфицированных, n
1	<i>Achromobacter spp.</i> *	69
2	<i>Escherichia coli</i>	34
3	<i>Acinetobacter spp.</i> **	33
4	<i>Klebsiella spp.</i> ***	32
5	<i>Citrobacter spp.</i>	7

Примечание: включены следующие микроорганизмы: * — *Achromobacter*, *A. xylosoxidans*, *A. species*, *Alcaligenes xylosoxidans*; ** — *Acinetobacter*, *A. baumannii*, *A. species*, *A. iwoffii*, *A. genomospecies*, *A. haemolyticus*, *A. calcoaceticus*, *A. junii*, *A. pittii*, *A. anitratus*; *** — *Klebsiella pneumonia*, *K. oxytoca*, *Raoultella* (*Klebsiella*) *ornithinolytica*; **** — *Citrobacter*, *C. freundii*, *C. amalonaticus*.

Notes. *, including *Achromobacter*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter species*, *Alcaligenes xylosoxidans*; **, including *Acinetobacter*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter species*, *Acinetobacter iwoffii*, *Acinetobacter genomospecies*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter anitratus*; ***, including *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Raoultella* (*Klebsiella*) *ornithinolytica*; ****, including *Citrobacter*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter amalonaticus*.

S. aureus — 54,5 %, *P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) — 32,1 %, *P. aeruginosa* (интермиттирующий высев) — 14,1 %, *B. cepacia complex* — 7,3 %, *Achromobacter spp.* — 3,5 %, *S. maltophilia* — 3,3 %, нетуберкулезные микобактерии — 0,8 %.

В 11,8 % случаев дыхательные пути больных были хронически инфицированы другой НПГОФ (с учетом *Achromobacter spp.*). У 10 пациентов инфекция осталась невыясненной.

В табл. 2 отражена структура НПГОФ в порядке убывания.

В монокультуре *S. aureus* выявлен у 35,3 %, *P. aeruginosa* — у 14,9 %, *B. cepacia complex* — у 4,1 %, *Achromobacter spp.* — у 0,8 %, *S. maltophilia* — у 0,2 % больных. Во всех остальных случаях эти микроорганизмы встретились в сочетаниях между собой или с другой флорой.

Согласно объединению микрофлоры в обозначенные группы данные представлены в порядке убывания: *S. aureus* в монокультуре — 34,9 %, *P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) в монокультуре или в сочетании с *S. aureus* и / или с *S. maltophilia* — 26,5 %, *B. cepacia complex* в монокультуре или при микст-инфекции с другой любой флорой — 7,0 %, *Achromobacter spp.* в монокультуре и в сочетании с *S. aureus* и / или *P. aeruginosa* и / или *S. maltophilia* — 3,2 %. У 18,0 % пациентов ни один из микроорганизмов не обнаружен. У 10,4 % больных выявлены другие микроорганизмы как в монокультуре, так и в различных сочетаниях между собой.

При оценке микробиологического профиля респираторного тракта выявлено возрастание частоты высева грамотрицательной флоры с увеличением возраста больных.

Наибольшая частота инфицирования *S. aureus* наблюдалась в возрастной группе 4–8 лет (65,5 %), а в 24–28 лет — *P. aeruginosa* (58,5 %); максимальная частота инфицирования *B. cepacia complex* —

в 20–24 года (24,7 %), *S. maltophilia* — в 28–32 года (8,8 %), а частота обнаружения *Achromobacter spp.* (16,1 %) достигала своего пика у пациентов старше 36 лет (рис. 1).

При оценке изменений в составе микрофлоры в разных возрастных группах (рис. 2) наблюдается снижение частоты высева *S. aureus* в монокультуре и симметричный рост группы, включающей *P. aeruginosa* (монокультура и в сочетании с *S. aureus*), «перекрест» отмечен в возрасте 12–16 лет. Возрастные изменения *B. cepacia complex* и *Achromobacter spp.* в микст-инфицировании соответствуют аналогичными изменениями частоты *B. cepacia complex* и *Achromobacter spp.* (см. рис. 1).

В табл. 3 отражены различия распределения микрофлоры между детьми и взрослыми. Различия достигнуты для всех групп микробных агентов, исключая *S. maltophilia* и общую группу НПГОФ (включая *Achromobacter spp.*).

В табл. 4. представлена условно-патогенная микрофлора респираторного тракта у больных МВ в различных регионах России. Отмечаются значительные колебания распространенности *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *B. cepacia complex* по регионам страны. В отношении *Achromobacter spp.* и *S. maltophilia* колебания распространенности патогенов менее выражены. Определенной векторной географической направленности не прослеживается.

Обсуждение

Создание в 2011 г. национального Регистра больных МВ явилось принципиально новой вехой в организации помощи этим пациентам в России. В Регистре обобщен большой объем клинической, генетической, антропометрической, функциональной и микробиологической информации. Исследование данных Регистра (2014) по микробиологическому мониторингу на данный момент является самым многочисленным отечественным анализом на эту тему.

Данная работа является не только самой масштабной по числу представленных больных, но и исследованием, где в достаточной мере проиллюстрирована микробиологическая характеристика больных МВ в рамках всей страны.

Ранее проведенные отечественными специалистами исследования в основном касались микробиологической характеристики больных МВ отдельных регионов и зачастую отражалась в диссертационных работах [6–12]. Другие научные направления были связаны с работой конкретных микробиологических лабораторий и исследовательских групп. В этих работах исследовались в основном выборки больных, наблюдаемых в одном или нескольких медицинских учреждениях — ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» [13–16]. В предыдущих исследованиях отсутствовал единый формат представления данных,

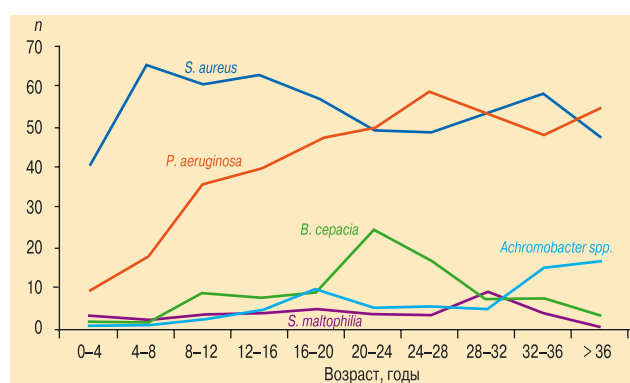


Рис. 1. Частота инфицирования различной микрофлорой у пациентов разных возрастных групп

Figure 1. Frequency of different respiratory infection in patients of different age

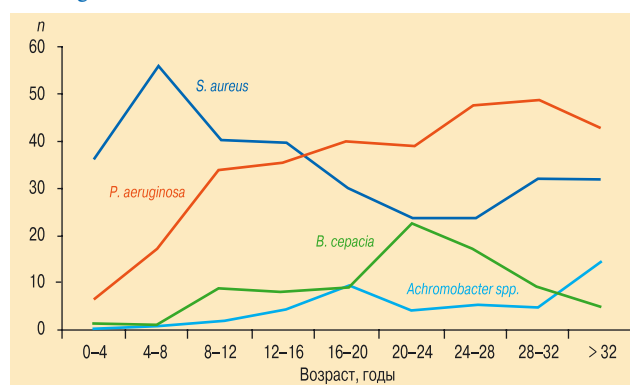


Рис. 2. Частота инфицирования смешанной микрофлорой в разных возрастных группах

Примечание: в названии группы указан доминирующий бактериальный патоген.

Figure 2. Frequency of mixed respiratory infection in patients of different age

Note. The prevalent pathogen is included in the group name.

Таблица 3
Бактериальная микрофлора респираторного тракта у детей и взрослых
Table 3
Bacterial microflora of the respiratory tract in children and adults

Флора	Всего	Дети	Взрослые	p
<i>S. aureus</i> всего, %	54,5	56,1	50,4	0,021
<i>S. aureus</i> в монокультуре, %	35,3	39,1	25,9	< 0,001
<i>P. aeruginosa</i> (хроническое инфицирование) всего, %	32,1	24,0	52,4	< 0,001
<i>P. aeruginosa</i> (хроническое инфицирование) в монокультуре, %	14,9	10,0	27,4	< 0,001
<i>P. aeruginosa</i> (интермитирующий высев), %	14,1	16,6	7,8	< 0,001
<i>B. cepacia complex</i> всего, %	7,3	4,4	14,8	< 0,001
<i>B. cepacia complex</i> в монокультуре, %	4,1	3,1	6,6	< 0,001
<i>S. maltophilia</i> всего, %	3,3	3,0	3,9	0,327
<i>S. maltophilia</i> в монокультуре, %	0,2	0,2	0	0,28
НПГОФ (включая <i>Achromobacter spp.</i>), %	11,8	9,7	13,3	0,080
<i>Achromobacter spp.</i> всего, %	3,4	2,0	7,0	< 0,001
<i>Achromobacter spp.</i> в монокультуре, %	0,8	0,3	2,0	< 0,001
Нетуберкулезные микобактерии, %	0,7	0,2	2,0	0,004

Таблица 4
Частота инфицирования респираторного тракта условно-патогенной микрофлорой у пациентов разных регионов России

Table 4
Frequency of potential pathogenic microorganisms of the respiratory tract in CF patients in different regions of Russia

Регион	<i>S. aureus</i> , %	<i>P. aeruginosa</i> (хроническое инфицирование), %	<i>P. aeruginosa</i> (интермиттирующий высев), %	<i>B. cepacia</i> complex, %	<i>Achromobacter</i> spp., %	<i>S. maltophilia</i> , %
Ленинградская область	71,4	28,6	10,0	0	7,1	7,1
Ярославская область	70,7	41,5	19,5	2,4	7,3	17,0
Москва	70,3	24,9	17,2	7,8	6,5	4,3
Московская область	79,4	25,0	15,3	8,1	6,3	3,1
Тульская область	87,0	34,8	42,1	20,0	0	9,5
Рязанская область	23,1	7,7	7,7	0	7,7	0
Смоленская область	31,3	25,0	0	6,3	0	6,3
Брянская область	33,3	8,3	16,7	16,7	0	0
Воронежская область	65,0	43,3	11,7	3,3	0	3,3
Нижегородская область	58,9	24,7	21,9	9,6	1,4	1,4
Республика Чувашия	19,6	36,0	13,7	3,9	0	0
Республика Удмуртия	78,4	29,4	14,7	0	0	3,8
Республика Татарстан	47,7	55,6	8,3	2,8	0,9	0
Республика Мордовия	66,7	25,0	16,7	8,3	8,3	8,3
Республика Башкортостан	36,1	40,3	11,6	6,9	0	2,8
Самарская область	11,0	15,0	19,0	39,6	2,0	6,0
Пермский край	25,0	17,7	8,2	0	0	1,6
Оренбургская область	48,1	38,5	5,8	3,9	0	0
Астраханская область	47,4	38,9	5,3	0	0	5,3
Краснодарский край	34,3	32,8	35,8	6,0	1,6	1,3
Ставропольский край	63,9	13,1	4,9	3,3	4,8	3,3
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра	94,9	28,2	12,8	0	0	2,6
Омская область	69,6	67,9	8,9	1,8	1,8	1,8
Новосибирская область	41,9	43,5	12,9	1,6	4,8	1,6
Томская область	95,5	13,6	4,5	0	4,6	0
Кемеровская область	41,7	31,3	10,4	4,2	0	0
Красноярский край	50,0	26,9	19,2	0	3,9	7,7
Алтайский край	10,0	18,6	2,4	2,5	0	0
Забайкальский край	62,5	68,8	0	0	6,3	0
Приморский край	72,5	40,0	22,5	12,8	2,6	5,3
Другие регионы	49,3	38,2	11,2	8,8	4,8	2,9
Среднее значение по России	54,5	32,1	14,1	7,3	3,4	3,3

а в работах московских лабораторий в основном анализировались выборки наиболее тяжелых пациентов с трудно идентифицируемой микрофлорой, наблюдаемых в центральных учреждениях страны. Эта особенность отражалась как на возрастных характеристиках и тяжести анализируемых выборок больных, так и на результатах поставленной непосредственной научной задачи.

В данной работе выявлены определенные тенденции распределения микроорганизмов респираторного тракта как внутри страны, так и в сравнении с показателями западных стран. Решению последней задачи способствовала интеграция российских данных в уже опубликованный общеевропейский

Регистр (2013) [17]. Учитывая, что колебания показателей национального Регистра (2013, 2014) незначительны, можно уверенно сопоставлять настоящие данные с европейскими.

В табл. 5 представлена сравнительная частота инфицирования типичными микроорганизмами в России и Европе (2013).

Обращает на себя внимание большая доля инфицирования в России *S. aureus* и *B. cepacia* complex, меньшая частота встречаемости *S. maltophilia* и нетуберкулезного микобактериоза. Одной из причин относительно высокой доли *S. aureus* в России по сравнению с общеевропейскими данными может являться большая доля пациентов моложе 18 лет.

Таблица 5

Инфицирование патогенной микрофлорой респираторного тракта в Европе и России по данным общеевропейского Регистра (2013), %

Table 5

Pathogenic respiratory infection in Europe and in Russia (according to Pan-European Register, 2013), %

Микроорганизм	Среднее значение		Доля инфицирования по странам			
	Россия	Европа	минимальная		максимальная	
<i>S. aureus</i>	49,69	35,40	Румыния	9,76	Украина	81,90
<i>P. aeruginosa</i>	31,06	31,75	Румыния	12,20	Греция	65,31
<i>B. cepacia complex</i>	7,80	3,33	Греция, Румыния, Македония, Молдова	0	Литва	38,46
<i>S. maltophilia</i>	3,49	7,46	Румыния, Македония	0	Литва	15,38
Нетуберкулезный микобактериоз	0,47	3,23	Греция, Латвия, Литва, Македония, Молдова, Румыния, Сербия, Словакия, Словения	0	Израиль	7,94

Известно, что *S. aureus* является зачастую первым патогеном респираторного тракта при МВ, который с увеличением возраста больного сменяется на более агрессивную грамотрицательную флору. Необходимо отметить, что в России у взрослых пациентов происходит не столько замена, сколько присоединение *P. aeruginosa* или другой грамотрицательной флоры к сохраняющему инфицированию дыхательных путей *S. aureus*. Это обстоятельство проиллюстрировано на рис. 1, где кривая *S. aureus* и *P. aeruginosa* во взрослом возрасте находятся примерно на одинаковом уровне. Классического «перекреста» во взрослом возрасте, красочно отображаемого во всех регистрах западных стран и характеризующего снижение доли *S. aureus*, и симметричное возрастание инфицирования *P. aeruginosa* в данном Регистре нет. В связи с этим целью предпринятого объединения микрофлоры явилось выделение среди пациентов с микст-инфекцией более агрессивного и доминирующего микроорганизма. Только при таком группировании и построении аналогичного графика (см. рис. 2) формируется классический «перекрест» и становится очевидным преобладание во взрослом возрасте *P. aeruginosa* (в монокультуре и в сочетании с *S. aureus*) над монокультурой *S. aureus*.

Некоторым подтверждением взаимосвязи высокой доли инфицирования *S. aureus* с небольшой долей взрослых больных является аналогичная высокая распространенность *S. aureus* в бывших советских республиках и восточноевропейских странах, где, как известно, доля взрослых невелика и уступает западноевропейским странам в ≥ 2 раза [17].

Наверное, последним обстоятельством, повлиявшим на различия в инфицировании *S. aureus* между Россией и Европой, является следующее: $\frac{1}{3}$ больных общеевропейского Регистра (2013) с зафиксированными данными по *S. aureus* ($n = 21\ 730$) — жители Великобритании ($n = 8\ 801$). Но доля больных МВ с *S. aureus* в Великобритании невелика и составляет всего лишь 16,7 % [18]. Таким образом, значительное число больных из Великобритании в Регистре повлияло на общеевропейские показатели инфицирования *S. aureus* в сторону их снижения. А если бы в Регистр не были включены данные российских больных с относительно высокой долей *S. aureus* ($n = 1\ 818$), то общеевропейская доля инфицирования *S. aureus* была бы еще ниже.

Стоит ли ожидать в ближайшие годы в нашей стране снижения инфицирования *S. aureus* при увеличении доли взрослых пациентов? Однозначного ответа нет. С одной стороны, увеличение числа взрослых больных должно сопровождаться снижением доли *S. aureus* и возрастанием доли грамотрицательной флоры, с другой — стратегия агрессивной эрадикации *P. aeruginosa* при первичном высеve и внедряемые меры профилактики перекрестного инфицирования в итоге направлены на максимально длительное сохранение в дыхательных путях больных МВ более «благоприятного» микроорганизма, каковым является *S. aureus*. Так, в Регистре США (2014) в качестве эффективности предпринимаемых мер демонстрируется снижение инфицирования *P. aeruginosa* на протяжении 1988–2014 гг. [19]. Особенно это очевидно в возрастной группе больных до 18 лет (примерно с 55 до 30 %) и менее заметно — среди взрослых (примерно с 80 до 65 %), что еще раз подтверждает успешность мер эрадикации и профилактики инфекции *P. aeruginosa* в детском возрасте. С 1999 до 2014 г. доля *P. aeruginosa* среди американских больных МВ снизилась с 59,1 до 47,5 %, а доля *S. aureus* выросла с 47,4 до 70,0 %. [19]. Разумеется, дальнейшему сохранению *S. aureus* в популяции больных МВ способствует и нарастание доли метициллин-резистентного стафилококка (MRSA). К сожалению, ни в национальном, ни в общеевропейском Регистре не фиксируется частота MRSA. Показатели динамики инфицирования MRSA среди больных МВ в США говорят о более чем 5-кратном увеличении доли этой инфекции с 1999 по 2014 г. — с 4,2 до 25,9 %. [19]. В других странах, где в регистрах отражается MRSA, его доля значительно ниже, чем в США. Так, в Австралии и в Канаде (2013) она составила 3,2 и 6 % соответственно, что, вероятно, отчасти обусловлено в целом значительно меньшим числом пациентов с *S. aureus*: 43,1 и 48,0 % соответственно [20, 21]. Возможно, существуют обратные причинно-следственные связи: высокая доля *S. aureus* в США обусловлена высокой и растущей долей MRSA.

Таким образом, распространенность инфицирования респираторного тракта *S. aureus* варьируется не только в регионах России, но и существенно — в западных странах с развитой системой помощи больным МВ.

Сложно интерпретировать значительную разницу в показателях инфицирования *S. aureus* среди больных МВ в российских регионах. Доля *S. aureus* среди больных МВ в регионах — 10–95,5 % и связь с долей взрослых в регионе отнюдь не очевидна. Одной из предполагаемых причин низкой доли в некоторых регионах может быть отсутствие должного внимания при заполнении Регистра к менее значимому с клинической точки зрения *S. aureus* в микстинфицировании с более агрессивной флорой, в частности *P. aeruginosa*.

P. aeruginosa — классическая агрессивная флора для больных МВ. Значение этого микроорганизма для прогноза больных МВ чрезвычайно важно, а инфицирование *P. aeruginosa* отождествляется с более быстрой деградацией легочной функции и худшей выживаемостью больных по сравнению с инфекцией, вызванной *S. aureus* [22]. Актуальность снижения в популяции больных МВ доли псевдомонадной инфекции находит свое отражение в создании, усовершенствовании и внедрении специальных высокоэффективных ингаляционных антибактериальных препаратов против *P. aeruginosa* как для первичной эрадикации, так и для контроля хронической респираторной инфекции, а до появления ингаляционных антибактериальных препаратов — в оптимизации системной антибактериальной терапии. Создание системы строгого эпидемиологического контроля и мер, направленных на изоляцию больных друг от друга, продиктовано передачей инфекции от больного к больному. В связи с этим международные согласительные документы, касающиеся синегнойной инфекции, постоянно публикуются и обновляются [23].

P. aeruginosa так же, как и *S. aureus*, встречается у пациентов с МВ в разных регионах России с неодинаковой частотой. Наверное, основной причиной таких различий является неравномерность выполнения перечисленных усилий по ранней эрадикации, контролю хронической инфекции, профилактики перекрестного инфицирования в разных российских медицинских центрах, а также возможные ошибки при идентификации нетипичных форм этих микроорганизмов в региональных лабораториях. Расширение амбулаторного этапа наблюдения и активной терапии (в т. ч. внутривенной антибактериальной), госпитализация пациентов в отдельные боксы в стационаре или их разделение, исключение необоснованных госпитализаций, тщательный микробиологический контроль и ранняя агрессивная эрадикация грамотрицательной флоры выделили ряд регионов, где *P. aeruginosa* встречается намного реже, чем в субъектах Российской Федерации, где эти мероприятия проводятся в неполном объеме.

В целом распространенность синегнойной инфекции в России сопоставима с показателями общеевропейского Регистра, составляя около 31 %. Необходимо отметить, что и европейском Регистре также существует значительная вариабельность между странами: — от 12,2 % — в Румынии до 65,3 % — в Греции. Причины такой вариабельности, вероятно, схожи с ситуацией в России.

При сравнении данных европейского Регистра (2013) с показателями Регистров США (2014) и Канады (2013) показана значительно меньшая доля синегнойной инфекции среди больных МВ в Европе. Так, в США она составляла 47,5 %, а в Канаде — 43 % [19, 21]. При этом среди общеевропейских показателей доля *P. aeruginosa* в Великобритании составляет 32,71 %, в Испании — 29,40 %, во Франции — 21,16 %, в Дании — 30,69 %, в Италии — 30,43 %, в Нидерландах — 33,48 % [17]. Среди причин таких различий между странами по разную сторону Атлантического океана выделяют исторически более ранний и более агрессивный подход к эрадикации первичного высева и контролю хронической *P. aeruginosa*, существующий в Старом Свете [24].

Как отмечено ранее, доля инфицированных *P. aeruginosa* за последние 15 лет снизилась: в США — с 59,1 до 47,5 %, в Канаде — с 46 до 43 %. За этот же период уменьшилась доля инфицирования другим грамотрицательным микроорганизмом — *B. cepacia complex*: в США — с 3,3 до 2,5 %, а в Канаде — с 9 до 5 % [19, 21]. В Австралии в 2009 г. распространенность *B. cepacia complex* среди больных МВ составляла 4,6 %, а в 2013 г. — уже 2,3 % [20]. Средние значения по Европе в 2013 г. сопоставимы с данными стран Северной Америки и Австралии и составляют 3,33 %. Кажущаяся невысокая распространенность *B. cepacia complex* является интегральным показателем между странами с относительно низкой и высокой встречаемостью данной инфекции. К сожалению, Россия относится к тем странам, где доля *B. cepacia complex* высока. Высокая контагиозность, трудная микробиологическая идентификация и, самое важное, крайне неблагоприятный клинический прогноз определяют эту инфекцию как самую опасную для больных МВ. Отсутствие четких медикamentозных алгоритмов терапии, низкая медиана выживаемости инфицированных больных и противопоказание к трансплантации легких при наличии *B. cepacia complex* в большинстве центров трансплантации определяет эту инфекцию как чрезвычайно опасный микробный агент при МВ [25, 26].

Создание строгих противоэпидемических мероприятий при организации помощи больным МВ продиктовано вспышками эпидемий *B. cepacia complex* в Канаде и Великобритании в 1990-х годах, что привело к постепенному снижению доли этого крайне опасного возбудителя в развитых западных странах [18–21].

К сожалению, Россия, как, вероятно, и бывшие советские республики и страны Восточной Европы не переняли печальный западный опыт 1990-х годов, и вспышки *B. cepacia complex* в этих странах начались в середине первого десятилетия XXI в., и, судя по представленным показателям, сохраняются по сей день.

Анализируя распространение *B. cepacia complex* среди регионов РФ, можно выделить следующие закономерности: отмечается значительная доля *B. cepacia complex* в субъектах, в которых больные госпитализированы в одну из федеральных клиник

в Москве в первое десятилетие XXI в., и намного меньшая распространенность инфицирования данным микроорганизмом в регионах, в которых такая практика не использовалась. Среди регионов выделяется Самарская область, где доля пациентов с *B. ceracia complex* крайне высока и составляет 39,6 %. Исследования последних лет, в частности проводимое сотрудниками ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России мультилокусное секвенирование, подтверждают, что вспышки инфекции *B. ceracia complex* в Москве и Самаре обусловлены различными сиквенс-типами этого микроорганизма — *B. cenocepacia* ST 709 и ST 208 соответственно. Другие сиквенс-типы у больных МВ остальных регионов встречаются намного реже и инфицирование ими являются в основном спорадическим [16].

Высокая доля инфицированных таким «экстремальным» микроорганизмом, как *B. ceracia complex* в нашей стране не должна остаться без внимания медицинской общественности. Снижение инфицирования *B. ceracia complex* может быть достигнуто только согласованными действиями медицинского сообщества, направленными, прежде всего, на разобщение и строгую изоляцию больных во всех учреждениях — не только федерального уровня, но и в стационарах по месту жительства. Административно-финансовые ограничения (квоты и т. п.), побуждающие к совместной госпитализации пациентов в одной палате, не могут оправдать риск крайне неблагоприятного клинического прогноза в случае инфицирования респираторного тракта *B. ceracia complex*. Представление о *B. ceracia complex* как о «миролюбивой» инфекции [27] полностью противоречит не только мировым данным, но и результатам работы ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России. Так, в работе С.А.Красовского и соавт. (2014) [28] продемонстрировано, что 10-летний период с момента инфицирования *B. ceracia complex* переживают 25,0 % больных, что достоверно ниже, чем для *P. aeruginosa*, где эта доля составила 53,6 %. Крайне важно исключить ситуацию, когда «...нам будут диктовать не интересы больного, а сиюминутная мода, ложные авторитеты и вездесущая конъюнктура» (А.Л.Пухальский) [1].

S. maltophilia — грамотрицательный аэробный микроорганизм, клиническое значение которого при МВ окончательно неясно. Относительно высокая встречаемость среди больных МВ определяет включение инфицирования данным микроорганизмом во все существующие регистры. Распространенность *S. maltophilia* в регионах РФ достаточно неравномерна, такая же неравномерность очевидна среди европейских стран. В России в 2014 г. *S. maltophilia* встречалась у 3,3 % больных, что реже, чем в целом по Европе (2013) — 7,46 %, США (2014) — 13,5 %, Австралии (2013) — 8,3 %, Канаде (2013) — 15,0 % [17, 19–21]. Среди стран Западной Европы этот микроорганизм в 2013 г. встречался во Франции — в 10,53 %, в Ирландии — в 8,37 %, в Нидерландах — в 10,66 %, в Великобритании — в 5,56 % случаев [17].

в Ирландии — в 8,37 %, в Нидерландах — в 10,66 %, в Великобритании — в 5,56 % случаев [17].

Если на вопрос о существенных различиях в инфицировании данным микроорганизмом между ведущими странами Европы и Америки найти ответ сложно, то аналогичная ситуация в России может определяться некоторыми причинами. Возможная причина низких показателей в России — сложности идентификации *S. maltophilia* в региональных микробиологических лабораториях, о чем говорит полное отсутствие этого микроба в 9 из 30 регионов, представленных в национальном Регистре (2014). При этом среди пациентов Москвы и Московской области, получающих обследование в ведущих микробиологических лабораториях столицы, *S. maltophilia* тоже встречается относительно редко, составляя 4,3 и 3,1 % соответственно. Можно было бы предположить, что относительно низкая доля этого микроба обусловлена относительно меньшей долей взрослых в России, учитывая, что именно возраст старше 18 лет — наиболее частое время появления в респираторном тракте больных МВ грамотрицательной флоры. Однако по данным авторов настоящей работы продемонстрировано, что *S. maltophilia* — именно тот микроб, частота которого между детьми и взрослыми сопоставима. Интересным результатом работы Регистра является факт выявления *S. maltophilia* преимущественно при микст-инфекции, и намного реже — в монокультуре.

Вероятно, что в России в целом встречаемость *S. maltophilia* ниже, чем в Европе, Северной Америке и Австралии. Вызывает интерес то обстоятельство, что в некоторых странах, представленных в общеевропейском Регистре, доля *S. maltophilia* относительно невысока и сопоставима с Россией, например в Италии — 4,13 %, в Израиле — 5,67 %.

Относительно невысокая доля больных со *S. maltophilia* в Израиле компенсируется самым высоким в Европе процентом выявления нетуберкулезных микобактерий — 7,94 %. Необходимо отметить, что в 9 из 27 стран, включенных в европейский Регистр (2013), вообще не зафиксировано ни одного случая инфицирования больных нетуберкулезными микобактериями. Почти все эти страны — бывшие советские республики или государства Восточной Европы. Российские показатели также намного ниже таковых в западных странах, очевидная причина этого — плохая выявляемость нетуберкулезных микобактерий в «развивающихся» в области МВ странах, в частности в России. В противоположность этому в США в 2014 г. доля нетуберкулезных микобактерий составила 12,2 %.

Такая очевидно низкая выявляемость микобактерий в нашей стране не должна остаться незамеченной медицинским сообществом, необходимо усовершенствовать алгоритмы их выявления. Растущее инфицирование в мире больных МВ нетуберкулезными микобактериями, их мультирезистентность, необходимость долгой, многомесячной и не всегда успешной антибактериальной терапии, выделяют эти микроорганизмы в принципиально новую угрозу для больных МВ на будущие десятилетия [1].

Мультирезистентность к антибактериальным препаратам — один из природных аргументов микроорганизма в вечной борьбе с макроорганизмом. Мультирезистентность микроорганизмов — естественный результат и определенная плата за увеличение продолжительности и качества жизни пациентов с МВ. Доля мультирезистентных микроорганизмов среди пациентов с МВ в последние десятилетия увеличивается, что отражается в международных регистрах: во многих из них показана распространенность MRSA, в регистре США также продемонстрирована доля мультирезистентной *P. aeruginosa*.

Одним из относительно новых патогенов с природной резистентностью ко многим антибактериальным препаратам является *Achromobacter spp.* [29, 30]. Включение этого микроорганизма во многие регистры больных МВ продиктовано очевидным клиническим значением и увеличивающейся частотой инфицирования. Так, в 2013 г. в Канаде его доля составила 4 %, в Австралии — 3,7 %. К сожалению, в общеевропейском Регистре (2013), как и в Регистре США, доля инфицированных *Achromobacter spp.* не представлена. В отечественном Регистре (2014) *Achromobacter spp.* впервые охарактеризован отдельно и его частота составила 3,5 %, что соотносится с данными Канады и США. Косвенно агрессивность этого микроорганизма подтверждается его достоверно большей встречаемостью у взрослых, чем у детей (см. табл. 3). В недавно проведенной работе сотрудниками ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России с помощью метода мультилокусного секвенирования продемонстрировано наличие среди российских больных как эпидемически значимых, так и «диких» штаммов этой инфекции [30]. Трудность эрадикации этого микроорганизма и способность длительно персистировать в легких больных МВ еще раз подтверждает клиническую и эпидемиологическую значимость этого микроорганизма [31].

Необходимо отметить, что 13 (около 50 %) из 30 представленных в национальном Регистре регионов сообщили об отсутствии среди их пациентов инфицирования этим микроорганизмом. Причина такого обстоятельства может скрываться в реальном отсутствии в регионе *Achromobacter spp.*, что логично объясняется в тех субъектах РФ, которые мало сотрудничают с федеральными детскими учреждениями, где в последние годы по аналогии и вместе с *B. cepacia complex* отмечалась вспышка инфекции *Achromobacter spp.* Другой, более прозаической причиной может быть плохая идентификация этого микроба в региональных микробиологических лабораториях по аналогии со *S. maltophilia*, о чем уже сообщалось в работе И.К.Ашеровой и соавт. [29].

Улучшение идентификации известных микроорганизмов, появление относительно новых для МВ инфекций постоянно отражается в расширении спектра фиксируемых патогенов в различных регистрах больных МВ. Так, кроме обсуждаемых микроорганизмов, *Haemophilus species* отражается в Реги-

страх Канады, Великобритании и Австралии, а *Aspergillus spp.* — в Регистрах Канады и Австралии. Во многих регистрах показана частота геноваров *B. cepacia complex*. Наиболее насыщенная микробиологическая характеристика отмечена в Регистре Австралии, где еще представлены *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella spp.*, *Candida spp.*, *Scediosporium spp.*, делается акцент на выявлении нормальной микрофлоры, отдельно выявляются различные фенотипы синегнойной палочки: мукоидная, немуконидная и т. д.

Одной из задач национального Регистра являлась попытка максимально обобщить и представить флору больных МВ, для чего и была создана графа «Непсевдомонадная грамотрицательная флора». Вычленение из нее *Achromobacter spp.* позволило впервые в 2014 г. представить этот микроорганизм в рамках всей страны. Другая наиболее часто встречающаяся флора представлена в порядке частоты обнаружения в табл. 2. Следует отметить *E. coli*, доля которой в последние годы растет, а клиническое значение пока неясно. Выделение интермиттирующего высева *P. aeruginosa* ставило задачей «не потерять» больных с синегнойной инфекцией, не соответствующих критериям хронического инфицирования. Таких пациентов оказалось 14,1 %, что сопоставимо с показателями коллег из Регистра Великобритании, где аналогичный показатель составил 17,6 % [18].

Ограничения исследования

Исследование на базе Регистра имеет некоторые ограничения. Одно из самых существенных — отсутствие патологической микрофлоры в дыхательном тракте у 18,0 % больных, т. е. данные Регистра свидетельствуют о том, что респираторный тракт каждого 5-го больного МВ в нашей стране не инфицирован патогенной микрофлорой. Такая высокая доля невыявленной инфекции не может отражать реальное положение, тем более что при анализе данных микробиологических исследований посевов из дыхательных путей детей с МВ в ФГБУ «Федеральный

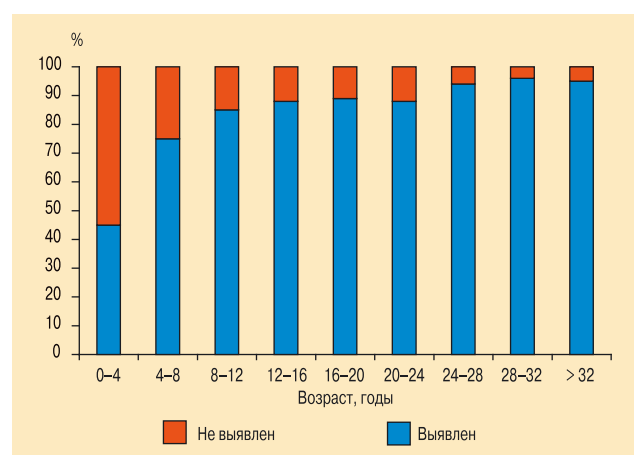


Рис. 3. Доля выявленной условно-патогенной микрофлоры респираторного тракта в разные возрастные периоды
Figure 3. A proportion of yielded potential pathogenic microorganisms of the respiratory tract in patients of different age

научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России установлено, что микроорганизмы выделяются у 61,9 % детей в возрасте до 1 года, у 92,9 % — в возрасте 1–4 года, у 93,8 % — в возрасте 5–7 лет и в возрасте 8–14 и 15–18 — у 100 % детей [1].

Если отсутствие выявления микрофлоры у детей 0–4 и даже 4–8 лет возможно, то эта ситуация в более старших возрастных группах должна носить случайный, статистически неощутимый характер. Среди представленных данных доля «потерянной» микрофлоры очень существенна и составляет от 5,1 до 15,6 % в разные 4-летние периоды у пациентов старше 12 лет, что требует более критической оценки этих показателей (рис. 3) и обсуждения представленных результатов в регионах.

Кроме субъективных факторов, имеются и объективные ограничения: как указано, в форму Регистра не включена следующая важная микрофлора: MRSA, полирезистентная *P. aeruginosa*, геномвары *B. ceracia complex*, грибы *Aspergillus spp.*

Заключение

Впервые в России проведена оценка бактериальной микрофлоры респираторного тракта больных МВ по данным национального Регистра. Среди особенностей российских больных по сравнению с европейскими можно выделить: более высокую долю инфицирования *S. aureus*, *B. ceracia complex*; сопоставимые данные получены по инфицированию *P. aeruginosa*; меньшее число инфекций, вызванных *S. maltophilia* и нетуберкулезными микобактериями.

Такие же отличия выявлены и при сравнении с данными стран Северной Америки, за исключением меньшей доли *P. aeruginosa* среди российских пациентов и идентичных данных по инфицированию *S. aureus* в сравнении с больными МВ из США.

Из ограничений исследования необходимо также выделить отсутствие патогенной микрофлоры у 18,0 % больных.

Будущее развитие Регистра следует планировать в виде расширения спектра микробиологических показателей, включенных в Регистр. Результатом работы Регистра должно стать общее понимание эпидемической ситуации с патогенной микрофлорой больных МВ в России, создание национальных рекомендаций, направленных на предупреждение перекрестного инфицирования агрессивными микроорганизмами, особенно *B. ceracia complex* и *Achromobacter spp.*, и воплощение их в жизнь.

Единая профилактическая политика при оказании помощи больным МВ и санитарно-противоэпидемиологические мероприятия призваны снизить частоту агрессивной инфекции и увеличить продолжительность жизни больных МВ.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика; 2014.
- Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 503–508.
- Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание национального регистра. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2014; 93 (4): 44–55.
- Чесноков С.В. Медицинские регистры: опыт и проблемы разработки и внедрения. В кн.: Информационные технологии в медицине. М.; Москва; 2002: 58–60.
- Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (1): 29–34.
- Байкова Г.В. Клинико-генетическая характеристика муковисцидоза у детей Республики Башкортостан: Дисс. ... канд. мед. наук. Уфа; 2001.
- Шадрина В.В. Муковисцидоз у детей: распространенность, возрастные особенности клинико-лабораторных показателей и оптимизация наблюдения в специализированном центре: Дисс. ... канд. мед. наук. Пермь; 2007.
- Бушина М.Г. Распространенность и клинико-лабораторные особенности муковисцидоза у детей и подростков оренбургского региона: Дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург; 2009.
- Серокинов В.Н. Частота, распространенность и клинико-генетическая характеристика муковисцидоза у детей Алтайского края: Дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул; 2004.
- Чикунев В.В. Совершенствование диагностики и диспансерного наблюдения больных муковисцидозом в Красноярском крае: Дисс. ... канд. мед. наук. Красноярск; 2008.
- Голубцова О.И., Красовский С.А., Кожевникова С.Л. и др. Клинические особенности поражения органов дыхания у детей с муковисцидозом в Чувашской Республике. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (4): 54–59.
- Леднева В.С. Эффективность современных технологий ранней диагностики муковисцидоза, возможности оптимизации терапии и прогноза: Дисс. ... д-ра мед. наук. Воронеж; 2013.
- Поликарпова С.В. Мониторинг патогенов нижних дыхательных путей и их антибиотикорезистентности у детей с муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
- Лазарева А.В. Современный спектр возбудителей хронического воспаления при болезнях органов дыхания у детей и оптимизация антибактериальной терапии: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010.
- Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Антибиотикочувствительность *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и бактерий *Burkholderia ceracia complex*, персистирующих в легких больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии*. 2015; 6: 3–10.
- Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. и др. Фенотипические и генотипические особенности штаммов бактерий *Burkholderia ceracia complex*, выделенных от больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2014; 93 (4): 24–31.

17. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2013. www.ecfs.eu
18. UK CF Registry. Annual data report 2014. Cystic Fibrosis Trust 2015. www.cftrust.org.uk
19. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2014 Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA, 2015. www.cff.org
20. Cystic Fibrosis in Australia 2013. 16th annual report Australian cystic fibrosis data registry. www.cysticfibrosis.org.au
21. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2013. www.cysticfibrosis.ca
22. Kosorok M.R., Zeng L., West S.E. et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr. Pulm.* 2001; 32: 277–287.
23. Doring G., Flume P., Heijerman H., Elborn J.S. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11: 461–479.
24. Littlewood J.M. History of cystic fibrosis. In: Hodson M., Geddes D., Bush A., eds. Cystic fibrosis. London: Edward Arnold (publishers) Ltd. 2007: 3–19.
25. Drevinek P., Mahenthiralingam E. *Burkholderia cenocepacia* in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (7): 821–830.
26. Alexander B.D., Petzold E.W., Reller L.B. et al. Survival after lung transplantation on cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia*. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 1025–1030.
27. Семькин С.Ю., Постников С.С., Поликарпова С.В. и др. *Burkholderia cepacia* – новая угроза для больных муковисцидозом. *Детская больница*. 2013; 2: 52–55.
28. Красовский С.А. Выживаемость больных муковисцидозом в течение 5 и 10 лет с момента инфицированности респираторного тракта различной грамотрицательной флорой. В кн.: Сборник трудов XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: Ди-зайн-Пресс; 2015: 127.
29. Ашерова И.К., Монахова С.И., Ершова М.Г. и др. Распространенность и источники возможного инфицирования больных *Achromobacter xylosoxidans* и *Stenotrophomonas maltophilia* в региональном центре муковисцидоза. *Пульмонология*. 2012; 2: 65–70.
30. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н. и др. Разнообразие и опасность *Achromobacter* spp., поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2015; 25 (4): 389–401.
31. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. и др. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014; 16 (4): 178–190.
32. Register. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 44–55 (in Russian).
33. Chesnokov S.V. Medical Registers: an Experience and Problems in development and implementation. In: Information Technologies in Medicine. Moscow; 2002: 58–60 (in Russian).
34. Lee T.W.R., Brownlee K.G., Conway S.P. et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2003; 2 (1): 29–34.
35. Baykova G.V. Clinical and genetic description of cystic fibrosis in children at the Republic of Bashkortostan: Diss. Ufa; 2001 (in Russian).
36. Shadrina V.V. Cystic fibrosis in children: prevalence, clinical and laboratory age-related features and improvement in the follow-up at a specialized center: Diss. Perm'; 2007 (in Russian).
37. Bushina M.G. Prevalence, clinical and laboratory features of cystic fibrosis in children and adolescents at the Orenburg region: Diss. Orenburg; 2009 (in Russian).
38. Seroklinov V.N. Prevalence, clinical and genetic features of cystic fibrosis in children in the Altai kraj: Diss. Barnaul; 2004 (in Russian).
39. Chikunov V.V. Improvement in diagnosis and follow-up of cystic fibrosis patients in the Krasnoyarsk kraj: Diss. Krasnoyarsk; 2008 (in Russian).
40. Golubtsova O.I., Krasovskiy S.A., Kozhevnikova S.L. et al. Clinical features of respiratory disease in cystic fibrosis patients at the Republic of Chuvas. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2012; 11 (4): 54–59 (in Russian).
41. Ledneva V.S. Efficacy of recent technologies for early diagnosis of cystic fibrosis and improvement of therapy and prognosis: Diss. Voronezh; 2013 (in Russian).
42. Polikarpova S.V. Monitoring of lower respiratory pathogen spectrum and their antibiotic resistance in children with cystic fibrosis: Diss. Moscow; 2005 (in Russian).
43. Lazareva A.V. Current pathogen spectrum caused chronic inflammation in the respiratory tract and improvement in antibacterial therapy in children: Diss. Moscow; 2010 (in Russian).
44. Avetisyan L.R., Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A. et al. Antibacterial susceptibility of *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis patients with persistent pulmonary infection. *Zhurnal mikrobiologii*. 2015; 6: 3–10 (in Russian).
45. Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A. et al. Phenotypic and genotypic particularities of *Burkholderia cepacia* complex strains yielded from patients with cystic fibrosis. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 24–31 (in Russian).
46. ECFS Patient Registry. Annual Data Report. 2013. www.ecfs.eu
47. UK CF Registry. Annual data report 2014. Cystic Fibrosis Trust 2015. www.cftrust.org.uk
48. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry 2014 Annual Report, Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Md, USA, 2015. www.cff.org
49. Cystic Fibrosis in Australia 2013. 16th annual report Australian cystic fibrosis data registry. www.cysticfibrosis.org.au
50. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report 2013. www.cysticfibrosis.ca
51. Kosorok M.R., Zeng L., West S.E. et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr. Pulm.* 2001; 32: 277–287.

Поступила 09.05.16

УДК [616.24-003.4-004-053]-06(470)

References

1. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic Fibrosis. Moscow: Medpraktika; 2014 (in Russian).
2. Kashirskaya N.Yu., Krasovskiy S.A., Chernyak A.V. et al. Change in the life expectancy of cystic fibrosis patients in Moscow and a relationship to treatment: a retrospective analysis over 1993 – 2013. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (4): 503–508 (in Russian).
3. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. et al. Cystic fibrosis in Russia: development of the National

23. Doring G., Flume P., Heijerman H., Elborn J.S. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11: 461–479.
24. Littlewood J.M. History of cystic fibrosis. In: Hodson M., Geddes D., Bush A., eds. *Cystic fibrosis*. London: Edward Arnold (publishers) Ltd; 2007: 3–19.
25. Drevinek P., Mahenthiralingam E. Burkholderia cenocepacia in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (7): 821–830.
26. Alexander B.D., Petzold E.W., Reller L.B. et al. Survival after lung transplantation on cystic fibrosis patients infected with Burkholderia cepacia. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 1025–1030.
27. Semykin C.Yu., Postnikov S.S., Polikarpova S.V. et al. Burkholderia cepacia is a novel threat for patients with cystic fibrosis. *Detskaya bol'nitsa*. 2013; 2: 52–55 (in Russian).
28. Krasovskiy S.A. Five- and 10-year survival of cystic fibrosis patients after contamination of the respiratory tract with different Gram negative flora. In: *Collected papers of the 25th Russian National Congress on respiratory diseases*. Moscow: Dizayn-Press; 2015: 127 (in Russian).
29. Asherova I.K., Monakhova S.I., Ershova M.G. et al. Prevalence and potential sources of Achromobacter xylosoxidans and Stenotrophomonas maltophilia infections at a regional cystic fibrosis center. *Pul'monologiya*. 2012; 2: 65–70 (in Russian).
30. Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N. et al. Diversity and harmfulness of respiratory infection of Achromobacter spp. in cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (4): 389–401 (in Russian).
31. Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A. et al. An algorithm of microbiological detection of chronic pulmonary infection in cystic fibrosis patients. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2014; 16 (4): 178–190 (in Russian).

Received May 09, 2016

UDC [616.24-003.4-004-053]-06(470)

Информация об авторах

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Шагинян Игорь Андроникович – д. м. н., заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (906) 770-78-90; e-mail: shaginyan@gamaleya.org

Чернуха Марина Юрьевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 193-55-94; e-mail: chernukha@gamaleya.org

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Каширская Наталия Юрьевна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Аветисян Лусине Ремуальдовна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (903) 123-16-11; e-mail: lusavr@mail.ru

Поликарпова Светлана Вениаминовна – к. м. н. заведующая бактериологической лабораторией ГБУЗ «Городская клиническая больница

№15 им. О.М.Филотова» ДЗМ; тел.: (495) 375-12-24; e-mail: spolikarpova@mail.ru

Пивкина Надежда Васильевна – врач бактериологической лаборатории ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О.М.Филотова» ДЗМ; тел.: (495) 375-12-24; e-mail: bacslab15@mail.ru

Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: voronkova111@yandex.ru

Усачева Мария Валерьевна – научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Калинина Юлия Эриховна – заведующая пульмонологическим отделением ГУЗ «Тульская областная детская клиническая больница»; тел.: (4872) 48-01-30; e-mail: julia-kalinina1@yandex.ru

Канукова Наталья Андреевна – врач-пульмонолог АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», главный пульмонолог Минздрава Ставропольского края; тел.: (8652) 95-19-51; e-mail: pulmonolog@km.ru

Козырева Лилия Сергеевна – к. м. н., врач пульмонологического отделения ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г.Куватова»; тел.: (347) 272-23-85; e-mail: liliko.65@mail.ru

Кондакова Юлия Александровна – врач-педиатр ГБУЗ НО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (3832) 23-16-94; e-mail: yuliakondakova@rambler.ru

Коновалова Людмила Евгеньевна – заведующая отделением пульмонологии ЛОГУЗ «Детская областная клиническая больница»; тел.: (812) 542-53-62; e-mail: ludmila.ludmila22@yandex.ru

Корнеева Татьяна Юрьевна – врач пульмонологического отделения БУЗ Омской области «Областная детская клиническая больница»; тел.: (3812) 37-30-68; e-mail: energizer357@yandex.ru

Горина Виктория Викторовна – к. м. н., старший научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru

Лаврова Алла Евгеньевна – д. м. н., главный научный сотрудник отдела «Клиника гастроэнтерологии и нарушений обмена веществ», заведующая отделением гастроэнтерологии (и нарушений обмена веществ) ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр»; тел.: (831) 436-03-84; e-mail: lavrova26@mail.ru

Леденева Наталья Николаевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 450-08-94; e-mail: prey2077@yandex.ru

Леднева Вера Сергеевна – д. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (4732) 65-65-62; e-mail: lvsmed@yandex.ru

Лягуша Дарина Эдуардовна – ассистент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (861) 268-54-18; e-mail: darina_hapacheva@mail.ru

Голубцова Ольга Игоревна – к. м. н., заведующая отделением пульмонологии и аллергологии БУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Чувашии; тел.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakcina2007@mail.ru

Мерзлова Нина Борисовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава России; тел.: (342) 221-86-15; e-mail: nmerzlova@yandex.ru

Мухачева Валерия Викторовна – врач-педиатр ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАН; тел.: (913) 103-09-51; e-mail: 434valeria@gmail.com

Никонова Виктория Сергеевна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: nikonovavs@mail.ru

Неретина Алла Федоровна – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (4732) 20-22-33; e-mail: neretinaalla@mail.ru

Новикова Ольга Борисовна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России; тел.: (4812) 55-54-94; e-mail: ob_novikova@mail.ru

Осипова Елена Валерьевна – к. м. н., заведующая медико-генетической консультацией БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики; тел.: (3412) 46-87-71; e-mail: zavmgk@rkb1.udm.ru

Усачева Ольга Викторовна – врач-пульмонолог ГУЗ ЯО «Детская клиническая больница № 1»; тел.: (910) 821-85-44; e-mail: ousachyova@yandex.ru

Павлов Петр Иванович – заведующий отделением пульмонологии БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии; тел.: (8352) 58-29-89; e-mail: pi_pavlov@mail.ru

Пинегина Юлия Станиславовна – к. м. н., заведующая детским пульмонологическим отделением ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»; тел.: (383) 315-99-78; e-mail: pineg@ngs.ru

Петрова Анжелика Игоревна – клинический ординатор кафедры педиатрии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; тел.: (3022) 23-63-70; e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Полякова Ирина Викторовна – аспирант кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (918) 864-76-44; e-mail: poliakova.ira@bk.ru

Ибрагимова Дана Фархатовна – научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского» ДЗМ; тел.: (926) 891-53-38; e-mail: dlyapisemiperepiski@mail.ru

Пономарева Татьяна Александровна – ассистент кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (918) 753-33-41; e-mail: bugrowatiana@yandex.ru

Протасова Татьяна Александровна – заведующая отделением острых респираторных инфекций ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»; тел.: (3842) 39-64-21; e-mail: protasova@coltel.ru

Пятеркина Оксана Геннадьевна – заведующая консультативной поликлиникой № 1 ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан; тел.: (905) 317-33-06; e-mail: pjaterkina@yandex.ru

Сергиенко Диана Фикретовна – д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России; тел.: (8512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru

Капранов Николай Иванович – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН; тел.: (499)137-01-97; e-mail: nikolay.i.kapranov@gmail.com

Author information

Krasovskiy Stanislav Aleksandrovich, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Amelina Elena L'vovna, PhD, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Kondrat'eva Elena Ivanovna, MD, Professor, Principal Researcher at Scientific and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Shaginyan Igor' Andronikovich, MD, Head of Laboratory of Molecular Epidemiology of Hospital Infections, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (906) 770-78-90; e-mail: shaginyan@gamaleya.org

Chernukha Marina Yur'evna, MD, Chief Scientist at Laboratory of Molecular Epidemiology of Hospital Infections, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499)193-55-94; e-mail: chernukha@gamaleya.org

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

Kashirskaya Nataliya Yur'evna, MD, Professor, Principal Researcher at Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Avetisyan Lusine Remual'dovna, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Molecular Epidemiology of Hospital Infections, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 903) 123-16-11; e-mail: lusavr@mail.ru

Polikarpova Svetlana Veniaminovna, PhD, Head of Bacteriological Laboratory, O.V.Filatov State Clinical Hospital No.15, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 375-12-24; e-mail: spolikarpova@mail.ru

Pivkina Nadezhda Vasil'evna, physician at Bacteriological Laboratory, O.V.Filatov State Clinical Hospital No.15, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 375-12-24; e-mail: baclab15@mail.ru

Voronkova Anna Yur'evna, PhD, Senior Researcher at Scientific and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: voronkova111@yandex.ru

Usacheva Mariya Valer'evna, Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Kalinina Yuliya Erikhovna, Head of Pulmonology Department of Tula State Regional Pediatric Clinical Hospital; tel.: (4872) 48-01-30; e-mail: julia-kalinina1@yandex.ru

Kanukova Natal'ya Andreevna, pulmonologist at Stavropol' Territorial Clinical Referral Diagnostic Center; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Stavropol' kray; tel.: (8652) 95-19-51; e-mail: pulmonolog@km.ru

Kozyreva Liliya Sergeevna, PhD, physician at Pulmonology Department of G.G.Kuvatov Republic State Clinical Hospital; tel.: (347) 272-23-85; e-mail: liliko.65@mail.ru

Kondakova Yuliya Aleksandrovna, pediatrician at Novosibirsk City State Pediatric Emergency Clinical Hospital; tel.: (3832) 23-16-94; e-mail: yuliakondakova@rambler.ru

Konovalova Lyudmila Evgen'evna, Head of Department of Pulmonology, Leningrad Regional State Pediatric Clinical Hospital; tel.: 812) 542-53-62; e-mail: ludmila.ludmila22@yandex.ru

Korneeva Tat'yana Yur'evna, physician at Pulmonology Department of Omsk Regional Pediatric Clinical Hospital, tel.: (3812) 37-30-68; e-mail: energizer357@yandex.ru

Gorinova Yuliya Viktorovna, PhD, Senior Researcher at Division of Pulmonology and Allergy, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru

Lavrova Alla Evgen'evna, MD, Principal Researcher at Clinics of Gastroenterology and Metabolic Disorders; Head of Department of Gastroenterology and Metabolic Disorders, Privolzhskiy Federal Medical Research Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (831) 436-03-84; e-mail: lavrova26@mail.ru

Ledeneva Larisa Nikolaevna, PhD, Associate Professor at Department of Hospital Pediatrics, Stavropol' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (962) 450-08-94; e-mail: prey2077@yandex.ru

Ledneva Vera Sergeevna, MD, Associate Professor at Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 65-65-62; e-mail: lvsmed@yandex.ru

Lyagusha Darina Eduardovna, Assistant Lecturer at Department of Hospital Pediatrics, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (861) 268-54-18; e-mail: darina_hapacheva@mail.ru

Golubtsova Olga Igorevna, PhD, Head of Division of Pulmonology and Allergy, Republic Pediatric Clinical Hospital; tel.: (8352) 55-01-26; e-mail: vakkina2007@mail.ru

Merzlova Nina Borisovna, MD, Professor, Head of Department of Hospital Pediatrics, E.A.Vagner Perm State Medical Academy Healthcare Ministry of Russia; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: nmerzlova@yandex.ru

Mukhacheva Valeriya Viktorovna, pediatrician at Federal Research Institute of Medical Genetics, Siberian Department of Russian Academy of Medical Science; tel.: (913)103-09-51; e-mail: 434valeria@gmail.com

Nikonova Viktoriya Sergeevna, PhD, Senior Researcher at Scientific and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: nikonovavs@mail.ru

Neretina Alla Fedorovna, MD, Professor at Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 20-22-33; e-mail: neretinaaalla@mail.ru

Novikova Olga Borisovna, PhD, Associate Professor at Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Smolensk State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4812) 55-54-94; e-mail: ob_novikova@mail.ru

Osipova Elena Valer'evna, PhD, Head of Medical Genetic Counselling, The First Republic Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Udmurtia Republic; tel.: (3412) 46-87-71; e-mail: zavmgk@rkbl.udm.ru

Usacheva Olga Viktorovna, pulmonologist at Yaroslavl' Pediatric State Clinical Hospital No.1; tel.: (910) 821-85-44; e-mail: ousachyova@yandex.ru

Pavlov Petr Ivanovich, Head of Department of Pulmonology, Chuvash Republic Clinical Hospital, Chuvash Healthcare Ministry; tel.: (8352) 58-29-89; e-mail: pi_pavlov@mail.ru

Pinegina Yuliya Stanislavovna, PhD, Head of Department of Pediatric Pulmonology, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital; tel.: (383) 315-99-78; e-mail: pineg@ngs.ru

Petrova Anzhelika Igorevna, Resident Physician at Department of Pediatrics, Chita State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3022) 23-63-70; e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru

Polyakova Irina Viktorovna, PhD student at Department of Hospital Pediatrics, Stavropol' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (918) 864-76-44; e-mail: poliakova.ira@bk.ru

Ibragimova Dana Farkhatovna, Researcher at Department of Emergent Thoracic and Abdominal Surgery, V. Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 891-53-38; e-mail: dlyapisemiperepiski@mail.ru

Ponomareva Tat'yana Aleksandrovna, Assistant Lecturer at Department of Hospital Pediatrics, Stavropol' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (918) 753-33-41; e-mail: bugrowatiana@yandex.ru

Protasova Tat'yana Aleksandrovna, Head of Department of Acute Respiratory Infections, Kemerovo State Regional Clinical Hospital; tel.: (3842) 39-64-21; e-mail: protasova@coltel.ru

Pjaterkina Oksana Gennad'evna, Head of Outpatient Counseling No. 1, State Republic Pediatric Clinical Hospital, Healthcare Ministry of the Republic of Tatarstan; tel.: (905) 317-33-06; e-mail: pjaterkina@yandex.ru

Sergienko Diana Fikretovna, MD, Professor at General Pediatrics, Astrakhan' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8512) 52-41-43; e-mail: gazken@rambler.ru

Kapranov Nikolay Ivanovich, MD, Professor, Principal Researcher at Clinical and Research Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499)137-01-97; e-mail: nikolay.i.kapranov@gmail.com

Заболееваемость гриппом в январе-марте 2016 г. в Российской Федерации: эпидемический и пандемический потенциал вируса гриппа A(H1N1)pdm09

Е.И.Бурцева, И.Т.Федякина, Е.С.Кириллова, С.В.Трушаклова, Е.Л.Феодоритова, А.Л.Беляев, К.Г.Краснослободцев, Е.А.Мукашева, Е.О.Гарина, Т.А.Оскерко, В.А.Аристова, Д.К.Львов

Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16

Резюме

Актуальность. С 1947 г. в связи с эпидемической актуальностью и высоким пандемическим потенциалом вируса гриппа типа А по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) организована Глобальная система по надзору за гриппом и ответу (Global Influenza Surveillance and Response System – GISRS), которая в настоящее время представлена 6 сотрудничающими центрами по гриппу, 143 национальными центрами по гриппу в 113 странах, а также производителями гриппозных вакцин. Российская Федерация представлена в этой системе двумя национальными центрами – Федеральным центром по гриппу (ФЦГ) ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России (Санкт-Петербург) и Центром экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России (Москва). Оба центра осуществляют еженедельный надзор за циркуляцией вирусов гриппа в 59 городах Российской Федерации, который предполагает анализ заболеваемости, госпитализации, летальных случаев от гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в разных возрастных группах, а также проведение диагностики с помощью широкого спектра лабораторных методов. **Материалы и методы.** В странах Северного полушария в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. в этиологии подъема заболеваемости доминировал вирус гриппа A(H1N1)pdm09. Подъем заболеваемости гриппом в России зарегистрирован с конца января до начала марта 2016 г. Показатель заболеваемости на пике эпидемии (5-я неделя 2016 г.), значительно превысив эпидемический порог (132 случая на 10 тыс. населения) и значение сезона 2014–2015 гг., отмечен на уровне эпидемического сезона 2009–2010 гг. **Результаты и обсуждение.** Этиологическую структуру эпидемического подъема заболеваемости в РФ определили 3 вируса гриппа – A(H1N1)pdm09, B и A(H3N2) при разном долевого участии. Грипп A(H1N1)pdm09 в структуре ОРВИ составил 18,0 %, в структуре циркулирующих вирусов гриппа – 84,0 %. Заболеваемость зарегистрирована во всех возрастных группах. Большая вовлеченность в эпидемический процесс зафиксирована у детей 3–6 лет. Максимальное число госпитализаций отмечено на 5-й и 6-й неделях 2016 г. – 3 538 и 4 109 случаев соответственно, что превысило показатели сезона 2009–2010 гг. Наибольшее число случаев госпитализации, в т. ч. с тяжелой острой респираторной инфекцией, отмечено в возрастной группе 15–64 лет. По данным ФЦГ и ЦЭЭГ, на 05.04.16 зарегистрировано 239 летальных исходов. В 97,9 % случаев лабораторными исследованиями подтвержден грипп A(H1N1)pdm09. **Заключение.** По результатам молекулярно-генетического анализа выделенных штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09 показано наличие аминокислотных замен в гемагглютинине (рецептор-связывающем и Sa сайтах) и в генах, кодирующих внутренние белки (PA, NP, M1, NS1). Доля резистентных штаммов к препаратам с антинейраминидазной активностью в странах Северного полушария не превысила 1 %, а к производным адамантана оказались нечувствительными все изученные циркулирующие штаммы.

Ключевые слова: мониторинг гриппа, эпидемический сезон 2015–2016 гг., заболеваемость, вирус гриппа A(H1N1)pdm09, молекулярно-генетическая характеристика.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-436-443

Flu morbidity in January-March, 2016, in Russian Federation. Epidemic and pandemic potential of A(H1N1)pdm09 influenza virus

E.I.Burtseva, I.T.Fedyakina, E.S.Kirillova, S.V.Trushakova, E.L.Feodoritova, A.L.Belyaev, K.G.Krasnoslobodtsev, E.A.Mukasheva, E.O.Garina, T.A.Oskerko, V.A.Aristova, D.K.L'vov

D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia: 16, Gamalei str., Moscow, 123098, Russia

Summary

The World Health Organization (WHO) searches influenza virus circulation in community and in natural biocenosis, studies virus strains and their properties, develops diagnostic methods and preventive measures since 1940th worldwide because of epidemic actuality and high pandemic potential of the influenza virus. The Federal Influenza Center (including Federal Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, and the Center of Virus Ecology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow) performs similar work in Russia in close cooperation with WHO within the framework of the International Programme of Influenza Monitoring. A(H1N1)pdm09 influenza virus dominated in the Northern Hemisphere in the 2015 – 2016 epidemic season. Morbidity growth was noted from the end of January, 2016, to the beginning of March, 2016. The peak morbidity at the 5th week of the year exceeded the epidemic threshold (132 cases per 10,000 of population) and morbidity in the 2014 – 2015 season significantly and approached to the peak morbidity of the 2009 – 2010 epidemic season. The epidemic growth in Russian Federation was provided by three influenza viruses: A(H1N1)pdm09, B and A(H3N2). A(H1N1)pdm09 virus caused 18% of all acute respiratory diseases and accounted for 84% of circulating influenza viruses. Flu was diagnosed in patients of different age with maximal frequency in 3- to 6-year old children. Peak admission number was registered at 5 and 6 weeks (3,538 and 4,109 cases, respectively); this number exceeded the similar parameter of the 2009 – 2010 season. Patients of 15 to 64 years old were admitted more often including those with acute respiratory infection. Two hundred and thirty nine deaths

were registered to the 5th of April, 2016, according to data from the Federal Influenza Center and the Center of Virus Ecology. The diagnosis of A(H1N1)pdm09 flu was confirmed in 97.9% of deaths. Molecular analysis of isolated strains of A(H1N1)pdm09 influenza virus revealed amino acid substitutions in receptor binding site and SA site of hemagglutinin and in genes coding intrinsic proteins PA, NP, M1, and NS1. Influenza virus strains resistive to anti-neuraminidase drugs were encountered in $\leq 1\%$ in the Northern Hemisphere countries. No strains studied were sensitive to adamantane derivatives.

Key words: influenza monitoring, 2015 – 2016 epidemic season, morbidity, A(H1N1)pdm09 influenza virus, molecular characterization.

*«Среди новых вирусов и возвращающихся, способных вызывать чрезвычайные эпидемические ситуации, борьба с которыми на этапе их возникновения трудна или невозможна, особенно опасны вирусы гриппа А...»
Академик РАН Д.К.Львов*

На протяжении тысячелетий человечество сталкивалось с вирусными инфекциями. Являясь внеклеточными формами жизни с определенным кругом «хозяев», вирусы способны проникать в живые клетки и размножаться только внутри них. Они обладают сложными программами, позволяющими манипулировать поведением клеток, в которых осуществляется их жизненный цикл, мгновенно перестраивать поведение вирусных популяций для преодоления неблагоприятных внешних воздействий, в т. ч. возникающих при воздействии человека. Эволюция вирусов происходит чрезвычайно быстро, их белки очень вариабельны. В случае появления реассортантов у вирусов с сегментированным геномом, к которым относится вирус гриппа А, существенные изменения могут привести к значительным изменениям свойств вируса [1]. Преодолевая межвидовые барьеры, вирус может проникать в популяции других хо-

зяев за пределами своего природного резервуара, адаптироваться к новым хозяевам и вызывать среди них массовые заболевания вследствие отсутствия коллективного иммунитета против соответствующих вирусных вариантов. В связи с этим у вирусов гриппа отмечена не только эпидемическая актуальность, в них заложен большой пандемический потенциал (рис. 1).

Материалы и методы

Международное сотрудничество направлено на мониторинг циркуляции вирусов гриппа среди людей и в природных биоценозах, изоляцию штаммов, изучение их свойств, включая дрейфовые и шифтовые изменения антигенной структуры в процессе эволюции, разработку методов диагностики и профилактики. Изучается большая группа вирусов гриппа

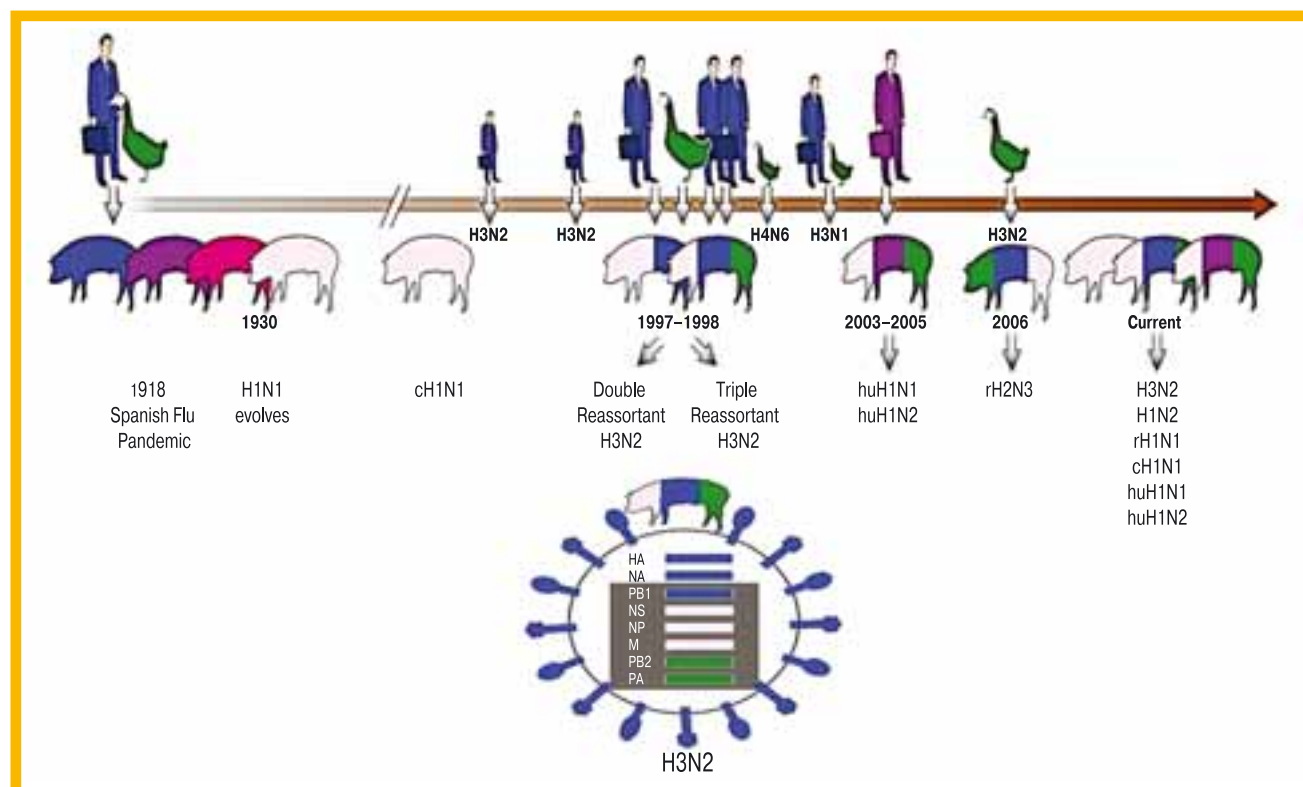


Рис. 1. Пример реассортации (обмен генами между вирусами гриппа А разных подтипов). Изменчивость вирусов гриппа свиней A(H1N1) и A(H3N2), циркулирующих в США (слайд предоставлен д. м. н. А.И.Климовым, Атланта, США)
Figure 1. An example of reassortment (exchange between different subtypes influenza A viruses). Variability of A(H1N1) and A(H3N2) swine flu viruses circulating in USA (with the permission of A.I.Klimov, Atlanta, USA)

человека, в первую очередь, вирусы гриппа человека – A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и В.

A(H1N1)pdm09 появился в человеческой популяции в 2009 г., вызвав пандемию Калифорнийского гриппа, получившего свое название по месту выделения и активно участвовавшего в последующих эпидемических сезонах. Вирус гриппа A(H3N2) известен с 1968 г., когда стал причиной пандемии Гонконгского гриппа и на протяжении многих десятилетий остается актуальным этиологическим агентом эпидемических вспышек гриппа, включая эпидемию 2014–15 гг. [2]. В настоящее время актуальны 2 эволюционные линии вируса гриппа В – В/Ямагата и В/Виктория, не имеющие перекреста по защитным свойствам.

Вторая группа изучаемых вирусов представлена вирусами гриппа птиц, которые при определенных условиях могут инфицировать человека, вызывая тяжелое заболевание с высоким процентом летальности, и таким образом представлять пандемическую угрозу [3]. Это вирусы гриппа птиц подтипов A(H5N1), A(H5N6), A(H7N9), случаи инфицирования которыми регистрируют в основном при тесном контакте с больной птицей, при этом передача от человека к человеку описана в редких случаях. Риск формирования нового пандемического варианта связан с изменениями свойств самих вирусов гриппа птиц или с обменом генетическим материалом с циркулирующими вирусами гриппа человека, что позволит новому варианту легко передаваться от человека к человеку.

Еженедельный мониторинг циркуляции вирусов гриппа, диагностики и заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) осуществляют Федеральный центр по гриппу (ФЦГ) ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России (Санкт-Петербург) и Центр экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпиде-

миологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России (Москва) в 59 городах Российской Федерации. Данные организации в статусе Национальных центров по гриппу сотрудничают с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в рамках Глобальной системы по надзору за гриппом и ответу ВОЗ (GISRS).

В начале февраля, когда доля положительных проб на грипп составила > 30 %, Россия и практически все страны Европы были вовлечены в эпидемический процесс, в странах Северной Америки этого еще не произошло. В странах Северного полушария в сезоне 2015–2016 гг. в этиологии подъема заболеваемости доминировал вирус гриппа A(H1N1)pdm09 (рис. 2).

Распространенность и интенсивность процесса изменились к началу апреля 2016 г., когда эпидемия охватила страны Африки и Америки, где ее интенсивность по сравнению с предыдущими сезонами была намного ниже [4]. Изменилось и соотношение циркулирующих вирусов. Активность вируса A(H1N1)pdm09, который доминировал в начале эпидемии, снизилась, но возросла активность вирусов гриппа A(H3N2) и В.

Результаты и обсуждение

В этиологической структуре эпидемического подъема заболеваемости в Российской Федерации в сезоне 2015–2016 гг. диагностированы 3 вируса гриппа – A(H1N1)pdm09, В и A(H3N2), при этом их активность была неравнозначной. Доля гриппа A(H1N1)pdm09 в структуре ОРВИ составила 18,0 %, в структуре циркулирующих вирусов гриппа – 84,0 %. Активность вирусов гриппа A(H3N2) и В была значительно ниже (7,0 и 8,0 % соответственно). На Дальнем Востоке с большей частотой детектированы штаммы вируса гриппа A(H3N2) (26,0 %), а в Москве – вирусы гриппа В (25 %). Подъем заболеваемости гриппом в России зарегистрирован

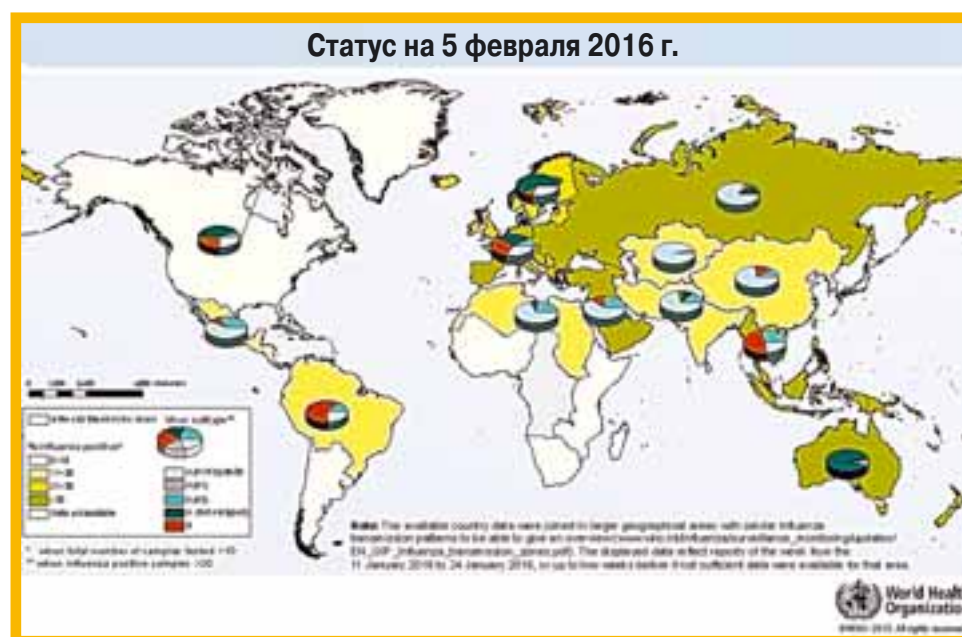


Рис. 2. Доминирование вируса гриппа A(H1N1)pdm09 в этиологии подъема заболеваемости в странах Северного полушария в феврале 2016 г.
Figure 2. Dominance of A(H1N1)pdm09 influenza virus in etiology of increased morbidity in countries of the Northern Hemisphere in February, 2016

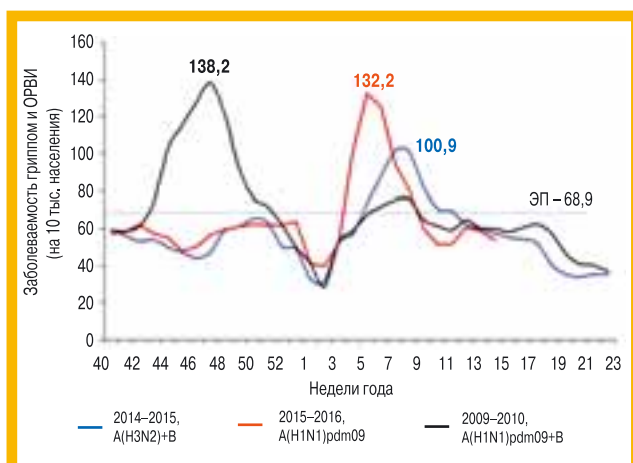


Рис. 3. Заболеваемость (на 10 тыс. населения) гриппом и ОРВИ в России в эпидемических сезонах 2009–2010, 2014–2015 и 2015–2016 гг.

Figure 3. Morbidity of flu and other acute respiratory viral infections in 2009–2010, 2014–2015 and 2015–2016 epidemic seasons in Russia (per 10,000 of population)

с конца января до начала марта 2016 г. Показатель заболеваемости на пике эпидемии значительно превысил эпидемический порог (132 случая на 10 тыс. населения), значение в сезоне 2014–2015 гг. и был на уровне эпидемического сезона 2009–2010 гг. [5, 6] (рис. 3).

Заболеваемость зарегистрирована во всех возрастных группах населения России, но большая вовлеченность в эпидемический процесс зафиксирована у детей 3–6 лет. Максимальное число случаев заболевания гриппом/ОРВИ в этой возрастной категории пришлось на 3–5-ю недели 2016 г. В конце февраля – начале марта, когда пик эпидемии был пройден, возросла заболеваемость детей от 0 до 2 лет (рис. 4).

Одним из показателей тяжести эпидемической вспышки является госпитализация. По числу лиц, госпитализированных с диагнозом «грипп», во время эпидемии 2015–2016 гг. превышены показатели сезона 2009–2010 гг. Максимальное число госпита-

лизаций зафиксировано на 5–6-й неделях 2016 г. – 3 538 и 4 109 случаев соответственно [5] (рис. 5).

При регистрации пиковых значений заболеваемости (на 5-й неделе 2016 г.) рост госпитализации больных с диагнозом грипп/ОРВИ составил 7 259 случаев (2,5 % от числа заболевших взрослых) и 11 461 (2,9 %) – детей, в т. ч. с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп» – 2 225 (30 %) – 1 из 3 взрослых и 1 313 (12 %) – 1 из 8 детей. Наибольшее число случаев госпитализации, в т. ч. с тяжелой острой респираторной инфекцией, отмечено в возрастной группе 15–64 лет.

По данным ФЦГ и ЦЭЭГ, на 05.04.16 зарегистрировано как минимум 239 летальных исходов. В 234 (97,9 %) случаях лабораторными исследованиями подтвержден грипп A(H1N1)pdm09.

Среди эпидемиологических особенностей гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 в периоды его высокой активности, следует отметить изменение возрастной структуры погибших пациентов в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг.

По данным ВОЗ, в 18 странах европейского региона, участвующих в Программе МОМО, превышение пороговых значений по числу смертельных исходов в сезоне 2015–2016 гг. зафиксировано в возрастной категории 15–64 лет [7]. По данным ЦЭЭГ, в России в 2009–2010 гг. средний возраст умерших составил 37,7 года, в 2010–2011 гг. – 44,5 года, в 2012–2013 гг. – 44,2 года. В период подъема заболеваемости в 2016 г. этот показатель увеличился до 55 лет (см. таблицу).

По результатам изучения антигенных свойств эпидемических штаммов вирусов гриппа, выделенных в декабре 2015 – марте 2016 гг., и их соответствия с вакцинными штаммами, значительных различий не выявлено: 95 % штаммов A(H1N1)pdm09 были родственны эталону A/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09 (вакцинный). Штаммы вирусов A(H3N2) и B полностью не совпадали с вакцинны-

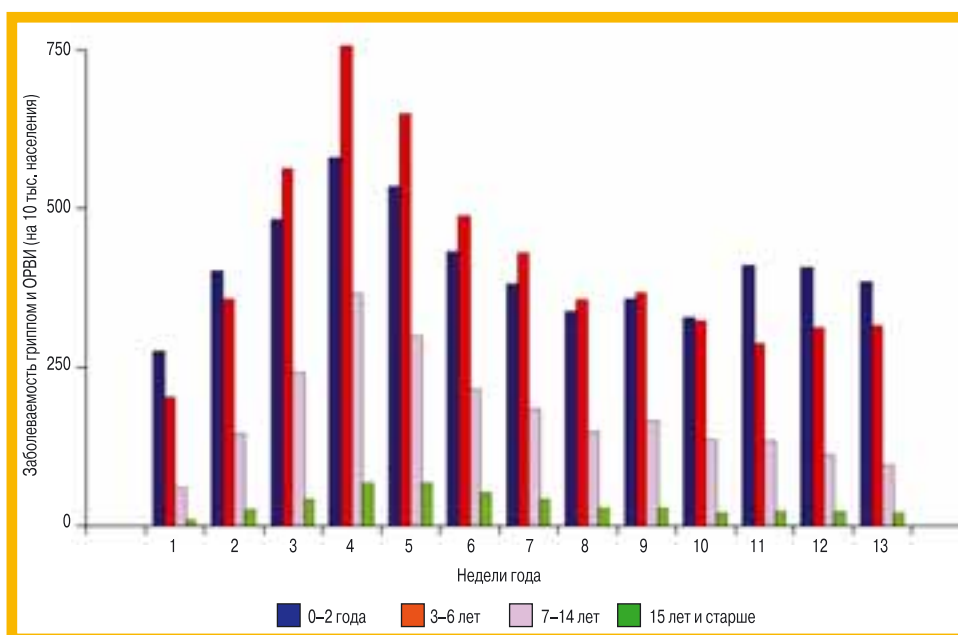


Рис. 4. Заболеваемость гриппом и ОРВИ в России (2016) по возрастным группам

Figure 4. Morbidity of flu and other acute respiratory viral infections at different ages in 2016 in Russia

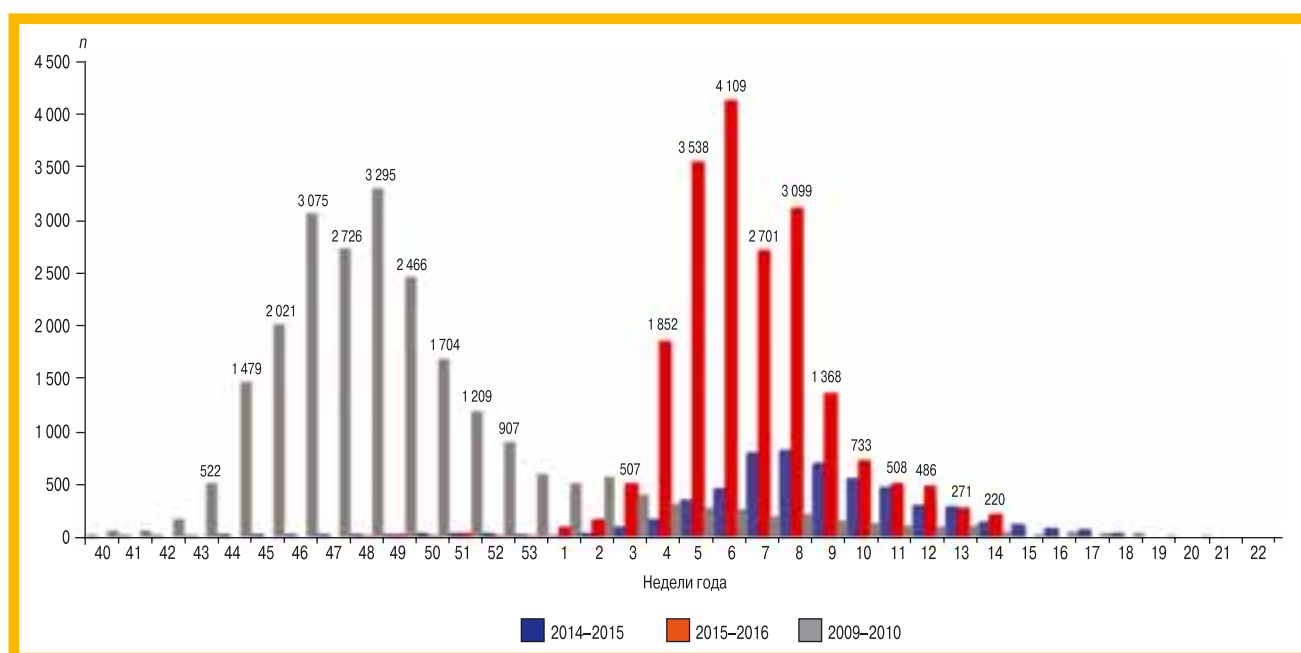


Рис. 5. Госпитализация с диагнозом грипп в России в эпидемических сезонах 2009–2010, 2014–2015 и 2015–2016 гг.; абс.
Figure 5. Hospitalization (absolute number) due to influenza in 2009–2010, 2014–2015 and 2015–2016 epidemic seasons in Russia

ми, но их доля была незначительной: штаммы вируса гриппа А(Н3N2) были типированы как А/Гонконг/5738/2014 (дрейф вакцинного) и взаимодействовали с сывороткой к этому вирусу до полного гомологичного титра; в то же время с сывороткой к А/Швейцария/9715293/2013 (вакцинный) штаммы реагировали до $1/4$ – $1/16$ гомологичного титра; штаммы вируса гриппа типа В были родственны В/Брис-

бен/60/2008 (не входил в состав вакцин) и реагировали с эталонной сывороткой до $1/2$ и $1/8$ гомологичного титра соответственно.

По результатам молекулярно-генетического анализа получена наиболее полная характеристика эпидемических штаммов вируса гриппа А(Н1N1)pdm09, проанализированы степень родства с другими вирусами и отличия от практически идентичных вариан-

Таблица
Эпидемиологические особенности случаев гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09 в периоды его высокой активности (по материалам, поступившим в ЦЭЭГ Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, Москва)

Table
Epidemiological features of A(H1N1)pdm influenza virus infection during its high activity (data of the Center of Influenza Ecology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia)

Показатель	Эпидемический сезон, годы			
	2009–2010	2010–2011	2012–2013	2015–2016
Максимальная активность вирусов гриппа в России, нед.	42–52-я	2–12-я	3–15-я	3–9-я
	4–8-я (грипп В)			
Долевое участие вирусов гриппа в сезоне, %	A(H1N1)pdm09 – 75,0	A(H1N1)pdm09 – 75,0	A(H1N1)pdm09 – 42,0	A(H1N1)pdm09 – 94,0
	В – 25,0	A(H3) – 5,0	A(H3) – 36,0	A(H3) – 5,0
		В – 20,0	В – 22,0	В – 1,0
Число летальных случаев (ПЦР + / все)*	75 / 81 (93 %)	79 / 91 (87 %)	35 / 56 (62,5 %)	65 / 87 (75 %)
Беременные	9	4	1	0
Средний возраст, годы	37,7 (2,8–72,0)	44,5 (7,0–77,0)	44,2 (0,4–79,0)	55,1 (29,0–86,0)**
Пол, %:				
женщины	56,0	46,0	39,0	36,0
мужчины	44,0	54,0	61,0	64,0
Количество дней болезни до:				
госпитализации	–	8,3 (1–22)	4,8 (1–15)	–
летального исхода	8,1 (2–19)	9,3 (2–25)	8,6 (2–20)	9,9 (3–20)

Примечание: * – положительные на грипп из всех обследованных; ** – плюс 1 ребенок 4 лет.

тов того же вируса. Одним из возможных объяснений интенсивности эпидемического сезона 2015–2016 гг. и высокой частоты госпитализаций, в т. ч. с тяжелой острой респираторной инфекцией с летальными исходами, могут быть результаты генетического анализа гемагглютинина (HA) (совпадают с данными зарубежных коллег) эпидемических штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09, выделенных в Москве и Санкт-Петербурге в декабре 2015 – январе 2016 гг., которые показали, что в популяции этого вируса появились 2 новых субклада в кладе 6В (6В1 и 6В2) [8]. В большинстве стран долевое участие штаммов субклада 6В1 достаточно быстро нарастало с октября 2015 г. и стало доминирующим в декабре 2015 – январе 2016 гг. Для этого субклада отмечены характерные замены в антигенном сайте HA Sa, расположенном на глобуле белка, рядом с рецептор-связывающим сайтом (S84N, S162N, K163Q и I216N). С заменой S162N связано возникновение нового потенциального сайта гликозилирования, который позволяет вирусу «ускользнуть» от специфических антител после вакцинации или ранее перенесенной инфекции [9, 10] (рис. 6). Также выявлена мутация в гене *NSI*, одном из внутренних белков вируса гриппа, который отвечает за противодействие антивирусному эффекту интерферона и других интерлейкинов, индуцирует апоптоз.

Клинически доказано, что при ранней противовирусной терапии (ПВТ) с помощью эффективных препаратов снижается риск развития осложнений,

сокращается период лихорадки и основных симптомов болезни [11, 12]. При позднем назначении ПВТ клинический эффект менее выражен, но обосновано у пациентов с тяжелыми формами или осложненным течением гриппа [13]. При изучении свойств штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09, выделенных у таких больных и из аутопсийного материала погибших от гриппа, в Институте вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России (Москва), начиная с 2009 г., выявляются жизнеспособные штаммы. В связи с этим изучается чувствительность штаммов вирусов гриппа к противовирусным препаратам. По данным ВОЗ, в сезон 2015–2016 гг. (по состоянию на 04.04.16) в странах Европейского региона исследовано 2 292 штамма, в США – 2 233. Доля резистентных штаммов к препаратам с антинейраминидазной активностью не превысила 1 %, а к производным адамантана все изученные циркулирующие штаммы оказались нечувствительны.

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что вирус гриппа A(H1N1)pdm09 циркулирует с 2009 г., его доминирующую роль в этиологии 4 из 7 последних сезонов, отсутствие значительных изменений в антигенных свойствах, а также его содержание в составе грип-

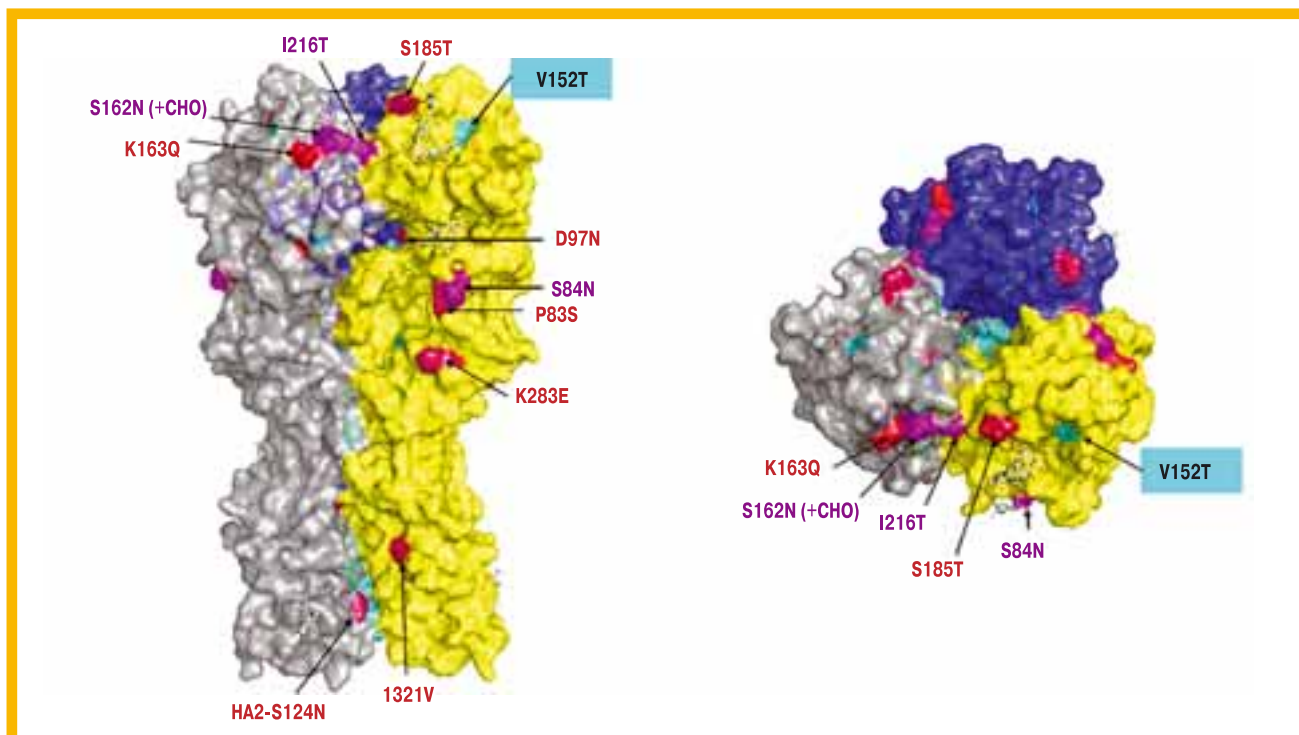


Рис. 6. Аминокислотные замены в HA вируса гриппа A(H1N1)pdm09 2015–2016 гг. в генетических подгруппах 6В1 и 6В2 (в сравнении с эталонным вирусом A/Калифорния/7/2009: определяющие генетическую группу 6В выделены красным (S203T, A256T, E47K, E127K в GA2 не видно на этой структуре), подгруппу 6В1 – сиреневым, подгруппу 6В2 – голубым цветом (V173I, E164G, D174E в GA2 не видны на этой структуре)); у ряда вирусов в подгруппе 6В2 могут быть дополнительные замены (R113K, D127E, R47Q в GA2) Figure 6. Amino acid substitution in 6B1 and 6B2 genetic subgroups of 2015 – 2016 A(H1N1)pdm09 influenza virus hemagglutinin (compared to the etalon A/California/7/2009 virus); B6 determinants are red (S203T, A256T, E47K, and E127K in GA2 are not seen); 6B1 determinants are violet; 6B2 determinants are blue (V173I, E164G, and D174E in GA2 are not seen). Some viruses could have additional substitutions (R113K, D127E, R47Q in GA2)

позных вакцин, более тяжелые формы гриппозной инфекции и высокую летальность среди взрослого работающего населения продолжают связывать именно с этим вирусом. Учитывая его происхождение от 2 вирусов гриппа свиней, нельзя исключить и его участие при формировании новых антигенных вариантов, возможно, с пандемическим потенциалом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Жданов В.М., Львов Д.К., Забережный А.Д. Место вирусов в биосфере. В кн.: Львов Д.К., ред. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»»; 2013: 46–66.
2. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В. и др. Особенности эпидемического сезона 2014 / 2015 гг. по гриппу в разных регионах России. *Инфекционные болезни*. 2015; 4: 59–67.
3. Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Ортомиксовирусы. Место вирусов в биосфере. В кн.: Львов Д.К., ред. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»»; 2013: 307–314.
4. <http://Pan American Health Organization>
5. Карпова Л.С., Соминина А.А., Бурцева Е.И. и др. Сравнение эпидемий гриппа в России, вызванных пандемическим вирусом гриппа А (H1N1) pdm09 в период с 2009 по 2013 г. *Вопросы вирусологии*. 2015; 60 (3): 19–25.
6. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В. и др. Особенности эпидемического сезона 2014 / 2015 гг. по гриппу в разных регионах России. *Инфекционные болезни*. 2015; 4: 59–67.
7. http://EuroMOMO.eu/bulletin_pdf/2016/2016_26_bulletin.pdf
8. Komissarov A., Fadeev A., Petrov S. et al. Rapid spread of influenza A(H1N1)pdm09 viruses with a new set of specific mutations in the internal genes in the beginning of 2015/2016 epidemic season in Moscow and Saint-Petersburg (Russian Federation). "Influenza & Other Respiratory Viruses" (<http://dx.doi.org/10.1111/irv.12389>). Accepted manuscript on-line, 19 March 2016, 04:50 AM.
9. Raymond F.L., Caton A.J., Cox N.J. et al. The antigenicity and evolution of influenza H1 Hemagglutinin from 1950 – 1957 and 1977 – 1983: two pathways from one gene. *Virology*. 1986; 148: 257–287.
10. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2016 – 2017. Worldwide Influenza Centre the Francis Crick Institute Mill Hill Laboratory London. 22nd – 24th February 2016.
11. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 1: CD008965.
12. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Прошина Е.С. и др. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А(H1N1)pdm09. *Вопросы вирусологии*. 2012; прил. 1: 189–198.

13. Lee N., Chan P.K., Hui D.S. et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J. Infect. Dis.* 2009; 200: 492–500.

Поступила 31.08.16

УДК [616.98:578.832.1]-036.22(470)«2016»

References

1. Zhdanov V.M., L'vov D.K., Zaberezhnyy A.D. A role of viruses in biosphere. In: L'vov D.K., ed. *Viruses and Viral Infection of Humans and Animals*. Moscow: ООО «Izdatel'stvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"»; 2013: 46–66 (in Russian).
2. L'vov D.K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V. et al. Characterization of influenza epidemic season 2014/2015 in different regions of Russia. *Infektsionnye bolezni*. 2015; 4: 59–67 (in Russian).
3. Kaverin N.V., L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu. Orthomyxoviruses. A role of viruses in biosphere. In: L'vov D.K., ed. *Viruses and Viral Infection of Humans and Animals*. Moscow: ООО «Izdatel'stvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"»; 2013: 307–314 (in Russian).
4. <http://Pan American Health Organization>
5. Karpova L.S., Sominina A.A., Burtseva E.I. et al. A comparison between influenza epidemics caused by pandemic influenza A (H1N1) virus in 2009 – 2013 in Russia. *Voprosy virusologii*. 2015; 60 (3): 19–25 (in Russian).
6. L'vov D.K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., et al. Characterization of influenza epidemic season 2014 / 2015 in different regions of Russia. *Infektsionnye bolezni*. 2015; 4: 59–67 (in Russian).
7. http://EuroMOMO.eu/bulletin_pdf/2016/2016_26_bulletin.pdf
8. Komissarov A., Fadeev A., Petrov S. et al. Rapid spread of influenza A(H1N1)pdm09 viruses with a new set of specific mutations in the internal genes in the beginning of 2015/2016 epidemic season in Moscow and Saint-Petersburg (Russian Federation). "Influenza & Other Respiratory Viruses" (<http://dx.doi.org/10.1111/irv.12389>). Accepted manuscript on-line, 19 March 2016, 04:50 AM.
9. Raymond F.L., Caton A.J., Cox N.J. et al. The antigenicity and evolution of influenza H1 Hemagglutinin from 1950 – 1957 and 1977 – 1983: two pathways from one gene. *Virology*. 1986; 148: 257–287.
10. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2016 – 2017. Worldwide Influenza Centre the Francis Crick Institute Mill Hill Laboratory London. 22nd – 24th February 2016.
11. Jefferson T., Jones M.A., Doshi P. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 1: CD008965.
12. Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu., Proshina E.S., et al. Clinical and pathogenic features and improvement in antiviral treatment of pandemic A(H1N1)pdm09 influenza virus. *Voprosy virusologii*. 2012; Suppl. 1: 189–198 (in Russian).
13. Lee N., Chan P.K., Hui D.S. et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J. Infect. Dis.* 2009; 200: 492–500.

Received August 31, 2016

UDC [616.98:578.832.1]-036.22(470)«2016»

Информация об авторах

Бурцева Елена Ивановна – д. м. н., заведующая лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru

Федякина Ирина Тимофеевна – к. б. н., руководитель лаборатории экологии вирусов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Кириллова Елена Сергеевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Трушак Светлана Викторовна – к. б. н., научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Феодоритова Елена Леонидовна – старший научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Беляев Алексей Львович – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Краснослободцев Кирилл Геннадьевич – научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: kkg_87@mail.ru

Мукашева Евгения Андреевна – научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Гарина Екатерина Олеговна – научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Оскерко Татьяна Александровна – старший научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Аристова Валерия Анатольевна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории экологии вирусов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Львов Дмитрий Константинович – д. м. н., академик РАН, профессор, заведующий отделом экологии вирусов с научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-28-74; e-mail: lvov@virology.ru

Author information

Burtseva Elena Ivanovna, MD, Head of Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru

Fedyakina Irina Timofeevna, PhD in Biology, Head of Laboratory of Virus Ecology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Kirillova Elena Sergeevna, PhD, Chief Scientist at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Trushakova Svetlana Viktorovna, PhD in Biology, Researcher at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Feodoritova Elena Leonidovna, Senior Researcher at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Belyaev Aleksey L'vovich, PhD, Chief Scientist at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Krasnoslobodtsev Kirill Gennad'evich, Researcher at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Mukashева Evgeniya Andreevna, Researcher at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Garina Ekaterina Olegovna, Researcher at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Oskerko Tat'yana Aleksandrovna, Senior Researcher at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Aristova Valeriya Anatol'evna, PhD in Biology, Senior Researcher at Laboratory of Virus Ecology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

L'vov Dmitriy Konstantinovich, MD, Academician of Russian Science Academy; Professor, Head of Division of Virus Ecology and Academic and Practical Center for Influenza Ecology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-28-74; e-mail: lvov@virology.ru

Грипп-2016: клинико-эпидемиологические особенности и современные возможности эффективной терапии (по данным ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»)

Л.В.Колобухина¹, Е.И.Бурцева¹, И.С.Кружкова¹, Л.Н.Меркулова¹, Р.В.Вартанян¹, Л.Б.Кистенева¹,
Е.С.Кириллова¹, С.В.Трушак¹, А.Г.Росаткевич¹, К.Г.Краснослободцев¹, Е.А.Мукашева¹, П.В.Бойцов²,
Е.И.Келли², О.Е.Амброси², Т.В.Арсенева², М.В.Базарова², А.В.Девяткин², О.А.Суточкина³

1 – Институт вирусологии имени Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России: 123098, Москва, ул. Гамалеи 16;

2 – ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»: 125367, Москва, Волоколамское ш., 63;

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

Резюме

Актуальность. В период подъема заболеваемости в сезоне 2015–2016 гг. в рамках эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа в Российской Федерации Центром экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России (Москва) на базе ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ») осуществлялся госпитальный мониторинг в условиях специализированного стационара, целью которого являлось определение количественного и качественного распределения штаммов вирусов гриппа А и В среди госпитализированных пациентов, в т. ч. с тяжелой формой заболевания, а также анализ частоты осложнений и эффективности противовирусной терапии. **Материалы и методы.** В период подъема заболеваемости гриппом в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» госпитализированы пациенты с клиническим диагнозом острая респираторная вирусная инфекция. Детекция вирусов гриппа проводилась методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Вирусы гриппа были изолированы из назальных смывов и секционного материала на перевиваемой клеточной линии почки собаки (MDCK). Лабораторная диагностика включала клинический и биохимический анализ крови, анализ газового состава крови, анализ мочи, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. **Результаты.** В январе–феврале 2016 г. доля больных, госпитализированных в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» с лабораторно подтвержденным гриппом А(Н1N1)pdm09, составила 91,3 %, А(Н3N2) – 5,7 %, В – 1,2 %. Обследованы пациенты ($n = 1\,491$) – взрослые ($n = 375$), дети ($n = 546$) и беременные ($n = 570$) на разных сроках. Доля положительных на грипп проб в целом составила 35,2 %. Среди взрослых положительными на грипп были 30,1 % проб, среди детей – 33,7 %, среди беременных – 39,8 %. В возрастной структуре преобладали (76,1 %) пациенты в возрасте от 15 до 50 лет. В детской популяции наиболее вовлеченными в эпидемию оказались дети в возрасте 3–6 лет. Преобладали среднетяжелые формы гриппа с высокой частотой госпитализаций, сравнимой с сезоном 2009–2010 гг. Доля пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, увеличилась в сравнении с эпидемическим сезоном 2014–2015 гг. Двустороннее поражение легких зарегистрировано у 48,4 % больных. Высокий уровень летальности (46,4 %) в отделении реанимации и интенсивной терапии связан с запоздалым началом противовирусной терапии и поздней госпитализацией. **Заключение.** Высокая заболеваемость, увеличение числа осложнений и неблагоприятных исходов определена доминированием вируса гриппа А(Н1N1)pdm09. Факторами, увеличивающими риск развития осложнений и летальных исходов, являются позднее обращение за медицинской помощью, отсутствие своевременной противовирусной терапии, сопутствующие заболевания.

Ключевые слова: эпидемический сезон 2015–2016 гг., грипп А(Н1N1)pdm09, клиническая картина, этиотропное лечение, Ингавирин.
DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-444-452

2016 Influenza epidemics: clinical and epidemiological features and current abilities for effective treatment (according to data from the Clinical Infectious Diseases Hospital No. 1, Moscow)

L.V.Kolobukhina¹, E.I.Burtseva¹, I.S.Kruzhkova¹, L.N.Merkulova¹, R.V.Vartanyan¹, L.B.Kisteneva¹, E.S.Kirillova¹,
S.V.Trushakova¹, A.G.Rosatkevich¹, K.G.Krasnoslobodtsev¹, E.A.Mukasheva¹, P.V.Boytssov², E.I.Kelli², O.E.Ambrosi²,
T.V.Arseneva², M.V.Bazarova², A.V.Devyatkin², O.A.Sutochnikova³

1 – D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia: 16, Gamalei str., Moscow, 123098, Russia;

2 – State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department: 63, Volokolamskoe av., Moscow, 125367, Russia;

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

Summary

The aim of this study was to monitor in-hospital influenza virus infection during 2015 – 2016 epidemic flu season. **Methods.** Influenza virus was searched in patients hospitalized to a clinical infectious diseases hospital with acute respiratory viral infection during 2015 – 2016 influenza seasonal growth period using real-time RT-PCR method. Influenza virus was isolated from nasal swabs and autopsy material using canine kidney cell line.

Other laboratory methods used included complete blood count, blood chemistry, blood gas analysis, urinalysis, and chest X-ray examination. *Results.* We examined 1,491 patients (375 adults, 546 children, 570 pregnant women with early gestational age). The proportion of hospitalized patients with confirmed A(H1N1)pdm09 influenza in January – February, 2016, was 91.3%. A(H3N2) influenza virus was diagnosed in 5.7%, influenza B virus was isolated in 1.2% of patients. Totally, influenza virus was detected in 35.2% of samples, of which 30.1% of samples were obtained from adults, 33.7% of samples were obtained from children, and 39.8% of samples were obtained from pregnant women. The prevalent patient's age was 15 to 50 years (76.1%) in adults and 3 to 6 years in children. Moderate course of influenza with a high rate of hospital admission was seen more often and was similar to that of 2009 – 2010 epidemic season. Proportion of patients with flu complicated by pneumonia was higher than that in 2014 – 2015 epidemic season. Bilateral lung injury was diagnosed in 48.4% of patients. High mortality in ICU (46.4%) was due to delayed start of antiviral treatment and late admission to a hospital. *Conclusion.* In 2015 – 2016 epidemic flu season, higher morbidity, complications and poor outcomes were related to predominant infection of A(H1N1)pdm09 influenza virus. Risk factors of complications and death were delayed care seeking, lack of modern antiviral medications and comorbidity.

Key words: 2015 – 2016 epidemic flu season, A(H1N1)pdm09 influenza virus, clinical signs, etiotropic therapy, Ingavirin.

Особенности каждого эпидемического сезона определяются активностью того или иного штамма вируса гриппа. Появившись в 2009 г., пандемический вирус A(H1N1)pdm09 все последующие сезоны циркулировал в человеческой популяции одновременно с сезонными штаммами с разной долей активности [1, 2]. По данным Европейского отделения Всемирной организации здравоохранения, Центра экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России (Москва) и ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, в сезоне 2015–2016 гг. подъем заболеваемости начался в середине декабря 2015 г., быстро нарастал и был обусловлен вирусом A(H1N1)pdm09 [3–5]. Максимальное

число госпитализированных пациентов зарегистрировано в середине января 2016 г.

В рамках эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа в Российской Федерации, осуществляемого ЦЭЭГ (руководитель – академик РАН Д.К.Львов) Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России ежегодно проводится госпитальный мониторинг на базе ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ»), целью которого является определение количественного и качественного распределения штаммов вирусов гриппа А и В среди госпитализированных пациентов, в т. ч. с тяжелой формой заболевания, а также анализ



Центр экологии и эпидемиологии гриппа, Национальный центр по гриппу, сотрудничающий с ВОЗ, Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России

Руководитель – академик РАН Д.К.Львов

- **Сбор информации от опорных баз и анализ:**
 - заболеваемости гриппом/ОРВИ;
 - данных лабораторных исследований и др.;
 - этиологической структуры гриппа/ОРВИ в динамике на территориях;
 - изменчивости возбудителей гриппа на территориях.
- **Пополнение коллекции вирусов гриппа.**
- **Изучение экологических связей вирусов гриппа человека и животных.**
- **Разработка научных основ стратегии и тактики профилактики гриппозной инфекции, методических материалов и рекомендаций по вопросам эпидемиологии и профилактики гриппа.**
- **Представление обобщенных материалов учреждениям системы здравоохранения, международным организациям, включая ВОЗ и ее центры.**

Рис. 1. Цели и задачи ЦЭЭГ Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России
Figure 1. Aims and tasks of D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia

частоты осложнений и эффективности противовирусной терапии [6, 7] (рис. 1).

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, госпитализированные в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» в период подъема заболеваемости гриппом с декабря 2015 г. по март 2016 г.

Лабораторная диагностика включала детекцию вирусов гриппа методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ ПЦР) в режиме реального времени с использованием универсальных праймеров и зондов, специфических для гена М-белка вируса гриппа А, гена NP и гена H1 вируса гриппа A(H1N1)v (*Applied Biosystem*, США, № PN 444124OC) и (Ампли-Сенс *Influenzavirus* A(H1)-swine-FL, ИнтерЛабСервис, Россия). Изоляция вирусов гриппа проводилась из назальных смывов и секционного материала на перевиваемой клеточной линии почки собаки (MDCK) с добавлением ТРСК-трипсина (2 мкг / мл) и аллантоисной жидкости 9–11-дневных развивающихся куриных эмбрионов по общепринятым методикам [8].

Результаты и обсуждение

В январе–феврале 2016 г. доля пациентов, госпитализированных в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» с лабораторно подтвержденным гриппом A(H1N1)pdm09, составила 93,1 %, A(H3N2) – 5,7 %, В – 1,2 %. В марте 2016 г. заболеваемость снизилась, изменилось долевое участие детектируемых вирусов гриппа: грипп В регистрировался у 71,4 % детей и 22,2 % взрослых; A(H1N1)pdm09 – у 28,6 % детей и 77,8 % взрослых;

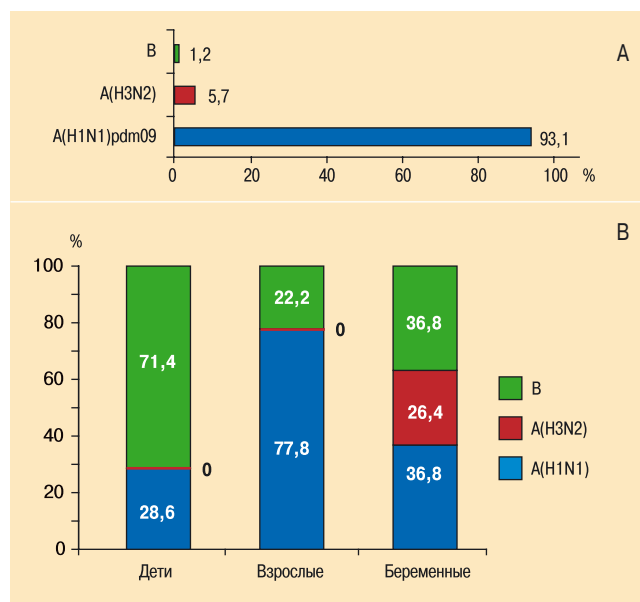


Рис. 2: А – доля эпидемических штаммов вирусов гриппа, изолированных у пациентов ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» в январе–феврале 2016 г.; В – долевое участие штаммов вирусов гриппа в этиологии заболевания в марте 2016 г.

Figure 2. A, proportion of epidemic strains if influenza virus isolated from inpatients in January to February, 2016; B, proportion of influenza virus strains isolated in March, 2016

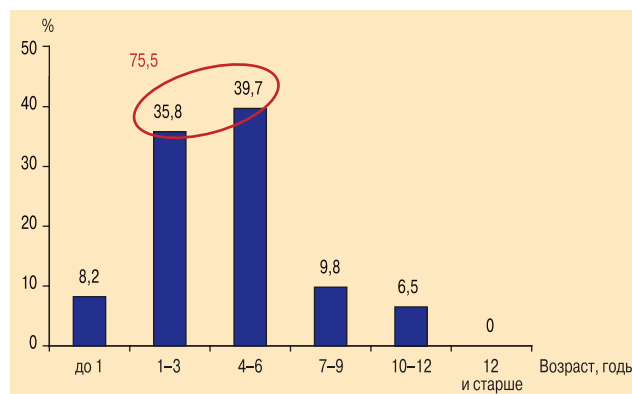


Рис. 3. Возрастная структура детей с лабораторно подтвержденным гриппом, госпитализированных в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг.

Figure 3. Age of hospitalized children with confirmed flu during 2015 – 2016 epidemics

у беременных доля A(H1N1)pdm09 составила 36,8 %, A(H3N2) – 26,4 %, В – 36,8 % (рис. 2).

В ходе госпитального мониторинга в январе – марте 2016 г. обследованы пациенты ($n = 1\,491$): взрослые ($n = 375$), дети ($n = 546$) и беременные ($n = 570$) на разных сроках (52,6 % – II и III триместры). Доля положительных на грипп проб в целом составила 35,2 %. У взрослых положительными на грипп были 30,1 % проб, у детей – 33,7 %, у беременных – 39,8 %; эта тенденция сохраняется с 2009 г.

В возрастной структуре преобладали (76,1 %) пациенты в возрасте 15–50 лет, в отличие от предыдущих сезонов значительно увеличилось число заболевших лиц старше 50 лет; 75,5 % детей с подтвержденным гриппом были 3–6 лет, что явилось отличительной особенностью по сравнению с предыдущими эпидемическими сезонами. В клинику не поступил ни один ребенок старше 12 лет с подтвержденным гриппом, что, вероятно, связано со своевременной вакцинацией (рис. 3).

Среди клинических особенностей гриппа средней тяжести течения в эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. следует отметить увеличение числа пациентов с субфебрильной температурой и менее выраженной интоксикацией; кашель и трахеит являлись наиболее частыми симптомами (см. таблицу).

Пневмония – серьезное осложнение гриппозной инфекции – может быть вызвана непосредственно вирусом или сочетанной вирусной и бактериальной инфекцией и в ряде случаев заканчивается гибелью больного [9]. Признаками прогрессирования заболевания являются: нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки > 3 дней, появление одышки в покое или при физической нагрузке, цианоз, кровянистая или окрашенная кровью мокрота, боли в груди при дыхании и кашле, артериальная гипотония, изменение психического статуса [10]. В сезоне 2015–2016 гг. в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» доля пациентов с гриппом, осложненным пневмонией, увеличилась в сравнении с эпидемическим сезоном 2014–2015 гг. и составила: у взрослых – 27,4 %, у детей – 7,6 %, у беременных – 4,4 %. Двустороннее поражение легких зарегистрировано у 48,4 % больных (рис. 4).

Таблица
Клинические особенности гриппа A(H1N1)pdm09, доминирующего в эпидемических сезонах 2009–2016 гг.
Table
Clinical features of A(H1N1)pdm09 influenza virus infection prevalent in 2009 – 2016 epidemic seasons

Симптом	Доля пациентов с симптомом, %			
	2009–2010 гг.	2010–2011 гг.	2012–2013 гг.	2015–2016 гг.
Острое начало	76,7	100,0	100,0	100,0
Озноб	93,2	96,5	98,3	81,6
Температура тела, °C:				
37,5–38,0	9,6	0	0	18,2
38,1–40,0	90,4	100,0	100,0	81,8
Головная боль	67,8	82,5	61,2	81,6
Головокружение	33,6	63,2	42,1	54,1
Слабость	98,6	100,0	81,0	100,0
Тошнота / рвота	15,1	40,4 / 19,3	10,7	27,6
Цианоз губ и слизистых	60,3	97,9	89,3	90,8
Кашель	95,2	96,5	85,3	90,8
Трахеит	56,8	77,2	82,6	63,2
Ринит	78,8	87,5	81,8	90,8
Диарея	4,8	5,0	0,8	27,6

Показаниями для экстренной госпитализации/перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) являются: тахипноэ > 30 в минуту, гипоксемия (сатурация артериальной крови кислородом (SpO₂) < 90 %), систолическое артериальное давление (АД) < 90 мм рт. ст., наличие очаговых изменений на рентгенограмме грудной клетки, другая органная недостаточность [11]. В ОРИТ ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» госпитализированы/переведены 28 больных в возрасте от 22 до 77 лет. Умерли 13 человек, в т. ч. 1 ребенок. Высокий показатель летальности (46,4 %) связан с запоздалым началом противовирусной терапии и поздней госпитализацией – все пациенты поступили в ОРИТ на 7–10-й день болезни. В возрастной структуре умерших преобладали лица старше 50 лет (65,4 %); в > 92,3 % случаев отмечены сопутствующие заболевания: 50 % – ожирение, 15,4 % – сахарный диабет в сочетании с ожирением, 11,5 % – алкоголизм, 11,5 % – сердечно-сосудистые заболевания, 7,7 % – болезни почек, 3,8 % – саркоидоз. Результаты аутопсий умерших больных гриппом A(H1N1)pdm09 свидетельствуют о том, что морфологической особенностью, как

и в предыдущие годы, являлось раннее образование диффузного гиалиново-мембранозного поражения стенок альвеол с явлениями фиброза, которое приводит к развитию альвеоларно-капиллярного блока, возникающего уже на 4–5-е сутки от начала заболевания [12].

Диагностический алгоритм гриппа включает клиническую составляющую и лабораторные исследования, которые должны быть выполнены и оценены в течение первых суток госпитализации, но противовирусную терапию необходимо назначать до получения лабораторного подтверждения гриппа (рис. 5)

Стартовая противовирусная терапия в ранние сроки болезни проводится с целью подавления репликации вируса гриппа. Уменьшение вирусной нагрузки является профилактикой осложнений и сни-

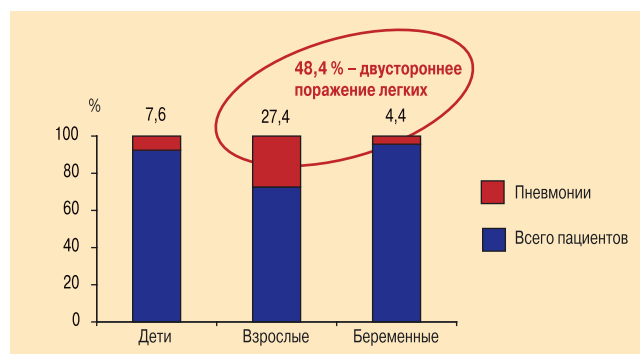


Рис. 4. Доля пациентов с гриппом, осложненным пневмонией
Figure 4. Proportion of patients with influenza complicated by pneumonia

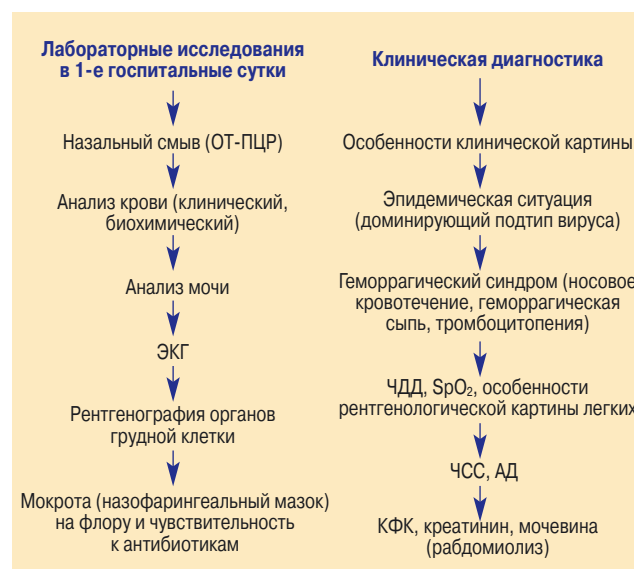


Рис. 5. Алгоритм диагностики гриппа
Примечание: здесь и на рис. 8: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; КФК – креатинфосфокиназа.
Figure 5. A algorithm to diagnose flu

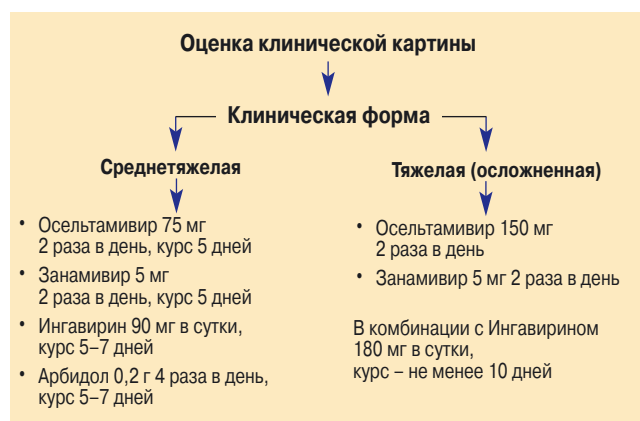


Рис. 6. Алгоритм противовирусной терапии гриппа
Figure 6. An algorithm for antiviral therapy of flu

жает риск развития неблагоприятного течения болезни [13, 14]. В соответствии с Методическими рекомендациями по диагностике и лечению гриппа, опубликованными на сайте Минздрава России 29.01.16, в алгоритм противовирусной терапии среднетяжелых и тяжелых форм гриппа входят противовирусные препараты с прямым механизмом действия [15]. Наиболее эффективными являются препараты из группы ингибиторов нейраминидазы. В схему лечения включен имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) (Ингавирин), лечебный эффект которого при гриппе сопоставим с эффективностью осельтамивира [16] (рис. 6).

При среднетяжелом течении гриппа препараты назначаются в средних терапевтических дозах, при тяжелых формах — удвоенные суточные дозы и комбинация препаратов с разным механизмом действия, влияющих на различные этапы вирусной репродукции.

Уникальный механизм действия Ингавирина, изученный в экспериментах российскими и зарубежными исследователями, обеспечивает высокую клиническую эффективность, широкий спектр противовирусной активности и безопасность. В зараженных клетках препарат активирует выработку противовирусных эффекторных белков PKR и MxA, подавляемых вирусами. Накопление последних в цитоплазме инфицированных клеток приводит к замедлению/остановке вирусной репродукции вследствие блокирования трансляции вирусных белков активированной PKR и нарушения транспортировки рибонуклеопротеиновых комплексов вируса при взаимодействии с MxA [17, 18]. Протективное действие препарата, его влияние на репродукцию вирусов и морфогенез в условиях летальной гриппозной инфекции на стадиях острой пневмонии и на поздних стадиях патологического процесса изучено в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России в культуре клеток и на животной модели. Исследования показали, что при применении ИПК нормализуется клеточный состав внутренней выстилки бронхов, достоверно снижается доля поврежденных клеток, уменьшается степень поражения легочной ткани в очагах воспаления при гриппозной инфекции. При помощи электронно-микроскопического анализа

продемонстрирована способность препарата тормозить вирусный морфогенез как на ядерных стадиях, так и на этапе почкования вирионов потомства [19, 20].

Возникающие вирусно-бактериальные ассоциации способствуют длительной активности вирусной инфекции и затяжному течению гриппа [21, 22]. Опыт лечения осложненных форм гриппа свидетельствует о том, что применение комплексной терапии (противовирусной и антибактериальной) способствует более благоприятному течению болезни. Включение ИПК в комплексное лечение пациентов с осложненным течением гриппозной инфекции является обоснованным, т. к. в экспериментальных исследованиях на модели животных показано, что препарат усиливает антимикробное действие антибактериальных препаратов, повышает эффективность антибактериальной терапии и выживаемость до 80–90 % в условиях коли- и стафилококкового сепсиса [23].

Приводится клинический пример тяжелого течения гриппа с благоприятным исходом вследствие отсутствия ранней противовирусной терапии рекомендованными Минздравом России препаратами.

Клинический пример

Пациентка Н. 34 лет заболела 09.01.16. Заболевание началось с озноба, повышения температуры тела до 39 °С, беспокоил частый сухой кашель. По рекомендации врача поликлиники приняла Ибуклин, Супракс, Гербион — без эффекта. На 6-е сутки болезни (14.01.16) госпитализирована в ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ» с жалобами на кашель, одышку, слабость, повышение температуры тела до 39,9 °С, головокружение. Контакт с лихорадящими больными не установлен. От гриппа не привита. Состояние при поступлении тяжелое, в сознании, кожа бледная, одышка (ЧДД — 32 в минуту), АД — 114 / 78 мм рт. ст., ЧСС — 122 в минуту, SpO₂ — 86 %, при аускультации выслушивались влажные хрипы с обеих сторон. На рентгенограмме от 14.01.16 — двусторонняя инфильтрация легочной ткани (рис. 7).

В анализе крови: лейкопения ($2,4 \times 10^9 / л$), тромбоцитопения (129 %). Положительная ПЦР на A(H1N1)pdm09.

Диагноз при поступлении: грипп; 2-сторонняя очагово-сливная пневмония, острая дыхательная недостаточность II степени.

Назначена комбинированная противовирусная (Реленза + Ингавирин) и антибактериальная терапия, кислород через носовые канюли; пациентка переведена в ОРИТ ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ».



Рис. 7. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Н. 34 лет от 14.01.16
Figure 7. Chest X-ray of patient N., 34 years old. January 14, 2016

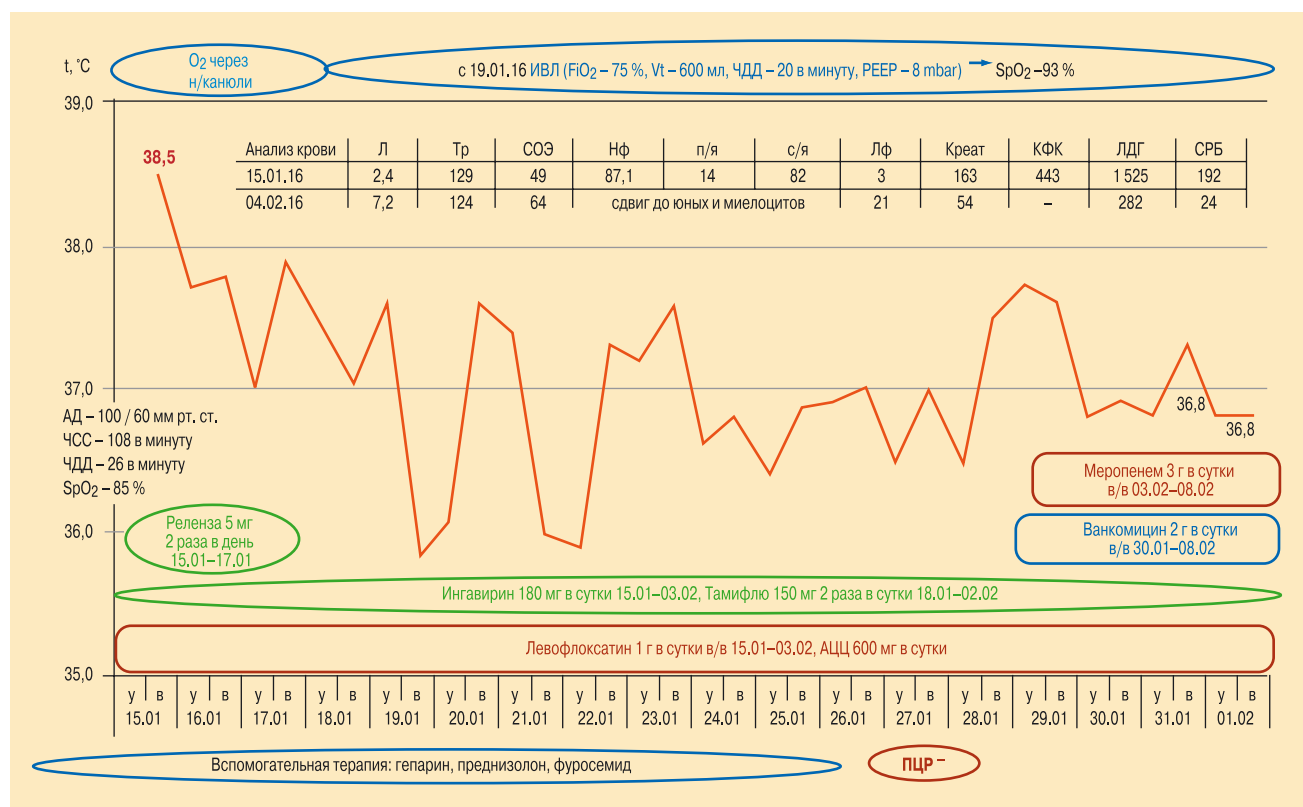


Рис. 8. Лечение пациентки Н. 34 лет в ОРИТ ГБУЗ г. Москвы «ИКБ № 1 ДЗМ»
Figure 8. Treatment of patient N., 34 years old, in an intensive care unit

На рентгенограмме от 17.01.16 зафиксирована отрицательная динамика: прозрачность легочных полей снижена за счет выраженного обогащения интерстициального рисунка, насыщенности мелкими и средними тенями. В медиальных зонах перибронхиальные и периваскулярные изменения. Корни легких расширены, уплотнены, структурность их размыта. Купола диафрагмы уплощены, синусы затенены. Сердце расширено в поперечнике, аорта уплотнена.

Алгоритм лечения в ОРИТ включал базисную противовирусную терапию, респираторную поддержку, антибактериальные препараты и вспомогательную терапию (рис. 8).

На фоне проводимой терапии состояние больной стабилизировалось. На рентгенограмме от 19.01.16 отмечена положительная динамика, ПЦР от 27.01.16 – отрицательная.

В удовлетворительном состоянии 08.03.16 г. пациентка выписана из стационара.

Заключение

- В эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. абсолютно доминировал вирус гриппа А(H1N1)pdm09 (на уровне 2009 г.), что определило высокую заболеваемость, увеличение числа осложнений и неблагоприятных исходов, особенно в старших возрастных группах.
- Основные факторы, увеличивающие риск развития осложнений и летальных исходов – позднее обращение за медицинской помощью, отсутствие своевременной (в течение 48 ч после появления первых симптомов гриппа) противовирусной терапии рекомендованными препаратами, сопутствующие заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование проведено в рамках проекта «Научные исследования по надзору за тяжелыми формами гриппа у госпитализи-

рованных больных» в одной из клиник Московского региона Российской Федерации в соответствии с протоколом GHSN (Глобальная сеть по госпитальному надзору за гриппом) при поддержке Главного центра исследований в области общественного здравоохранения (Испания), Фонда Франции, Санофи Пастер (подразделение вакцин Группы Санофи-Авентис, Париж, Франция).

The authors declare no conflict of interest.

The study was performed according to the GHSN protocol (Global Influenza Hospital Surveillance Network) within the framework of the “Research and Surveillance of Severe Flu in Hospitalized Patients of Moscow Region” project supported by Global Research Center for Public Healthcare, Spain; Sanofi Pasteur (the vaccines division of Sanofi Aventis), Paris, France.

Литература

- Карпова Л.С., Соминина А.А., Бурцева Е.И. и др. Сравнение эпидемий гриппа в России, вызванных пандемическим вирусом гриппа А (H1N1) pdm09 в период с 2009 по 2013 г. *Вопросы вирусологии*. 2015; 60 (3): 19–25.
- Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В. и др. Особенности эпидемического сезона 2014 / 2015 гг. по гриппу в разных регионах России. *Инфекционные болезни*. 2015; 4: 59–67.
- <http://www.who.int/flu>
- www.influenza.spb.ru/system/epidemiological_situation
- Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В. и др. Вирусологические, эпидемиологические, клинические, молекулярно-генетические особенности эпидемии гриппа 2015–2016 гг.: доминирование вируса А (H1N1) pdm09 в России и странах Северного полушария. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61 (4): 159–166.
- Роспотребнадзор. Приказ от 31.03.05 № 373 «О совершенствовании системы эпидемиологического надзора и контроля гриппа и ОРВИ».

7. Роспотребнадзор. Приказ № 88 от 17.03.08 «О мерах по совершенствованию мониторинга за возбудителями инфекционных и паразитарных заболеваний».
8. Соминина А.А., Бурцева Е.И., Лобова Т.Г. и др. Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: Методические рекомендации (утверждены ФС по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 18.04.06 № 0100/4430-06-34). М.; 2006.
9. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа A(H1N1)swl в рецептор-связывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинаина. *Вопросы вирусологии*. 2010; 55 (4): 4–9.
10. Российское Респираторное общество. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. 2013. 10. <http://www.pulmonology.ru>
11. Авдеев С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А / H1N1. *Пульмонология*: прил. 2010: 32–46.
12. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В. и др. Патологическая анатомия легких при гриппе А (H1N1), по данным аутопсий. *Пульмонология*. 2010; 1: 5–11.
13. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treating of acute influenza: a randomized controlled trial. Neuraminidase inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*. 2000; 355 (9218): 1845–1850.
14. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И. и др. Осельтамивир (Tamiflu®): возможность высокоэффективного лечения гриппа». *Русский медицинский журнал*. 2008; 16 (2): 69–73.
15. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. 2016. <https://www.rosminzdrav.ru>
16. Колобухина Л.В., Шелканов М.Ю., Прошина Е.С. и др. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А (H1N1) pdm09. *Вопросы вирусологии*. 2012: прил. 1: 189–198.
17. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и др. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (4): 196–205.
18. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В. и др. Стимуляция генов сигнальной трансдукции препаратами «Ридостин», «Циклоферон» и «Ингавирин». *Цитокины и воспаление*. 2015; 14 (2): 26–34.
19. Зарубаев В.В., Гаршинина А.В., Калинина Н.А. и др. Протективная активность препарата Ингавирин при экспериментальной летальной гриппозной инфекции белых мышей, вызванной пандемическим вирусом гриппа А (H1N1)v. *Антибиотики и химиотерапия*. 2010; 55 (5–6): 24–31.
20. Зарубаев В.В., Беляевская С.В., Сироткин А.К. и др. Влияние Ингавирина® на ультраструктуру и инфекционность вируса гриппа in vitro и in vivo. *Вопросы вирусологии*. 2011; 56 (5): 21–25.
21. Чучалин А.Г., Колобухина Л.В. Грипп А (H1N1)swl: клинические аспекты, диагностический алгоритм и стратегия лечения. Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально значимых инфекций. Материалы научной конференции 24 февраля 2011 г. 2011: 17–30.
22. Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты). *Пульмонология*: прил. 2010: 3–8.
23. <http://eapatis.com/ruSearch/ms.exeData/EAPO/eapo2014/WIPO/201490750.pdf>. (№ международной публикации: WO 2013/055258 A 2; PCT/RU2012/000821).

Поступила 31.08.16

УДК [616.98:578.832.1]-08(470)«2016»

References

1. Karpova L.S., Sominina A.A., Burtseva E.I. et al. A comparison between influenza epidemics caused by pandemic influenza A (H1N1) virus in 2009 – 2013 in Russia. *Voprosy virusologii*. 2015; 60 (3): 19–25 (in Russian).
2. L'vov D.K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V. et al. Characterization of influenza epidemic season 2014 / 2015 in different regions of Russia. *Infektsionnye bolezni*. 2015; 4: 59–67 (in Russian).
3. <http://www.who.int/flunet>
4. www.influenza.spb.ru/system/epidemiological_situation
5. L'vov D.K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V. et al. Virological, epidemiological, clinical and molecular features of 2015 – 2016 influenza epidemics: prevalence of A (H1N1) pdm09 virus in Russia and in countries of 5. the Northern Hemisphere. *Voprosy virusologii*. 2016; 61 (4): 159–166 (in Russian).
6. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. About improvement in epidemiological surveillance and control of influenza and other acute respiratory viral infections. The order No.373, Mar 31, 2005 (in Russian).
7. About improvement in monitoring of pathogens caused infectious and parasitic diseases. The order No.88, Mar 17, 2008 (in Russian).
8. Sominina A.A., Burtseva E.I., Lobova T.G. et al. Influenza virus culturing and identification in cell cultures and chicken embryos. Methodological guidelines (approved by 8. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Moscow; 2006 (in Russian).
9. L'vov D.K., Burtseva E.I., Prilipov A.G. et al. A potential relationship between fatal pneumonia and mutations in the receptor binding site of pandemic A(H1N1)swl influenza virus hemagglutinin HA1 subunit. *Voprosy virusologii*. 2010; 55 (4): 4–9 (in Russian).
10. Russian Respiratory Society. National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Severe Influenza. 2013. Available at: <http://www.pulmonology.ru> (in Russian).
11. Avdeev S.N. Pneumonia and acute respiratory distress-syndrome caused by A(H1N1) influenza virus. *Pul'monologiya*. 2010. Suppl.: 32–46 (in Russian).
12. Chuchalin A.G., Chernyaev A.L., Zayrat'yants O.V. et al. Lung pathology in A(H1N1) influenza: autopsy data. *Pul'monologiya*. 2010; 1: 5–11 (in Russian).
13. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treating of acute influenza: a randomized controlled trial. Neuraminidase inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*. 2000; 355 (9218): 1845–1850.
14. Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Burtseva E.I. et al. Oseltamivir (Tamiflu®): an opportunity of effective therapy of influenza. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 16 (2): 69–73 (in Russian).
15. Methodological Guidelines on Diagnosis and Treatment of Influenza. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru> (in Russian).
16. Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu., Proshina E.S. et al. Clinical and pathogenic features and improvement in antiviral treatment of pandemic A (H1N1) pdm09 influenza virus. *Voprosy virusologii*. 2012; Suppl. 1: 189–198 (in Russian).

17. Ashakher T., Krokhin A., Kuznetsova I. et al. Effects of Ingavirin® (imidazolyl-ethanamide pentandioic acid) on cell interferon production in viral infection. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2016; 21 (4): 196–205 (in Russian).
18. Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V. et al. Signal transduction gene stimulation by Ridostin, Cycloferon and Ingavirin drugs. *Tsitokiny i vospalenie*. 2015; 14 (2): 26–34 (in Russian).
19. Zarubaev V.V., Garshinina A.V., Kalinina N.A. et al. Protective activity of Ingavirin in experimental fatal pneumonia caused by pandemic A (H1N1)v influenza virus in white mice. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2010; 55 (5–6): 24–31 (in Russian).
20. Zarubaev V.V., Belyaevskaya S.V., Sirotkin A.K. et al. Effects of Ingavirin® on ultrastructure and infectivity of influenza virus in vitro and in vivo. *Voprosy virusologii*. 2011; 56 (5): 21–25 (in Russian).
21. Chuchalin A.G., Kolobukhina L.V. A (H1N1) swl influenza: clinical aspects, diagnostic algorithm and therapeutic strategy. Investigation of Virus Evolution Within the Framework on Biosafety and Social Significant Infections. Proceedings of the Scientific Conference. Feb 24; 2011. 2011: 17–30 (in Russian).
22. Chuchalin A.G. Influenza: lesions from the pandemic (clinical aspects). *Pul'monologiya*. 2010; Suppl.: 3–8 (in Russian).
23. <http://eapatis.com/ru/Search/ms.exe/Data/EAPO/eapo2014/WIPO/201490750.pdf>. (No.WO 2013/055258 A 2; PCT/RU2012/000821).

Received August 31, 2016

UDC [616.98:578.832.1]-08(470)•2016

Информация об авторах

Колобухина Людмила Васильевна – д. м. н., заведующая лабораторией респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (495) 490-14-15; e-mail: lkolobuchina@yandex.ru

Бурцева Елена Ивановна – д. м. н. зав. лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru

Кружкова Ирина Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Меркулова Лилия Николаевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Вартанян Раиса Викторовна – к. м. н. ведущий научный сотрудник лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Кистенева Лидия Борисовна – д. м. н., зав. лабораторией эпидемиологии, профилактики и диагностики вирусных гепатитов с клиническим отделением Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Кириллова Елена Сергеевна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Трушак Светлана Викторовна – к. б. н., научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Росаткевич Александра Георгиевна – младший научный сотрудник Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Краснослободцев Кирилл Геннадьевич – научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: kkg_87@mail.ru

Мукашева Евгения Андреевна – научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России; тел.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Бойцов Павел Владимирович – зав. отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; тел.: (499) 193-83-55; e-mail: ikb_1@mail.ru

Келли Елена Ивановна – зав. патолого-анатомическим отделением ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; тел.: (495) 490-14-16; e-mail: ikb_1@mail.ru

Амброси Ольга Евгеньевна – врач-рентгенолог ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; тел.: (499) 193-63-00; e-mail: ikb_1@mail.ru

Арсенева Татьяна Владимировна – зав. рентгенологическим отделением ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; тел.: (499) 193-63-00; e-mail: ikb_1@mail.ru

Базарова Марина Викторовна – к. м. н., зам. главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; тел.: (495) 490-14-14; e-mail: ikb_1@mail.ru

Девяткин Андрей Викторович – д. м. н., главный врач ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 490-14-14; e-mail: ikb_1@mail.ru

Суточникова Ольга Анатольевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: sut-olga@yandex.ru

Author information

Kolobukhina Lyudmila Vasil'evna, MD, Head of Laboratory of Respiratory Viral Infections and Drug Testing, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 490-14-15; e-mail: lkolobuchina@yandex.ru

Burtseva Elena Ivanovna, MD, Head of Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: elena-burtseva@yandex.ru

Kruzhkova Irina Sergeevna, Junior Researcher at Laboratory of Respiratory Viral Infections and Drug Testing, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Merkulova Liliya Nikolaevna, PhD, Chief Scientist at Laboratory of Respiratory Viral Infections and Drug Testing, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Vartanyan Raisa Viktorovna, PhD, Chief Scientist at Laboratory of Respiratory Viral Infections and Drug Testing, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Kisteneva Lidiya Borisovna, MD, Head of Laboratory of Epidemiology, Prevention and Diagnosis of Viral Hepatitis and Clinical Division, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Kirillova Elena Sergeevna, PhD, Chief Scientist at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Trushakova Svetlana Viktorovna, PhD in Biology, Researcher at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Rosatkevich Aleksandra Georgievna, Junior Researcher at D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 490-14-15; e-mail: info@virology.ru

Krasnoslobodtsev Kirill Gennad'evich, Researcher at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Mukasheva Evgeniya Andreevna, Researcher at Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I.Ivanovskiy Virology Institute, Honorary Academician N.F.Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 190-30-46; e-mail: info@virology.ru

Boytsov Pavel Vladimirovich, Head of Anesthesiology and Emergency Department, State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 193-83-55; e-mail: ikb_1@mail.ru

Kelli Elena Ivanovna, Head of Department of Pathology, State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 490-14-16; e-mail: ikb_1@mail.ru

Ambrosi Ol'ga Evgen'evna, radiologist at State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 193-63-00; e-mail: ikb_1@mail.ru

Arseneva Tat'yana Vladimirovna, Head of Radiology Department, State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 193-63-00; e-mail: ikb_1@mail.ru

Bazarova Marina Viktorovna, PhD, Deputy Chief Officer for Disease Control and Prevention at State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 490-14-14; e-mail: ikb_1@mail.ru

Devyatkin Andrey Viktorovich, MD, Hospital Chief Executive Officer at State Clinical Infectious Diseases Hospital No.1, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 490-14-14; e-mail: ikb_1@mail.ru

Sutochnikova Ol'ga Anatol'evna, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: sut-olga@yandex.ru

Дифференциальная диагностика паразитарных заболеваний легких по данным лучевых методов исследования

П.М.Котляров, Е.В.Егорова

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Резюме

Цель. Разработка дифференциально-диагностических признаков нетипично протекающего паразитарного поражения легких от объемных воспалительных процессов. **Материалы и методы.** Проанализированы данные лучевой диагностики больных ($n = 28$) с нетипичными проявлениями паразитарных заболеваний легкого, поступивших для дообследования с предположительными диагнозами пневмония, альвеолярный протеиноз, фиброзирующий альвеолит, абсцесс, туберкулезное поражение, рак или метастатическое поражение легкого. **Результаты.** Установлено, что ведущим признаком ряда паразитарных поражений легких по данным компьютерной (КТ), магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования является выявление жидкостного содержимого, перегородчатых структур (эхинококк, альвеококк, цистицеркоз); отсутствие изменений бронхов в зоне поражения, отсутствие или незначительное накопление контрастного вещества в зоне патологии при болюсном усилении (парагонимоз, шистосоматоз, токсоплазмоз, пневмоцистоз). **Заключение.** Динамический КТ-мониторинг — один из ведущих методов в распознавании и дифференциальной диагностике при нетипичных проявлениях паразитарных поражений легких.

Ключевые слова: паразитарные болезни легких, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-453-458

Differential diagnosis of radiological features of parasitic lung disease

P.M.Kotlyarov, E.V.Egorova

Federal Russian Academic Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia: 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russia

Summary

The aim of this study was to determine diagnostic radiological signs of atypical parasitic lung injury that could help differentiate it from tumors and inflammatory diseases. **Methods.** We analyzed radiological findings of 28 patients with atypical manifestations of parasitic lung diseases admitted with initial diagnosis of pneumonia, pulmonary alveolar proteinosis, idiopathic pulmonary fibrosis, lung abscess, pulmonary tuberculosis, carcinoma, or metastatic lung lesion. **Results.** Common imaging signs of some parasitic lung diseases were fluid-containing cysts and septal structures (echinococcosis, alveococcosis, cysticercosis), absence of bronchial injury, no or slight contrast enhancement of pathological changes on bolus contrast-enhanced CT (paragonimiasis, schistosomiasis, toxoplasmosis, pneumocystosis). **Conclusion.** CT-monitoring is one of the main differentiating methods in atypical manifestations of parasitic lung diseases.

Key words: parasitic lung disease, computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound investigation.

Паразитарные поражения легких, по данным разных авторов, составляют от 0,07 до 0,1 % заболеваний. Рост числа паразитарных заболеваний в России обусловлен увеличивающимся потоком туристов в эндемические районы юго-восточных регионов Азии, миграционными потоками в Россию из стран средней Азии, неконтролируемым увеличением числа домашних животных в городах. В большинстве работ, посвященных лучевой диагностике паразитарных поражений легких, обсуждаются случаи острого течения заболевания с развернутой клинико-лабораторной картиной, когда при помощи компьютерной томографии (КТ) регистрируются макроструктурные изменения в легких, характерные для той или иной инфекции. Динамический КТ-мониторинг позволяет контролировать успешность проводимого лечения [1–10]. Однако у части пациентов паразитарная инфекция протекает со стертой

клинической картиной и выявление изменений в легких при рентгенографии и КТ являются случайной находкой, что обуславливает дифференциально-диагностические трудности определения их нозологической принадлежности [11–14]. Кроме того, в доступной литературе работ об использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике и дифференциальной диагностике паразитарного поражения легких не найдено, что делает актуальной разработку дифференциально-диагностических признаков паразитарных заболеваний легких по данным комплексного использования лучевых методов исследования.

Целью исследования явилась разработка дифференциально-диагностических признаков нетипично протекающего паразитарного поражения легких от объемных воспалительных процессов.

Материалы и методы

Проанализированы данные лучевых методов исследования больных паразитарными заболеваниями легких ($n = 28$), поступившими для дообследования с предположительными диагнозами пневмония, альвеолярный протеиноз, фиброзирующий альвеолит, абсцесс, туберкулезное поражение, рак или метастатическое поражение. Необходимость уточняющей диагностики обусловлена стертой клинико-лабораторной картиной заболевания, случайным выявлением изменений в легких при рентгенографии или КТ, неэффективностью проводимого лечения. Выявлены следующие возбудители: эхинококк ($n = 5$), токсоплазмоз ($n = 4$), цистицеркоз ($n = 7$), парагонимоз ($n = 3$), альвеококк ($n = 3$), пневмоцистоз ($n = 3$), шистосоматоз ($n = 3$). Диагноз верифицирован по данным оперативного вмешательства ($n = 12$), динамического мониторинга, иммунологических, серологических тестов, лабораторных исследований ($n = 16$). В протокол обследования КТ включены сканирование области органов грудной клетки до и после болюсного введения рентгеноконтрастного вещества (100 мл). Для уточнения природы процесса у части пациентов КТ дополнялась МРТ 1,5 Т грудной клетки в T1- и T2-взвешенных изображениях (T1-ВИ и T2-ВИ соответственно), подавлением сигнала от жировой ткани (STIR, TSHIRT), T1-ВИ с введением 20–40 мл парамагнетика, УЗИ легких при наличии ультразвукового «окна».

Результаты и обсуждение

Гидатидозный эхинококк (ГЭ). Эхинококк легкого — кистозная стадия развития *Echinococcus granulosus*. Зародыши ГЭ попадают в легкие из желудка и тонкой кишки лимфогенным путем через грудной проток или гематогенно — через желудочно-пищеводные вены. У подавляющего большинства больных эхинококк легкого встречается в виде одно- или многокамерной кисты. Эхинококк иногда прорыва-

ется в плевру, перикард, брюшную полость. При перфорации бронхом пациент откашливает содержимое кисты с остатками оболочек, сколексов и крючьев.

При КТ ($n = 5$) в легком определялись округлой формы, однородной внутренней структуры с четкими контурами мягкотканые образования плотностью ≥ 54 ЕН. Характерное для ГЭ наличие капсулы, признаков ее обызвествления не наблюдалось. У 3 из 5 пациентов при МРТ в T2-ВИ гиперинтенсивный сигнал указывал на жидкостной характер внутреннего содержимого образования, выявлялись гипоинтенсивные перегородчатые структуры, гидатидозный «песок» (гипоинтенсивные линейные сигналы на фоне жидкостного содержимого). Данные УЗИ также указывали на жидкостное (анэхогенное) внутреннее содержимое образования, присутствие плотной взвеси (эхогенные сигналы), выявлена многослойная капсула (рис. 1). Таким образом, по данным МРТ, УЗИ выявлен жидкостной характер внутреннего содержимого, наличие перегородок, что позволило высказаться в пользу ГЭ. Как показали операционные находки, причиной высокой мягкотканой плотности ГЭ при КТ были инфицирование кисты, отслоение и распад на мелкие фрагменты внутренней мембраны, высокая концентрация продуктов жизнедеятельности паразита в жидкости, что симулировало мягкотканую природу процесса и делало необходимым проведение дифференциальной диагностики с опухолью. Данные МРТ, УЗИ играли решающую роль в установлении паразитарного характера изменений. У 2 из 5 больных, несмотря на комплекс выполненных методов лучевой диагностики, эхинококковое поражение до операции не распознано. По результатам КТ, МРТ, УЗИ выявлено мягкотканое очаговое образование неправильной формы с бугристыми контурами с реакцией подлежащей костальной плевры, без признаков кальцинации и жидкостного содержимого, незначительно накапливающего контрастное вещество при КТ с усилением, МРТ с парамагнетиком в T1-ВИ (рис. 2).

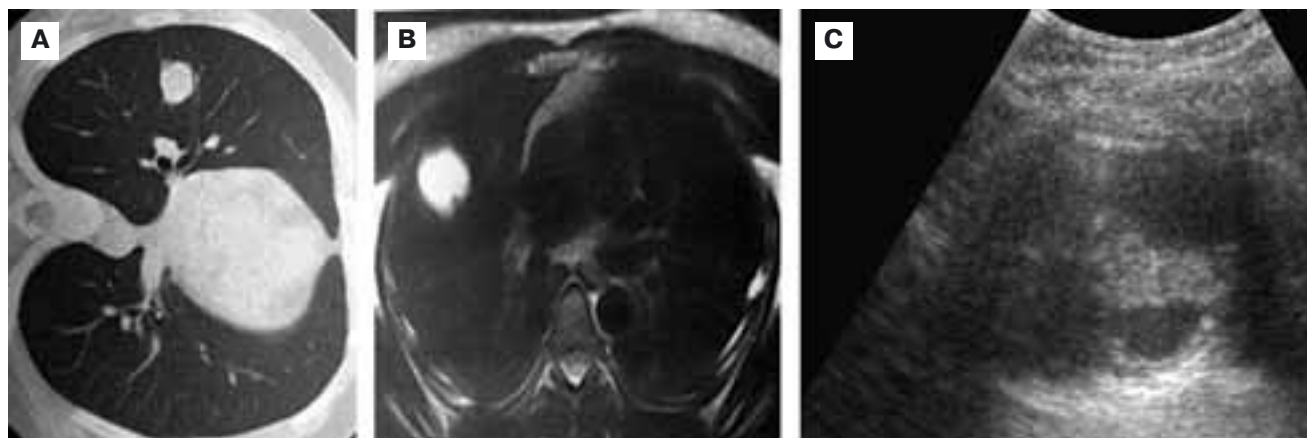


Рис. 1. Эхинококк правого легкого: А (КТ) — в правом легком определяется мягкотканое образование (39 ЕН) овальной формы; В (МРТ в T2-ВИ) — гиперинтенсивный сигнал указывает на жидкостной характер изменений, гипоинтенсивные перегородчатые структуры внутри кисты; С (УЗИ) — определяется многослойная капсула, наличие в кисте эхогенной взвеси
Figure 1. Echinococcosis of the right lung. A, CT image of an oval soft tissue lesion (39 HE); B, T2-Weighted MRI hypodense signal indicates fluid; hypointense septal structures into the cyst; C, ultrasonic image of multi-sliced capsule with echo-positive suspension

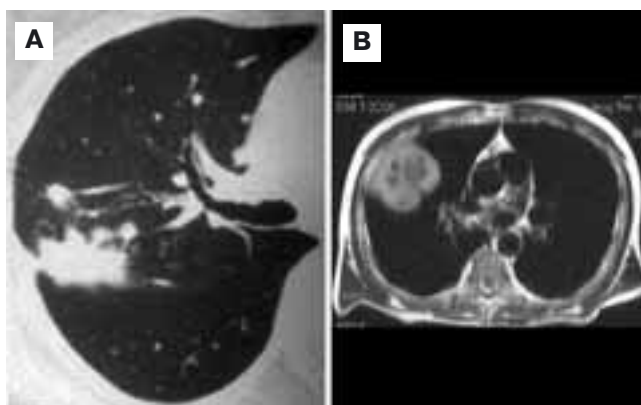


Рис. 2. Погибший эхинококк правого легкого: А (КТ) — мягкотканое многоузловое образование с реакцией подлежащей плевры; В (МРТ в Т2-ВИ) — гетерогенный сигнал от наружных и внутренних структур, данных за жидкостное содержимое не получено
Figure 2. Dead echinococcus in the right lung. A, CT image of soft-tissue multinodular lesion involved underlying pleura; B, T2-Weighted MRI heterogeneous signal from extrinsic and intrinsic structures; no fluid was found

Несмотря на отрицательные данные биопсии при выявлении злокачественности изменений, выполнена операция. По результатам исследования операционного материала выявлена фибрированная опорожнившаяся эхинококковая киста с перифокальным фиброзом окружающей ткани и плевральными наслоениями.

Альвеококкоз (АК). Промежуточным «хозяином» данного паразита являются мышевидные грызуны. Человек заражается при употреблении в пищу зараженных экскрементами ягод, грибов, овощей, зараженных онкосферами мяса, при выделке шкур. В личиночной стадии размножается по типу неукротимого деления, инфильтрируя окружающие ткани, поражаются практически все органы, чаще — печень и легкие. На разрезе паразит имеет ячеистое строение, в ячейках содержится желтоватая студенистая масса. Изолированное поражение легких в клинической практике встречается редко.

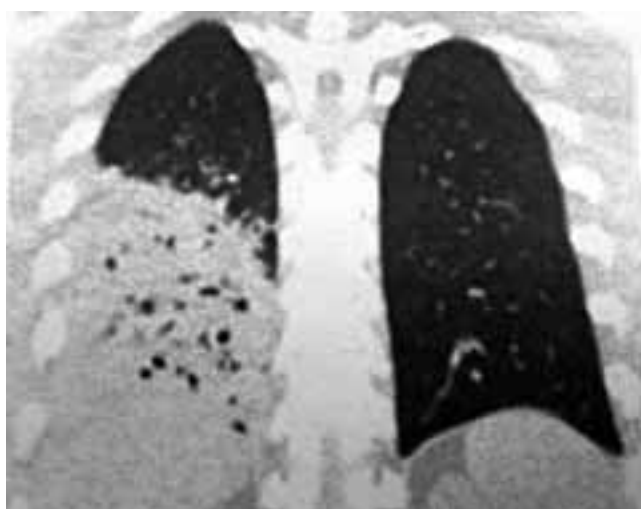


Рис. 3. Альвеококк правого легкого: А (рентгенограмма) — инфильтрация нижней доли легкого; В (КТ) — в нижней доле правого легкого определяется инфильтрация легочной ткани с наличием множественных жидкостных включений
Figure 3. Alveococcus in the right lung. CT scanning shows infiltration with multiple fluidic inclusions at the lower right lung

При КТ ($n = 3$) определялась опухолеподобная инфильтрация легочной ткани плотностью 25–41 ЕН с наличием гиподенсивных очаговых включений (рис. 3). Включения диаметром 5–10 мм носили неравномерно-диффузный характер. Бронхи в зоне поражения были ампутированы по причине образования инфильтрирующего роста. Данных за наличие патологических изменений в печени не получено. При болюсном усилении денсивность образования с хаотично-неравномерным накоплением контрастного вещества повышалась на 10–15 ЕН. Контрастное вещество в гиподенсивных участках не накапливалось, их плотность соответствовала жидкости. По данным МРТ в Т2-ВИ зарегистрирован гиперинтенсивный сигнал от выявленных при КТ гиподенсивных очагов, что указывало на их жидкостной характер. Наличие жидкостных очагов в инфильтрате, отсутствие или незначительное накопление контрастного вещества, медленная отрицательная динамика патологических изменений — основные дифференциально-диагностические признаки альвеококкоза легких от злокачественного воспалительного процесса.

Цистицеркоз. Поражение органов цистицерками (финнами) — личиночной формой свиного или бычьего цепня — встречается в районах, где занимаются скотоводством. В организм цистицерки попадают при употреблении в пищу недостаточно обработанного зараженного мяса. Онкосферы внедряются в стенку кишки и разносятся с током крови по организму. Излюбленной локализацией цистицерков являются легкие, подкожная клетчатка, мышцы.

При КТ в легких у больных ($n = 7$) определялись множественные очаговые образования диаметром 5–20 мм правильной округлой формы. В мягкотканом режиме часть очагов содержала кальцинаты. Остальные очаги имели плотность от –10 до +11 ЕН, что указывало на их жидкостной характер. У 1 из 4 пациентов поражение легких сочеталось с очаговым поражением подкожной клетчатки грудной клетки. По данным МРТ грудной клетки подтвержден жидкостной характер части очагов в легких (гиперинтенсивный в Т2-ВИ сигнал). Таким образом, к ранее описанной классической рентгенологической картине цистицеркоза легких (разнокалиберные очаги с признаками кальцинирования) [5] следует добавить, что они сочетаются с очагами жидкостного характера, что позволяет более уверенно дифференцировать цистицеркоз легких от метастатического поражения, туберкулезного процесса.

Парагонимоз. Это заболевание, возникающее при поражении легочной двуусткой *Paragonimus westermani*. Эндемические очаги болезни расположены на территории Японии, Китая, Кореи, Индии, в низовьях Амура, на Южном побережье Охотского моря. Источником инвазии паразита в организм человека являются моллюски, раки, крабы, от которых заражаются при недостаточной обработке пищи. В острой стадии заболевания диагностика парагонимоза проводится на основании клинических проявлений в виде энтерита, гепатита, развития плеврального

синдрома — кашель, боль в грудной клетке, озноб, лихорадка. При КТ в легком выявляются инфильтраты, жидкость в наддиафрагмальном пространстве.

У больных ($n = 3$) в анамнезе отсутствовали указания на клинические проявления легочного парагонимоза, что, вероятно, обусловлено иммунным статусом пациента и ограниченной «концентрацией» его проникновения в организм. У больных ($n = 2$) при КТ в нижних долях легких субплеврально выявлено 2–3 очага (15–23 мм) мягкотканой плотности, неправильной формы, с наличием тяжей в легочную ткань. По результатам исследования с болюсным усилением накопления контрастного вещества в очагах не выявлено, по данным МРТ выявлен фиброзный характер изменений (гипоинтенсивный сигнал в T1-, T2-ВИ, слабоинтенсивный сигнал при подавлении жировой ткани). В наддиафрагмальной области определялись плевральные наслоения, фиброзный характер которых подтверждался при УЗИ. По данным динамического мониторинга в течение 2–3 лет отрицательной динамики процесса не выявлено; при пункционной биопсии уточнен паразитарный характер изменений. У 1 больного выявлен одиночный мягкотканой плотности очаг в верхней доле левого легкого размером 30 × 40 мм по макроструктурным признакам, соответствовавшим периферическому раку легкого — бугристые контуры, неоднородная внутренняя денсивность. При болюсном усилении зарегистрировано увеличение денсивности очага на 10–15 ЕН (рис. 4). Пункционная биопсия не внесла ясности в природу изменений, выполнено оперативное вмешательство и по данным морфологического исследования операционного материала выявлена парагонимозная гранулема.

Шистосоматоз распространен в странах с тропическим и субтропическим климатом. Гельминт проникает в организм через кожу.



Рис. 4. Парагонимозная гранулема верхней доли левого легкого (КТ, фронтальная реконструкция в МІР-режиме) — определяется многоузловое, с бугристыми контурами мягкотканое образование
Figure 4. The Paragonimiasis granuloma at the upper lobe of the left lung. A multinodal soft-tissue lesion with rough contour is seen in the CT scan, frontal reconstruction

В легких возникают эозинофильные инфильтраты, пневмония и микроинфаркты, которые впоследствии, как и при парагонимозе, замещаются грануляциями и фиброзом. Проанализированы данные лучевого исследования больных ($n = 2$), у которых в анамнезе отсутствовали указания на острую фазу паразитарного поражения. Семиотика выявляемых при КТ изменений была аналогичной описанной при парагонимозе; разница в том, что по периферии мягкотканых очагов определялись изменения окружающей легочной ткани по типу «матового стекла». Накопление контрастного вещества при болюсном усилении, парамагнетика и жидкостные включения по данным МРТ в патологических очагах не определялись. В связи с подозрением на бронхиолоальвеолярную карциному выполнено оперативное вмешательство. По данным морфологического исследования установлен паразитарный характер изменений. Таким образом, дифференциальная диагностика исхода парагонимозных, шистосоматозных гранул от метастатического процесса и рака легкого должна быть основана на данных КТ, МРТ за фиброзные изменения, отсутствии отрицательной динамики процесса при мониторинге, положительных результатах пункционной биопсии за паразитарный или воспалительный характер поражения.

Токсоплазмоз, пневмоцистоз. Возбудитель: токсоплазма (тип простейших); заражение происходит алиментарным путем от животных и птиц. Частота заболевания в последние десятилетия значительно возросла. При заражении развивается хроническая интоксикация, не поддающаяся антибактериальной терапии, изменения в легких, высыпания на коже, полиадения и поражение глаз. В острой стадии заболевания при КТ выявляются изменения легочного рисунка в средних и нижних отделах легкого за счет интерстициального компонента по типу «матового стекла» или «булыжной мостовой», которые затем могут трансформироваться в мелкоочаговую диссеминацию. Пневмоцистоз обусловлен простейшим паразитом — пневмоциста Карини. Источниками инфекции являются собаки, кошки, грызуны, бессимптомные носители заболевания среди людей. Заражение происходит аэрогенным путем или через пищу. Больные предъявляют жалобы на сухой кашель, пенистую мокроту, субфебрилитет, одышку. В типичных случаях при КТ, как и при токсоплазмозе, выявляются признаки альвеолита (симптом «матового стекла»), усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента [9].

Пациенты с токсоплазмозом и пневмоцистозом были направлены на КТ для исключения опухолевого процесса, который предполагался по данным рентгенографии. При КТ в легком выявлены инфильтраты и очаговая перестройка легочного рисунка по типу «булыжной мостовой». Окклюзия и деформация бронхов на фоне очагово-инфильтративных изменений не определялись — макроструктура субсегментарных бронхов была сохранна (рис. 5). При болюсном усилении накопление контрастного вещества в зонах патологических изменений было



Рис. 5. Токсоплазмозное поражение легких (КТ): инфильтраты в верхней доле левого легкого, перестройка легочного рисунка по типу «булыжной мостовой» парамедиастинально в верхней доле правого легкого (стрелка)
Figure 5. Pulmonary toxoplasmosis. There are infiltrates at the upper lobe of the left lung and the cobblestone pattern at paramediastinal upper right lung in the CT scans (arrow)

незначительным, что позволяет наряду с сохраненными бронхиальными структурами высказаться за воспалительный процесс и рекомендовать динамический мониторинг. После проведения дополнительных исследований, уточнения паразитарной природы изменений и проведения специфического лечения при контрольной КТ констатируется восстановление макроструктуры легочной ткани.

Заключение

Таким образом, по результатам исследования показано, что при стертой клинико-лабораторной картине или отсутствии в анамнезе клинических проявлений паразитарного поражения легкого не исключено его развитие в латентной форме. При выявлении патологии легких и проведении дифференциальной диагностики с другими патологическими процессами лучевые методы исследования являются ведущими.

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- паразитарные поражения легких в случаях нетипичного проявления заболевания могут имитировать опухолевый, воспалительный процесс, при этом требуется дифференциальная диагностика при помощи методов лучевой диагностики;
- ведущим признаком ряда паразитарных поражений легких по данным лучевых методов исследования является выявление по данным МРТ и УЗИ жидкостного содержимого, перегородчатых структур (эхинококк, альвеококк, цистицеркоз); наличие неизмененных бронхов в зоне поражения, отсутствие или незначительное накопление контрастного вещества в зоне патологических изменений при болюсном усилении (парагонимоз, шистосоматоз, токсоплазмоз, пневмоцистоз);
- динамический КТ-мониторинг — один из ведущих методов распознавания и дифференциальной диагностики хронических паразитарных по-

ражений, для которых характерно отсутствие отрицательной динамики, слабое накопление контрастного вещества при болюсном усилении; констатация восстановления макроструктуры легочной ткани при контрольной КТ.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. Киев: Здоров'я; 2000. Т. 1.
2. Камалова К.Ц. Ультразвуковая диагностика эхинококкоза: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
3. Котляров П.М. Лучевая диагностика паразитарных заболеваний легких. В кн.: Торакальная радиология. «Человек и здоровье». СПб; 2010: 97–103.
4. Котляров П.М. Лучевая диагностика паразитарных заболеваний легких. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. 2015; 15 (3). http://vestnik-rncrr.ru/vestnik/v15/papers/kotlyarov_v15.htm
5. Розенштраух Л.С. Паразитарные заболевания. В кн.: Розенштраух Л.С., Линденбратен Л.Д., Виннер М.Г., ред. Клиническая рентгенодиагностика. 1983; 1: 311–329.
6. Харченко В.П., Котляров П.М., Шрехста Х.Г. и др. Лучевая диагностика эхинококкоза легких. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007; 52 (2): 31–36.
7. Шрехста Н.К. Компьютерная томография в диагностике эхинококкоза различной локализации: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
8. Sakakibara A., Baba K., Niwa S. et al. Visceral larva migrans due to *Ascaris suum* which presented with eosinophilic pneumonia and multiple intra-hepatic lesions with severe eosinophil infiltration. Intern. Med. 2002; 41 (7): 574–577.
9. Giassi K.S., Costa A.N., Apanavicius A. et al. Tomographic findings of acute pulmonary toxoplasmosis in immunocompetent patients. BMC Pulm. Med. 2014; 14:185–188.
10. Lambertucci J., Moreira R., Barbosa A. Solitary pulmonary nodule caused by *Schistosoma mansoni* in a patient with medullary thyroid carcinoma. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2009; 38 (6): 134–138.
11. Rodrigues G.C., Lacerda D.C., Gusmão E.S. et al. Pseudotumoral presentation of chronic pulmonary schistosomiasis without pulmonary hypertension. J. Bras. Pneumol. 2009; 35 (5): 112–115.
12. Shrehsta H.K. Radiology of hydatid disease. Katmandu: Kishor Offset Press Ltd; 2006: 134.
13. Wang Jing, Xing Yan, Ren Bo et al. Alveolar echinococcosis: correlation of imaging type with PNM stage and diameter of lesions. Chinese Med. J. 2011; 124 (18): 2824–2828.
14. Won-Hyung Choi, Jong-Phil Chu, Meihua Jiang et al. Analysis of parasitic diseases diagnosed by tissue biopsy specimens at KyungHee Medical Center (1984–2005) in Seoul Korea. Korean J. Parasitol. 2010; 48 (1): 85–88.

Поступила 10.03.16
УДК 616.24:002.99-073.75

References

1. Vozianova Zh.I. Infectious and Parasitic Diseases. Kiev: Zdorov'ya; 2000. T. 1 (in Russian).
2. Kamalova K.Ts. Ultrasonic diagnosis of echinococcosis: Diss. Moscow; 2007 (in Russian).

3. Kotlyarov P.M. Radiological diagnosis of parasitic lung diseases. In: Thoracic Radiology. A Human and a Health. Saint-Petersburg; 2010: 97–103 (in Russian).
4. Kotlyarov P.M. Radiological diagnosis of parasitic lung diseases. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2015; 15 (3). Available at: http://vestnik-rncrr.ru/vestnik/v15/papers/kotlyarov_v15.htm (in Russian).
5. Rozenshtaukh L.S. Parasitic diseases. In: Rozenshtaukh L.S., Lindenbraten L.D., Vinner M.G., eds. Clinical Radiology. 1983; T. 1: 311–329 (in Russian).
6. Kharchenko V.P., Kotlyarov P.M., Shrekhta Kh.G. et al. Radiological diagnosis of pulmonary echinococcosis. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'*. 2007; 52 (2): 31–36 (in Russian).
7. Shrekhta N.K. Computed tomography in diagnosis of echinococcosis: Diss. Moscow; 2007 (in Russian).
8. Sakakibara A., Baba K., Niwa S. et. al. Visceral larva migrans due to *Ascaris suum* which presented with eosinophilic pneumonia and multiple intra-hepatic lesions with severe eosinophil infiltration. *Intern. Med.* 2002; 41 (7): 574–577.
9. Giassi K.S., Costa A.N., Apanavicius A. et al. Tomographic findings of acute pulmonary toxoplasmosis in immunocompetent patients. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14:185–188.
10. Lambertucci J., Moreira R., Barbosa A. Solitary pulmonary nodule caused by *Schistosoma mansoni* in a patient with medullary thyroid carcinoma. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2009; 38 (6): 134–138.
11. Rodrigues G.C., Lacerda D.C., Gusmão E.S. et al. Pseudotumoral presentation of chronic pulmonary schistosomiasis without pulmonary hypertension. *J. Bras. Pneumol.* 2009; 35 (5): 112–115.
12. Shrekhta H.K. Radiology of hydatid disease. Katmandu: Kishor Offset Press Ltd; 2006: 134.
13. Wang Jing, Xing Yan, Ren Bo et al. Alveolar echinococcosis: correlation of imaging type with PNM stage and diameter of lesions. *Chinese Med. J.* 2011; 124 (18): 2824–2828.
14. Won-Hyung Choi, Jong-Phil Chu, Meihua Jiang et al. Analysis of parasitic diseases diagnosed by tissue biopsy specimens at KyungHee Medical Center (1984–2005) in Seoul Korea. *Korean J. Parasitol.* 2010; 48 (1): 85–88.

Received March 10, 2016
UCD 616.24:002.99-073.75

Информация об авторах

Котляров Петр Михайлович – д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Егорова Екатерина Владимировна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru

Author information

Kotlyarov Petr Mikhailovich, MD, Professor, the Head of Scientific Research Department of New Technologies and Semiotics of Radiation Diagnosis of Organs and Systems Diseases Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR), Affiliation ID: 60105123; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Egorova Ekaterina Vladimirovna, PhD, Senior Researcher at Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86 e-mail: marnad@list.ru

Легочный эндометриоз как одна из форм эндометриозной болезни

И.В.Двораковская¹, В.А.Печенникова², Б.М.Ариэль³, И.С.Платонова¹, Л.Н.Новикова¹, О.В.Оржешковский^{4,5}, А.А.Пичуров^{5,6}, П.К.Яблонский^{4,6}

1 – НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова»: Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, корп. 44;

2 – ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47;

3 – ГБУЗ «Городское патологоанатомическое бюро»: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;

4 – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» Минздрава России: 199106, Санкт-Петербург, Васильевский Остров, 21-я линия, 8;

5 – ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;

6 – ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4

Резюме

Материалы и методы. Представлен опыт диагностики и лечения женщин ($n = 11$) в возрасте от 16 лет до 61 года (средний возраст — $37,7 \pm 2,7$ года), больных эндометриозом легких. При дифференциальной диагностике имеющихся изменений в легких во всех случаях возникли серьезные трудности — по результатам клинических, лабораторных и рентгенологических данных диагноз не установлен, возникла необходимость в лечебно-диагностических оперативных вмешательствах. **Результаты.** Верифицировать диагноз — эндометриоз легких — удалось только после гистологических и иммуногистохимических (ИГХ) исследований операционного материала. Трудности диагностики этой редкой патологии проиллюстрированы в 2 наблюдениях эндометриоза легких у больных 52 и 19 лет. **Заключение.** Результаты морфологических и ИГХ-исследований, наряду с локализацией и распространенностью экстрагенитального эндометриоза имеют важнейшее значение для определения оптимальной тактики ведения больных, которая разрабатывается совместно гинекологами и торакальными хирургами.

Ключевые слова: экстрагенитальный эндометриоз, легочный эндометриоз, кровохарканье, атипичная резекция легкого.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-459-465

Pulmonary endometriosis as a form of endometrial disease

I.V.Dvorakovskaya¹, V.A.Pechennikova², B.M.Ariel³, I.S.Platonova¹, L.N.Novikova¹, O.V.Orzheshkovskiy^{4,5}, A.A.Pichurov^{5,6}, P.K.Yablonskiy^{4,6}

1 – Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 6 – 8, build. 44, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022, Russia;

2 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 47, Piskarevskiy av., Saint Petersburg, 195067, Russia;

3 – Saint-Petersburg City State Pathological Bureau: 5, Uchebnyy side street, Saint Petersburg, 194354, Russia;

4 – Saint-Petersburg Federal State University: 8, Vasil'evskiy Island, 21st line, Saint-Petersburg, 199016, Russia;

5 – City State Multidisciplinary Hospital No.2: 5, Uchebnyy side street, Saint Petersburg, 194354, Russia;

6 – Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia: 2 – 4, Ligovskiy av., Saint-Petersburg, 191036, Russia

Summary

The aim of this study was to analyze our own experience of diagnosis and treatment of pulmonary endometriosis. **Methods.** Females with endometriosis ($n = 11$) has been described in the article. The patients' age ranged from 16 to 61 year, the mean age was 37.7 ± 2.7 years. **Results.** Serious difficulties were encountered in all cases in differential diagnosis of pulmonary lesions. Clinical, laboratory and radiological findings were not sufficient for diagnosis. Diagnostic surgical interventions were required in all cases. Pulmonary endometriosis was diagnosed using histological and immunohistochemical examination of lung biopsy specimens. Diagnostic workup has been illustrated by two case reports of pulmonary endometriosis in patients of 52 and 19 years of age. **Conclusion.** The management of patients with extragenital endometriosis depends on pathological and immunohistochemical findings, location and extend of injury. Such patients should be managed together by a gynecologist and a thoracic surgeon.

Key words: extragenital endometriosis, pulmonary endometriosis, hemoptysis, pulmonary wedge resection.

Эндометриоз представляет собой разрастание ткани, подобной эндометрию, вне полости матки, которое сопровождается хронической воспалительной реакцией, приводящей в большинстве случаев к развитию болевого синдрома или / и бесплодия. Есть данные, что у больных эндометриозом нарушена выработка некоторых цитокинов (фактор некроза опухоли- α , трансформирующий фактор роста- β , интерлейкины-2, -4) и имеется ряд других эксклюзивных цитогенетических особенностей [1, 2]. По-ви-

димому, это влияет на развитие воспаления, которое у таких больных приобретает хронический характер. В настоящее время эндометриоз — одно из самых распространенных гинекологических заболеваний; он встречается у 2–10 % женщин репродуктивного возраста и около 50 % женщин, страдающих бесплодием [3, 4].

Одной из относительно редких форм эндометриоза является экстрагенитальный эндометриоз (ЭГЭ), для которого характерно развитие эндометриозной

ткани за пределами органов половой системы. При этом экстрагенитальные очаги могут существовать как самостоятельно, так и быть компонентами сочетанного поражения [5, 6]. Частота ЭГЭ составляет 6–8 % общего числа наблюдений эндометриоза. Из органов, не относящихся к половой системе, наиболее часто поражаются кишечник, мочевыводящие пути и легкие [7].

Впервые эндометриоз легких (ЭЛ) посмертно диагностирован *C.Hart* (1912). У женщины 72 лет выявлено множество субплеврально расположенных узлов размерами от горошины до грецкого ореха. При гистологическом исследовании был поставлен диагноз аденомиоза маточного происхождения, причем за 22 года до этого у пациентки была удалена опухоль матки [8].

За последнее десятилетие количество публикаций, посвященных ЭЛ, заметно увеличилось [3, 5, 7, 9, 10]. Сформировался термин «торакальный эндометриозидный синдром» (ТЭС), используемый в случаях, когда функционирующий эндометрий обнаруживается в плевре, диафрагме, дыхательных путях или легочной паренхиме [10, 11].

A.D.Channabasavaiah и *J.V.Joseph* представлен анализ опубликованных в литературе с 2001 по 2007 гг. 110 клинических наблюдений внутригрудного эндометриоза с гистологическим подтверждением [12]. *A.Legras, A.Mansuet-Lupo et al.* ретроспективно изучены 229 случаев пневмоторакса у женщин, описанных в англоязычной литературе в 2000–2011 гг., где в 54 (24 %) случаях был диагностирован ТЭС [13].

Вопрос о том, каким образом функционирующий эндометрий попадает в грудную клетку, до настоящего момента остается открытым [8, 14, 15]. В работе *J.A.Sampson* описан метастатический, или эмболический эндометриоз, что дало возможность говорить о гематогенном пути распространения эндометриоза. Это экспериментально подтверждено *J.E.Hobbs* и *A.R.Bortnick*: внутривенное введение взвеси эндометрия в ушные вены кроликов приводило к развитию ЭЛ в 79 % случаев [15, 16]. Возможно, нередко наблюдаемое у здоровых женщин ретроградное поступление менструальной крови в полость малого таза в ряде случаев приводит к фиксации функционирующего эндометрия к брюшине с последующей инвазией в венозные (лимфатические?) сосуды

и распространением в отдаленные органы по типу эмболов.

ТЭС чаще всего проявляется рецидивирующим пневмотораксом, кровохарканьем, кашлем, болями в грудной клетке, реже — гемотораксами, связанными с менструальным циклом [2, 4, 10, 17, 18]. ЭЛ относится к наиболее редким формам ТЭС. Важными клиническими проявлениями ЭЛ являются кашель, кровохарканье и чувство тяжести в груди («симптом тяжелой шубы»), которые циклически возникают в период менструаций, но необязательно в каждый менструальный цикл.

При рентгенологическом исследовании легких (главным образом при спиральной компьютерной томографии — СКТ) обнаруживаются 4 варианта патологии: затенение по типу «матового стекла», узловые тени, нередко — с эксцентрично расположенными полостями, ограниченные буллезные трансформации или единичные тонкостенные полости, не содержащие жидкость (рис. 1). Эти рентгенологические находки, в особенности сочетающиеся с кровохарканьем и болями в грудной клетке, нередко расцениваются как проявление туберкулезного или опухолевого поражения легких.

Отсутствие специфических симптомов, лабораторных маркеров и характерной рентгенологической картины делают диагностику ЭЛ трудной задачей. Окончательный диагноз ЭЛ устанавливается только после гистологического подтверждения, включающего иммуногистохимическое (ИГХ) исследование, в т. ч. рецепторов эстрогенов и прогестерона [2].

Лечение ЭЛ только хирургическим методом возможно только в казуистических случаях, когда имплант в легком является единственным проявлением болезни. У подавляющего большинства больных терапия ЭЛ должна проводиться совместно торакальными хирургами и гинекологами.

Хирургическое лечение в объеме атипичных и крайне редко — анатомических резекций легкого применяется вынужденно, когда не удастся исключить опухолевый или специфический процесс, а также при рецидивах спонтанного пневмоторакса (гемоторакса) при отсутствии эффекта консервативной терапии. Оперативное вмешательство не является окончательным методом лечения ЭГЭ и ЭЛ, а представляет собой лишь один из его этапов [10, 18].



Рис. 1. СКТ грудной клетки пациенток с ЭЛ: А — инфильтрат в легочной ткани; В — полость распада; С — периферическое образование
Figure 1. Chest CT scans of patients with pulmonary endometriosis. A, pulmonary infiltrate; B, cavity; C, peripheral lung lesion

Таблица 1
Клинико-рентгенологические данные пациенток с ЭЛ ($n = 11$)
Table 1
Clinical and radiological findings of patients with pulmonary endometriosis ($n = 11$)

Пациентка	Возраст, годы	Клинический диагноз	Данные обследования	Операция
1	16	Туберкулез легких	Инфильтрат верхней доли правого легкого	Атипичная резекция легкого
2	19	Гемосидероз легких	Инфильтраты в S1, S6 правого легкого с распадом	Атипичная резекция легкого
3	52	Опухоль легкого	Округлое образование в нижней доле левого легкого	Лобэктомия
4	61	Спонтанный пневмоторакс	Буллы в верхней доле правого легкого	Атипичная резекция легкого, костальная плеврэктомия
5	43	Диссеминированный процесс в легких	Очаги в верхней доле правого легкого и на париетальной плевре	Атипичная резекция легкого
6	49	Опухоль легкого	Округлое образование в нижней доле левого легкого	Атипичная резекция легкого
7	25	Туберкулез легких	Инфильтрат верхней доли правого легкого, спонтанный пневмоторакс	Атипичная резекция легкого
8	41	Киста легкого	Киста нижней доли правого легкого	Атипичная резекция легкого
9	49	Невринома	Образование грудной стенки? Нижней доли левого легкого?	Атипичная резекция легкого
10	25	Туберкулез легких	Инфильтрат в верхней доле правого легкого с распадом, спонтанный пневмоторакс	Атипичная резекция легкого, костальная плеврэктомия
11	35	Спонтанный пневмоторакс	Инфильтрат в нижней доле правого легкого, спонтанный пневмоторакс	Атипичная резекция легкого, костальная плеврэктомия

После хирургического вмешательства и гистологической верификации должна назначаться супрессивная гормонотерапия, направленная на блокирование овуляции, подавление секреции эстрогенов и атрофию эпителиального компонента в эндометриальном очаге [19].

Патогенетически обоснованными методами адъювантного консервативного лечения эндометриоза считаются введение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и гестагенов [6, 19]. Это оказывает трансформирующее влияние на эндометрий, приводя его к атрофии.

Целью данной работы явилось обобщение собственных наблюдений ЭЛ и демонстрация опыта его лечения ввиду сравнительно небольшого числа наблюдений, описанных в мировой литературе, и отсутствия патогномоничной клинической картины.

Материалы и методы

В 2005–2014 гг. в НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова»: Минздрава России и ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург) проведен анализ 11 случаев ЭЛ (табл. 1).

Таблица 2
Жалобы пациенток ($n = 11$) с внутрилегочным эндометриозом
Table 2
Frequency of symptoms in patients with pulmonary endometriosis ($n = 11$)

Жалоба	Число пациенток; n (%)
Боли в грудной клетке	9 (81,8)
Кровохарканье	4 (36,4)
Сухой кашель	4 (36,4)
Одышка	3 (27,3)
Бесплодие	3 (27,3)

Средний возраст больных ($n = 11$) составил $37,7 \pm 2,7$ года (16 лет – 61 год). Как следует из табл. 1, ни в одном случае предоперационное обследование не позволило диагностировать ЭЛ, хотя по результатам ретроспективного анализа представленных далее данных возможно утверждение, что основания для такого диагноза имелись.

Основные жалобы пациенток с ЭЛ приведены в табл. 2.

В основном (81,8 % случаев) больные предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, реже (по 36,4 % случаев) – на кашель и кровохарканье. Одышка встречалась только у пациенток с пневмотораксом. Бесплодием страдали 3 женщины.

При СКТ грудной клетки в легких выявлялись округлые образования ($n = 3$), инфильтраты и полосы распада с тонкими стенками ($n = 6$), киста легкого ($n = 1$), а также «образование» в паравerteбральной области, расцененное как невринома ($n = 1$). В 3 случаях был заподозрен туберкулез легких, при этом в 2 из них проводилось специфическое лечение. У 1 больной предполагался гемосидероз легких. В анамнезе у 2 больных отмечено удаление миомы матки.

В 10 случаях выполнена атипичная резекция легких, в 1 – лобэктомия.

Гистологическое исследование операционного материала проводилось во всех случаях. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, альциановым синим. ИГХ-исследование выполнено по авидинобиотинной методике с использованием моноклональных антител к рецепторам прогестерона, эстрогена, моноклональных мышечных антител к Ki-67, bcl 2 (Dako, Дания).

Результаты и обсуждение

При макроскопической оценке удаленных участков легочной ткани в 6 случаях выявлялось кистозное

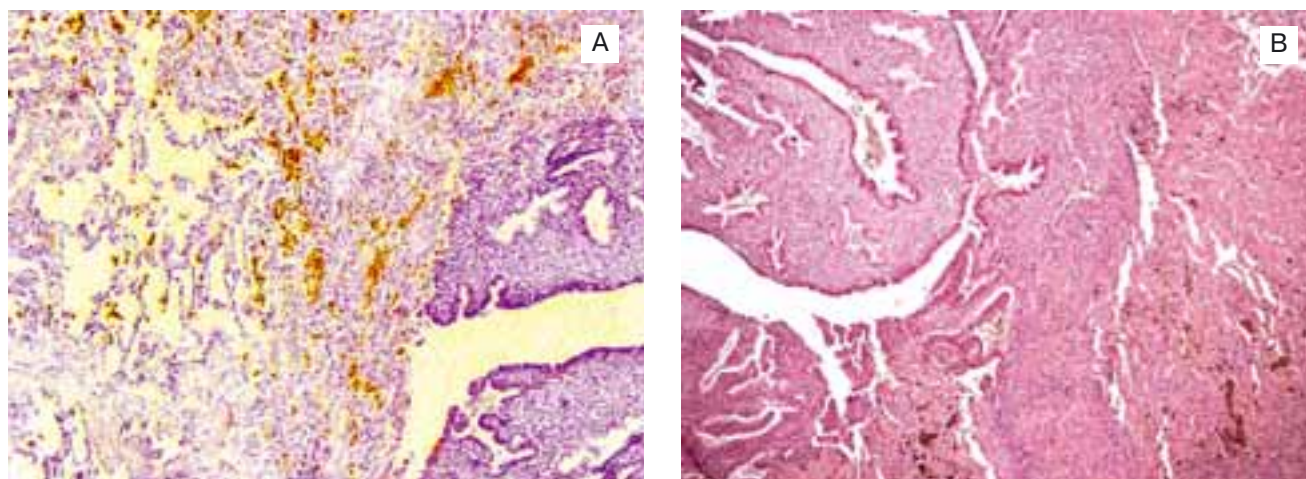


Рис. 2. ЭЛ: А — островки разрастания эндометриальных желез; В — просветах альвеол — гемосидерофаги. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$; С — эпителий желез пролиферирующий, цитоплазма содержит капли секрета. Строма с явлениями децидуализации. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 160$

Figure 2. Pulmonary endometriosis. A, endometrial glands proliferation foci; B, Hemosiderophages are in the alveolar space. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$); C, proliferating endometrial glandular epithelium. There are gland secretion drops in the cytoplasm and decidualization of the stroma. Hematoxylin and eosin staining (magnification 160 $\times$)

образование, содержавшее коричневатые массы. Стенка кисты была плотная, внутренняя поверхность ее в 5 случаях была на большем протяжении гладкая, в 1 случае — с папиллярными выростами. В остальных 5 наблюдениях в субплевральных участках легочной ткани выявлялись мелкие очаги кровоизлияний и участки перерастяжений (эмфиземы).

При микроскопическом исследовании в разных местах легочной ткани определялись островки разрастаний эндометриальных желез и цитогенной стромы. Структура желез соответствовала фазам менструального цикла (пролиферации и / или секреции), которые были представлены в различных соотношениях. Эпителий желез чаще был уплощенным, однорядным или призматическим, пролиферирующим, ядра эпителиальных клеток располагались на разных уровнях, цитоплазма содержала капли секрета, а также отмечалась характерная десквамация эпителия. В просветах альвеол и интерстиции часто встречались отложения гемосидерина. Строма была представлена вытянутыми клетками с удлиненными ядрами, местами с явлениями децидуализации (рис. 2). В 5 случаях имелась кистозная трансформа-

ция желез, выстланных эпителием эндометриального типа с цитогенной стромой, вокруг которых нередко наблюдались кровоизлияния. В большинстве наблюдений отмечались отложения гемосидерина и фибробластическая трансформация цитогенной стромы.

Во всех случаях было проведено ИГХ-исследование. При этом в эпителии желез и клетках цитогенной стромы выявлялась экспрессия рецепторов прогестерона и эстрогенов (рис. 3А, В), а также экспрессия онкобелка bcl-2 в эпителии желез и умеренно выраженная пролиферативная активность (Ki-67) в цитогенной строме (рис. 3С).

В качестве иллюстраций представлены собственные наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Ф. 52 лет. Клинический диагноз: опухоль нижней доли правого легкого; 6 лет назад была выполнена экстирпация матки без придатков по поводу миомы матки с аденомиозом. До этого момента страдала бесплодием. Через 6 лет после операции появились жалобы на периодические ноющие боли в грудной клетке, кашель, кровохарканье. При рентгенографии грудной клетки в нижней доле правого легкого выявлена округлая тень диаметром 4 см.

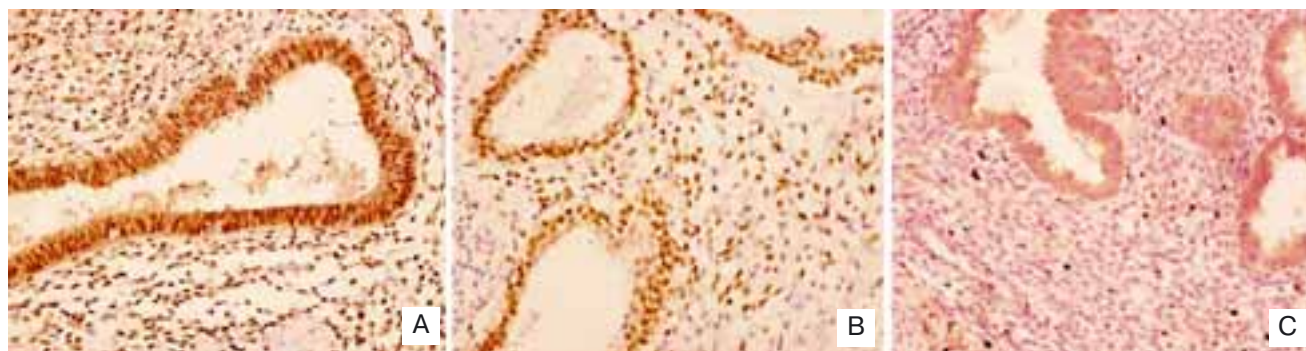


Рис. 3. ЭЛ — экспрессия рецепторов к стероидным гормонам в эпителии желез и клетках цитогенной стромы: А — к прогестерону ($\times 200$); В — к эстрогену ($\times 200$); С — экспрессия Ki-67 в цитогенной строме ($\times 100$)

Figure 3. Pulmonary endometriosis. Steroid hormone receptor expression in the glandular epithelium and cytogenic stroma cells: A, to progesterone (magnification 160 $\times$); B, to estrogen (magnification 200 $\times$); C, Ki-67 expression in the cytogenic stroma (magnification 100 $\times$)

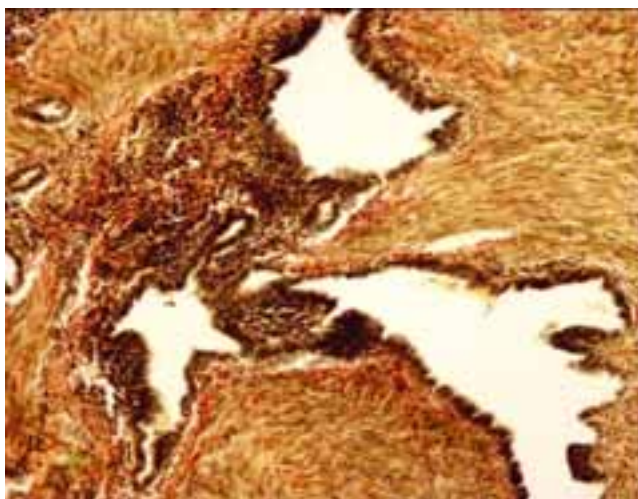


Рис. 4. ЭЛ с папиллярными структурами и лейомиоматозной гиперплазией; $\times 160$

Figure 4. Pulmonary endometriosis with papillary structures and leiomyomatous hyperplasia (magnification 160 $\times$)

На СКТ данное образование размером $4 \times 3 \times 2,5$ см — округлой формы, неоднородной структуры, с четкими контурами. При обследовании диагноз морфологически верифицировать не удалось; выполнена нижняя лобэктомия справа. Макроскопически — узловое образование коричневатого-бурого цвета с четкими контурами с мелкими полостями до 0,7 см (по типу пчелиных сот), заполненными густой коричневой жидкостью. Между полостями имела плотная однородная белесая волокнистая ткань. При гистологическом исследовании наблюдались кистозно-трансформированные эндометриозные железы с эпителиально-фиброзными грубыми сосочками в стенке, пролиферирующим эпителием и фиброзированной цитогенной стромой, а вокруг железисто-фиброзных структур выявлялась лейомиоматозная гиперплазия (рис. 4).

Клиническое наблюдение 2

Пациентка 3. 19 лет. Клинический диагноз — гемосидероз легких. Считает себя больной около 1,5 мес., когда впервые появилось кровохарканье. При обследовании по данным СКТ в S1 правого легкого субплеврально определялось полостное образование размерами $1,3 \times 1,0 \times 1,0$ см с тонкими стенками и перифокальной зоной гиповентиляции и единичными очагами диаметром до 0,3 см. Изменения расценены как туберкулезное поражение (микобактерии туберкулеза не выявлены), назначено специфическое лечение. При контрольной СКТ отмечено рассасывание инфильтративных изменений, а также уменьшение полостного образования до 0,5 см (см. рис. 2А, В). Выполнена атипичная резекция S1 и S6 правого легкого. Макроскопически в ткани легкого выявлена полость с плотными стенками, содержавшая массы грязно-бурого цвета. При гистологическом исследовании выявлены кистозно-трансформированные эндометриозные железы с цитогенной стромой, а в окружающей ткани легкого — большое количество гемосидерофагов.

Как в этих, так и во всех остальных наблюдениях появление и регресс клинико-рентгенологических симптомов совпадали с началом и завершением менструального цикла, что, к сожалению, ускользнуло от внимания клиницистов.

Заключение

ЭГЭ является красноречивым подтверждением выводов Д.И.Головина (1975) [20]: «Ткань представляет собой исторически сложившееся единство, обладающее определенной прочностью свойств, и эти свойства, в т. ч. характер морфогенетических потен-

ций, не исчезают вполне даже в условиях извращенных двусторонних связей между организмом и опухолью», не говоря уже о связи между эндометрием и теми органами, где в силу тех или иных обстоятельств он оказывается при эндометриозе.

Согласно представленным наблюдениям, ЭЛ протекал как бессимптомно, так и симулируя ту или иную хирургическую и специфическую патологию.

Клиническая и морфологическая гиподиагностика ЭЛ определяется не только его редкостью, но и отсутствием комплексного анализа и сопоставления анамнестических, клинических и морфологических данных. По опыту показано, что необходимо широкое использование всего операционного материала с вырезкой образцов для гистологического исследования из всех измененных участков легкого, поскольку микроскопические особенности ЭЛ в разных, даже соседних отделах легкого, могут значительно изменяться. В диагностическом плане существенным морфологическим признаком ЭЛ являлось сочетание в пределах одного и того же или соседних образцов легочной ткани признаков стабильности, прогрессии или регрессии морфофункциональных изменений. При таком подходе во всех случаях удалось поставить полноценный развернутый гистологический диагноз. Это оказалось крайне важным для понимания сущности ЭЛ как патологического процесса *toto coelo*.

Проведенный анализ анамнеза заболевания наших пациенток в сопоставлении с клинической картиной позволил установить некоторые диагностические признаки ЭЛ:

- цикличность кровохарканья или пневмоторакса;
- появление и / или регресс рентгенологических симптомов, совпадающие с началом или завершением менструального цикла;
- перенесенное в прошлом оперативное вмешательство на органах малого таза.

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- окончательный диагноз ЭЛ требует комплексной гистологической верификации с использованием ИГХ-методов;
- точная диагностика ЭЛ имеет большое практическое значение, т. к. является необходимым условием назначения адекватного медикаментозного лечения.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Агаркова Т.А., Кублинский К.С., Меньшикова Н.С. и др. Полиморфизм генов цитокинов при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом. *Фундаментальные исследования*. 2012; 8: 265–270.
2. Agarwal N., Subramanian A.A. Endometriosis. Morphology, clinical presentations and molecular pathology. *J. Lab. Physicians*. 2010; 10: 1–9.
3. Цвелев Ю.В., Абашин В.Г., Шмидт А.А. Эндометриоз: современные взгляды на этиологию, терминологию

- и классификацию. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2007; 4: 42–47.
4. Olive D.L., Schwartz L.B., Sahn S.A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328 (24): 1759–1769.
 5. Ожиганова И.Н. Эндометриоз и эндометриозная болезнь (рабочие стандарты патологоанатомического исследования). Библиотека патологоанатома. СПб: ГУЗ «ГПАБ»; 2009. Вып. 103.
 6. Harada M., Osuga Y., Izumi G. et al. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study. *Gynecol. Endocrinol.* 2011; 27 (9): 717–720.
 7. Berqqvist A.B. Different types of extragenital endometriosis: a review. *Gynecol. Endocrinol.* 1993; 7: 207–221.
 8. Joseph J., Sahn S.A. Thoracic endometriosis syndrome new observations from an analysis of 11 cases. *Am. J. Med.* 1996; 100: 164–170.
 9. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М.: Медицина; 2006.
 10. Alifano M., Trisolini R., Cancellieri A., Regnard J.F. Thoracic endometriosis: current knowledge. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81: 761–769.
 11. Flieder D.B., Moran C.A., Travis W.D. et al. Pleuro-pulmonary endometriosis and pulmonary ectopic deciduosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. *Hum. Pathol.* 1998; 29: 1495–1503.
 12. Channabasavaiah A.D., Joseph J.V. Thoracic endometriosis revisiting the association between clinical presentation and thoracic pathology based on thoracoscopic findings in 11 patients. *Medone. Baltimore.* 2010; 89: 183–188.
 13. Legras A., Mansuet-Lupo A., Rousset-Jablonski C. et al. Pneumothorax in women of child-bearing age: an update classification based on clinical and pathologic findings. *Chest.* 2014; 145: 354–360.
 14. Пичуров А.А., Оржешковский О.В., Двораковская И.В. и др. Внутрелегочный эндометриоз – редкая патология в торакальной хирургии. *Вестник хирургии*. 2014; 173 (1): 26–29.
 15. Hobbs J.E., Bortnick A.R. Endometriosis of the lung; an experimental and clinical study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1940; 40: 832–843.
 16. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1927; 14: 422–469.
 17. Яблонский П.К., Пичуров А.А., Оржешковский О.В. и др. Особенности спонтанного пневмоторакса у женщин. *Вестник хирургии*. 2014; 173 (6): 89–95.
 18. Terada Y., Chen F., Shoji T. et al. A case of endobronchial endometriosis treated by subsegmentectomy. *Chest.* 1999; 115: 1475–1478.
 19. Koizumi T., Inagaki H., Takabayashi Y., Kubo K. Successful use of gonadotropin- releasing hormone agonist in a patient with pulmonary endometriosis. *Respiration.* 1999; 66: 544–546.
 20. Головин Д.И. Атлас опухолей человека. Л.: Медицина; 1975.
 2. Agarwal N., Subramanian A.A. Endometriosis. Morphology, clinical presentations and molecular pathology. *J. Lab. Physicians.* 2010; 10: 1–9.
 3. Tselev Yu.V., Abashin V.G., Shmidt A.A. Endometriosis: current approach to etiology, characterization and classification. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2007; 4: 42–47 (in Russian).
 4. Olive D.L., Schwartz L.B., Sahn S.A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328 (24): 1759–1769.
 5. Ozhiganova I.N. Endometriosis and Endometrial Disease. Библиотека патологоанатома. Saint-Petersburg: GUZ «GPAБ»; 2009. Issue 103 (in Russian).
 6. Harada M., Osuga Y., Izumi G. et al. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study. *Gynecol. Endocrinol.* 2011; 27 (9): 717–720.
 7. Berqqvist A.B. Different types of extragenital endometriosis: a review. *Gynecol. Endocrinol.* 1993; 7: 207–221.
 8. Joseph J., Sahn S.A. Thoracic endometriosis syndrome new observations from an analysis of 11 cases. *Am. J. Med.* 1996; 100: 164–170.
 9. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis. Moscow: Meditsina; 2006 (in Russian).
 10. Alifano M., Trisolini R., Cancellieri A., Regnard J.F. Thoracic endometriosis: current knowledge. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81: 761–769.
 11. Flieder D.B., Moran C.A., Travis W.D. et al. Pleuro-pulmonary endometriosis and pulmonary ectopic deciduosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. *Hum. Pathol.* 1998; 29: 1495–1503.
 12. Channabasavaiah A.D., Joseph J.V. Thoracic endometriosis revisiting the association between clinical presentation and thoracic pathology based on thoracoscopic findings in 11 patients. *Medone. Baltimore.* 2010; 89: 183–188.
 13. Legras A., Mansuet-Lupo A., Rousset-Jablonski C. et al. Pneumothorax in women of child-bearing age: an update classification based on clinical and pathologic findings. *Chest.* 2014; 145: 354–360.
 14. Pichurov A.A., Orzheshkovskiy O.V., Dvorakovskaya I.V. et al. Pulmonary endometriosis as an orphan thoracic surgical disease. *Vestnik khirurgii.* 2014; 173 (1): 26–29 (in Russian).
 15. Hobbs J.E., Bortnick A.R. Endometriosis of the lung; an experimental and clinical study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1940; 40: 832–843.
 16. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1927; 14: 422–469.
 17. Yablonskiy P.K., Pichurov A.A., Orzheshkovskiy O.V. et al. Spontaneous pneumothorax in females. *Vestnik khirurgii.* 2014; 173 (6): 89–95 (in Russian).
 18. Terada Y., Chen F., Shoji T. et al. A case of endobronchial endometriosis treated by subsegmentectomy. *Chest.* 1999; 115: 1475–1478.
 19. Koizumi T., Inagaki H., Takabayashi Y., Kubo K. Successful use of gonadotropin- releasing hormone agonist in a patient with pulmonary endometriosis. *Respiration.* 1999; 66: 544–546.
 20. Golovin D.I. Atlas of Human Tumors. Leningrad: Meditsina; 1975 (in Russian).

Поступила 21.03.16

УДК 618.14-007.415-031:611.24

References

1. Agarkova T.A., Kublinskiy K.S., Men'shikova N.S. et al. Cytokine gene polymorphism in sterility associated with endometriosis. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012; 8: 265–270 (in Russian).

Информация об авторах

Двораковская Иветта Владиславовна – д. м. н., ведущий научный сотрудник НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова»: Минздрава России; тел.: (812) 338-78-90; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru

Received Mar 21, 2016

UDC 618.14-007.415-031:611.24

Печенникова Виктория Анатольевна – д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России; тел.: (812) 543-59-53; e-mail: p-vikka@mail.ru

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

Платонова Ирина Семеновна – к. м. н., старший научный сотрудник ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова»; Минздрава России; тел.: (812) 338-78-90; e-mail: is_platonova@mail.ru

Новикова Любовь Николаевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова»; Минздрава России; тел.: (812) 338-78-68; e-mail: novikoval06@mail.ru

Оржешковский Олег Витальевич – к. м. н., доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» Минздрава России, врач-торакальный хирург ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 591-82-95; e-mail: chest1950@bk.ru

Пичуров Алексей Александрович – к. м. н., врач-торакальный хирург ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России; тел.: (812) 591-82-95; e-mail: pichurov@mail.ru

Яблонский Петр Казимирович – д. м. н., профессор заведующий кафедрой хирургических болезней, декан медицинского факультета ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» Минздрава России, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России; тел.: (812) 579-25-54; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

Author information

Dvorakovskaya Ivetta Vladislavovna, MD, Chief Scientist, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-90; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru
Pechennikova Viktoriya Anatol'evna, MD, Professor at Department of Obstetrics and Gynecology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 543-59-53; e-mail: p-vikka@mail.ru

Ariel' Boris Mikhaylovich, MD, Professor, Member of Council Board of Saint-Petersburg Pathological Service in Saint-Petersburg City State Pathological Bureau; tel.: (812) 513-60-98; e-mail: arielboris@rambler.ru

Platonova Irina Semenovna, PhD, Senior Researcher at Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-90; e-mail: is_platonova@mail.ru

Novikova Lyubov' Nikolaevna, PhD, Associate Professor at Department of Pulmonology, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-68; e-mail: novikoval06@mail.ru

Pichurov Aleksey Aleksandrovich, PhD, Thoracic Surgeon at City State Multidisciplinary Hospital No.2; Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 591-82-95; e-mail: pichurov@mail.ru

Orzheshkovskiy Oleg Vital'evich, PhD, Associate Professor at Department of Hospital Surgery, Saint-Petersburg Federal State University; Thoracic Surgeon at City State Multidisciplinary Hospital No.2; tel.: (812) 591-82-95; e-mail: chest1950@bk.ru

Yablonskiy Petr Kazimirovich, MD, Professor, Head of Department of Surgical Diseases, Dean of Medical Faculty at Saint-Petersburg Federal State University, Director of Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 579-25-54; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

Уважаемые подписчики!

Обращаем Ваше внимание, что подписка на журнал «Пульмонология», начиная с № 1 / 2017, будет осуществляться по Объединенному каталогу «ПРЕССА РОССИИ»

Подписной индекс **для физических лиц — 73322**

Цена за 1 номер — **303,3 руб.**, за полугодие (3 номера) — **900,9 руб.**, за год (6 номеров) — **1 801,8 руб.**

Подписной индекс **для организаций — 80642**

Цена за 1 номер — **1 782 руб.**, за полугодие (3 номера) — **5 346 руб.**, за год (6 номеров) — **10 692 руб.**

Эффективность метода высокочастотных колебаний грудной стенки при обострении хронической обструктивной болезни легких

С.Н.Авдеев, Н.А.Гусева, Г.С.Нуралиева

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

Резюме

Гиперпродукция мокроты и плохой клиренс бронхиального дерева могут представлять серьезную проблему для многих пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Улучшить дренаж дыхательных путей возможно при помощи специальных высокочастотных методов, модулирующих воздушный поток. **Цель.** Изучение клинической эффективности и безопасности метода высокочастотных колебаний грудной стенки (ВЧКГС) у больных с обострением ХОБЛ. **Материалы и методы.** В проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование включены больные, госпитализированные в стационар по поводу обострения ХОБЛ (III и IV стадии по GOLD; средний объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — 37 %_{долж.}). Все пациенты в 1–2-е сутки госпитализации были случайным методом разделены на 2 группы: терапии ВЧКГС (система Vest® Airway Clearance System, 15–25 мин 2 раза в сутки, частота осцилляций — 10–15 Гц, уровень давления — 4–6 см вод. ст.) и контрольную (только стандартная терапия). Исследование завершили 50 пациентов (25 — в группе ВЧКГС и 25 — в группе стандартной терапии). **Результаты.** При терапии ВЧКГС повысился объем откашливаемой мокроты на 3-й и 7-й дни исследования ($p < 0,001$). Использование ВЧКГС способствовало большему снижению выраженности симптомов по сравнению с терапией в контрольной группе ($p = 0,006$). Тяжесть симптомов по шале BCSS более значимо достоверно уменьшилась в группе ВЧКГС по сравнению с группой сравнения (в среднем на 3,4 и 1,5 балла соответственно; $p = 0,006$). У получавших терапию ВЧКГС к концу исследования отмечено более выраженное улучшение показателей оксигенации ($p = 0,001$) и снижение уровней С-реактивного белка ($p = 0,001$). **Заключение.** При обострении ХОБЛ с помощью терапии ВЧКГС улучшается отхождение мокроты, достоверно снижаются выраженность клинических симптомов и уровень С-реактивного белка, быстрее улучшается оксигенация.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, клиренс дыхательных путей, высокочастотные колебания грудной стенки.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472

Efficacy of high frequency chest wall oscillation method in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

S.N.Avdееv, N.A.Guseva, G.S.Nuralieva

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

Summary

This study was aimed at investigation of clinical efficacy and safety of high frequency chest wall oscillation (HFCWO) method in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods.** This was a prospective randomized controlled comparative study. Patients hospitalized for AECOPD (GOLD III or IV stage; mean FEV₁, 37% pred.) were included. In first two days of admission, all patients were randomized to HFCWO treatment (Vest® Airway Clearance System; 15–25 min b.i.d.; oscillation frequency, 10–15 Hz; pressure, 4–6 cm H₂O) or standard therapy (the control group). **Results.** Fifty patients completed the study: 25 patients in HFCWO group and 25 patients in the standard therapy group. Therapy with HFCWO was associated with increasing sputum volume to the 3rd and the 7th days of the study ($p < 0.001$) and more significant reduction in symptom intensity compared to the controls ($p = 0.006$). Symptom severity measured with the BCSS score decreased by 3.4 and 1.5, respectively ($p = 0.006$). Therapy with HFCWO was also associated with more significant improvement in oxygenation parameters and reduction in C-reactive protein (CRP) level ($p = 0.001$ for both). **Conclusion.** Therefore, treatment with HFCWO was associated to improved sputum clearance, significant improvement in clinical symptoms, earlier oxygenation improvement and CRP reduction.

Ключевые слова: acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, airway clearance, high frequency chest wall oscillations.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием неполностью обратимой бронхиальной обструкцией; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1, 2]. Сегодня ХОБЛ представляет собой значительную экономическую и социальную проблему и является единственной болезнью из группы хронических неинфекционных заболеваний, при которой летальность продолжает расти [3, 4].

Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [5]. Частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [6]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена [7], более быстрому прогрессированию заболевания [8], значимому снижению качества жизни больных [9] и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [5, 10]. Более того, при обострениях ХОБЛ декомпенсируются

сопутствующие хронические заболевания [11] и повышается риск развития сердечно-сосудистых событий [12]. Тяжелые обострения являются основной причиной смерти больных ХОБЛ [13].

Гиперпродукция мокроты и плохой клиренс бронхиального дерева могут представлять серьезную проблему для многих пациентов с обострением ХОБЛ [14]. При использовании специальных методов улучшения дренажа дыхательных путей с помощью высокочастотных методов, модулирующих воздушный поток, у таких пациентов возможно достичь существенного улучшения состояния.

Один из таких методов — **высокочастотные колебания (осцилляции) грудной стенки** (ВЧКГС), которые через грудную клетку передаются на дыхательные пути и проходящий по ним поток газа и улучшают не только легочный газообмен, но и клиренс дыхательных путей [15]. Такие колебания создаются с помощью надувного жилета, который плотно облегает грудную клетку и соединен с воздушным компрессором, надувающим жилет в пульсовом режиме, при этом частота осцилляций и давление воздуха в жилете регулируются в зависимости от задач терапии и состояния пациента: при более низких частотах увеличивается объем воздуха, перемещаемого в легкие, при более высоких частотах возрастает скорость воздушного потока [16]. В отличие от традиционных методов — кинезитерапии, мануальной перкуссии грудной клетки — метод ВЧКГС обычно не требует участия медицинского персонала.

Эффективность метода ВЧКГС продемонстрирована у пациентов с муковисцидозом [16–19], бронхоэктатической болезнью [20] и при стабильном течении тяжелой ХОБЛ [21]. Однако данные о возможности использования ВЧКГС при обострении ХОБЛ практически отсутствуют. Целью данного исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности метода ВЧКГС у больных с обострением ХОБЛ.

Материалы и методы

В проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование были включены больные, госпитализированные в стационар по поводу обострения ХОБЛ. Критерии включения в исследование: возраст — ≥ 50 лет, индекс курения — ≥ 10 пачко-лет, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — ≤ 50 %, отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ) — ≤ 70 %, обострение ХОБЛ 1-го и 2-го типов согласно классификации *Anthonisen* [22], ежедневная продукция мокроты > 25 мл в сутки в течение как минимум 3 последовательных дней.

Критерии исключения: бронхиальная астма, диффузные бронхоэктазы, сердечная недостаточность, пневмония и другие заболевания легких, нестабильная гемодинамика, сердечные аритмии, кровохарканье.

Все пациенты в первые 1–2 суток госпитализации были случайным методом разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы получали в дополнение

к стандартной терапии ВЧКГС в течение 8–14 дней, контрольной — только стандартную терапию. В стандартную терапию были включены ингаляции бронхолитических препаратов через небулайзер (ипратропия бромид и / или сальбутамол или фенотерол / ипратропий) 4–6 раз в сутки, преднизолон (в среднем 30–40 мг в сутки *per os*), антибактериальные препараты, кислород и неинвазивная вентиляция легких (при необходимости).

ВЧКГС проводилась с помощью системы *Vest® Airway Clearance System* (Hill-Rom, Batesville, Indiana, США). Система *Vest® Airway Clearance System* состоит из надувного жилета, соединенного 2 трубками с дистанционным генератором воздушного потока, производящего осцилляционные воздушные толчки. Пациент находился в сидячем положении, длительность процедур составляла 15–25 мин 2 раза в сутки (около 11:00 и около 16:00 ч). Параметры ВЧКГС: частота осцилляций 10–15 Гц (основана на индивидуальной переносимости пациентов), уровень давления воздушных толчков — 4–6 см вод. ст. [14].

Симптомы пациентов оценивались с помощью валидизированных клинических шкал *Breathlessness, Cough, and Sputum Scale* (BCSS) [23], *COPD Assessment Test* (CAT) [24, 25] и *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* (mMRC) [26]. Ежедневные симптомы записывались в регистрационную карту пациента. Оценка клинических симптомов проводилась в 1, 3 и 7-й дни госпитализации. Мокрота собиралась ежедневно в специальные контейнеры и утром оценивалось ее количество.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась путем анализа кривой «поток–объем» на компьютерном спироанализаторе *Flowscreen* (Erich Jaeger, Wurzburg, Германия). При анализе спирометрии использовались показатели ФЖЕЛ и ОФВ₁. Оценка полученных результатов проведена при сопоставлении данных с должными величинами, рассчитанных по формулам Европейского сообщества стали и угля [27]. Газовый анализ артериальной крови проводился экспресс-методом на автоматическом анализаторе *ABL800 FLEX* (Radiometer Copenhagen, Дания). Забор крови для анализа осуществлялся путем пункции лучевой артерии гепаринизированным шприцем. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови измерялся иммунометрическим экспресс-методом с помощью системы *NycoCard II Test Kit* (Axis-Shield of Oslo, Норвегия). Оценка лабораторных и функциональных показателей проводилась в 1-й и 7-й дни госпитализации.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 10.0. StatSoft, Inc.* Все численные данные представлены как *mean ± SD*. Достоверность различий одноименных показателей внутри одной группы определялась при помощи парного t-критерия Стьюдента. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась при помощи критерия Манна–Уитни (*U-test*). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

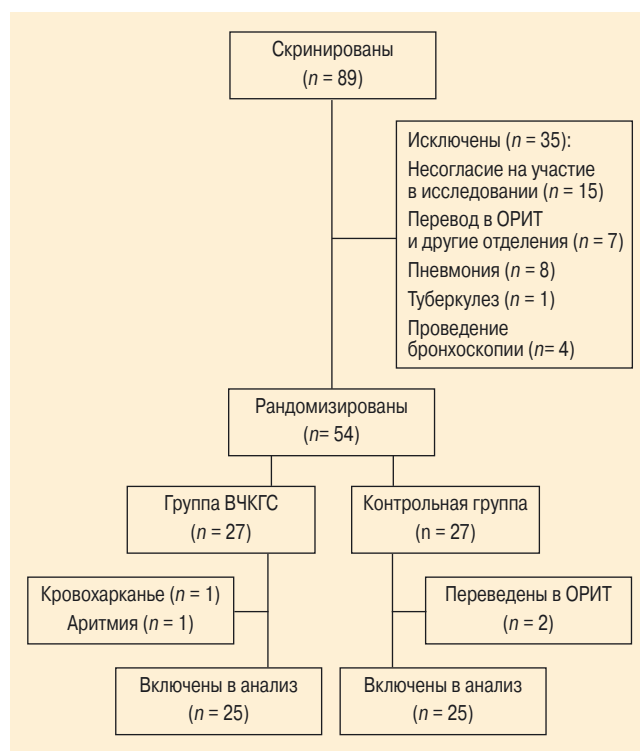


Рис. 1. Схема исследования

Примечание: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.
Figure 1. The study design

Результаты и обсуждение

Скринированы пациенты с ХОБЛ ($n = 89$), госпитализированных в стационар по поводу обострения ХОБЛ. Рандомизированы больные ($n = 54$), удовле-

Таблица 1
Характеристика пациентов с ХОБЛ,
включенных в исследование

Table 1
Characterization of COPD patients involved in the study

Параметры	Группа ВЧКГС, $n = 25$	Контрольная группа, $n = 25$	p
Пол, м / ж	21 / 4	23 / 2	0,428
Средний возраст, годы	$64,1 \pm 7,5$	$63,4 \pm 7,1$	0,736
Индекс массы тела, кг / м ²	$32,1 \pm 8,2$	$33,2 \pm 8,4$	0,444
Стаж курения, пачко-лет	$43,5 \pm 7,3$	$40,3 \pm 6,5$	0,166
ОФВ ₁ , %	$36,2 \pm 13,1$	$39,3 \pm 15,2$	0,264
ФЖЕЛ, %	$56,3 \pm 20,5$	$58,2 \pm 16,5$	0,720
Одышка, шкала MRC, баллы	$3,1 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,7$	0,616
Симптомы, шкала BCSS, баллы	$9,0 \pm 2,5$	$9,0 \pm 2,6$	0,999
Симптомы, шкала CAT, баллы	$27,9 \pm 7,3$	$27,3 \pm 6,9$	0,767
ЧДД, мин ⁻¹	$22,0 \pm 1,3$	$21,6 \pm 1,2$	0,264
SpO ₂ , %	$91,5 \pm 3,4$	$90,2 \pm 2,8$	0,147
PaO ₂ , мм рт. ст.	$62,1 \pm 10,4$	$61,3 \pm 8,9$	0,771
PaCO ₂ , мм рт. ст.	$42,4 \pm 8,1$	$43,1 \pm 7,9$	0,758
pH	$7,43 \pm 0,05$	$7,43 \pm 0,04$	0,999
HCO ₃ ⁻	$32,4 \pm 6,2$	$32,2 \pm 5,8$	0,907
СРБ, мг / л	$17,3 \pm 7,9$	$18,3 \pm 7,8$	0,681

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений.

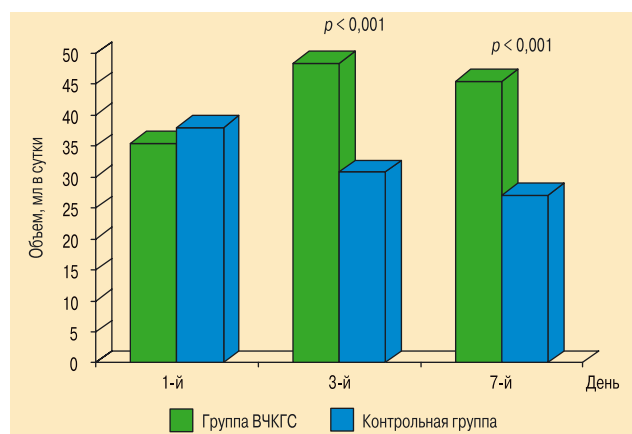


Рис. 2. Динамика объема мокроты у пациентов с ХОБЛ (мл в сутки)
Figure 2. Change in sputum volume in COPD patients (ml × day⁻¹)

творяющие всем критериям включения и исключения исследования. Однако 4 больных выбыли из исследования до завершения периода исследования, таким образом, исследование завершили 50 пациентов (25 — в группе ВЧКГС и 25 — в группе стандартной терапии) (рис. 1). По своим демографическим и клиническим параметрам больные двух групп терапии не различались между собой (табл. 1). Все больные были актуальными ($n = 38$) или бывшими ($n = 12$) курильщиками (средний стаж курения около 42 пачко-лет) с частыми обострениями ХОБЛ (около 2–4 обострений в год). По функциональным показателям и параметрам газового состава артериальной крови группы пациенты были сопоставимы между собой (см. табл. 1). У включенных в исследование установлена ХОБЛ III и IV стадии по GOLD (средний ОФВ₁ — около 37 %_{долж.}) (см. табл. 1). Согласно классификации *Anthonisen*, у больных отмечены обострения ХОБЛ 1-го ($n = 37$) и 2-го ($n = 13$) типов. У большинства больных ХОБЛ ($n = 45$) отмечены сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет и др.).

При использовании ВЧКГС у пациентов с ХОБЛ отмечено повышение суточного объема откашливаемой мокроты по сравнению со стандартной терапией, и эти различия были достоверными на 3-й и 7-й дни исследования (для всех сравнений $p < 0,001$) (рис. 2).

Выраженность одышки по шкале mMRC достоверно уменьшилась у пациентов обеих сравниваемых групп (в среднем на 0,9 и 0,7 балла в группах ВЧКГС и контроля соответственно), однако статистически значимых различий по этому показателю между двумя группами терапии ($p = 0,110$) не отмечено (рис. 3). Выраженность симптомов по шкале CAT достоверно уменьшилась только у получавших терапию ВЧКГС (в среднем на 5,9 балла), отличия по данному параметру между группами также не были достоверными ($p = 0,091$) (рис. 4). Тяжесть симптомов по шкале BCSS достоверно уменьшилась и в группе ВЧКГС, и в группе сравнения (в среднем на 3,4 и 1,5 балла соответственно), причем различия по показателю BCSS были достоверными между группами терапии в конце исследования ($p = 0,006$) (рис. 5).

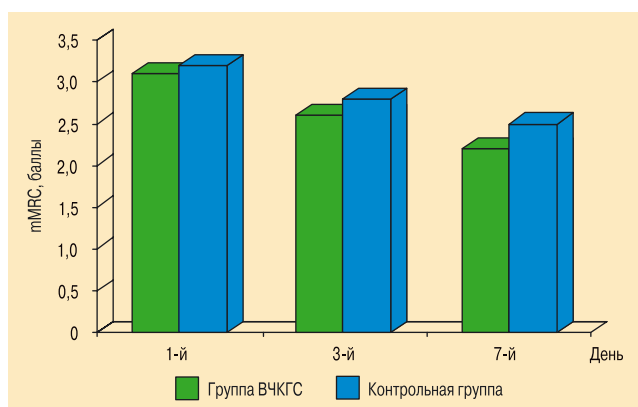


Рис. 3. Динамика одышки по шкале mMRC (средние значения) у больных ХОБЛ

Figure 3. Change in dyspnea measured by mMRC scale (M) in COPD patients

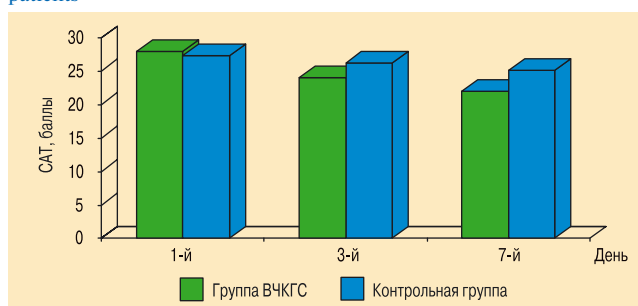


Рис. 4. Динамика симптомов по шкале CAT (средние значения) у больных ХОБЛ

Figure 4. Change in symptoms measured by CAT test (M) in COPD patients

В ходе исследования в обеих группах отмечены снижение тахикардии и тахипноэ, прирост функциональных показателей (ОФВ₁ и ФЖЕЛ), однако по данным параметрам достоверных различий между пациентами сравниваемых групп ($p > 0,05$) не выявлено (табл. 2). У получавших терапию ВЧКГС к концу исследования отмечено более выраженное улучшение показателей оксигенации по сравнению с группой контроля, данные различия были достоверными ($p = 0,001$ – для SpO₂ и $p = 0,001$ – для PaO₂) (см. табл. 2). Также в группе активной терапии к 7-му дню исследования наблюдалось более существенное снижение уровней СРБ по сравнению с пациентами контрольной группы ($p = 0,001$) (рис. 6, см. табл. 2).

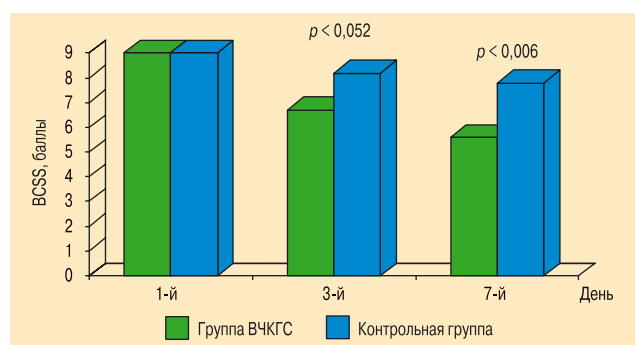


Рис. 5. Динамика симптомов по шкале BCSS (средние значения) у больных ХОБЛ

Figure 5. Change in symptoms measured by BCSS scale (M) in COPD patients

Терапия ВЧКГС хорошо переносилась больными ХОБЛ, нежелательные явления отмечены у 2 больных: незначительное кровохарканье и обратимый пароксизм мерцательной аритмии (оба пациента были выведены из исследования).

По результатам данного исследования продемонстрировано, что включение метода ВЧКГС в программу терапии обострения ХОБЛ позволяет повысить эффективность лечения пациентов с ХОБЛ с гиперпродукцией бронхиального секрета и нарушением мукоцилиарного транспорта.

Механизм действия ВЧКГС можно объяснить следующим образом: благодаря сдавлению грудной клетки, пассивным эластическим свойствам респираторной системы и активному экспираторному мышечному усилию ВЧКГС создают осцилляторный

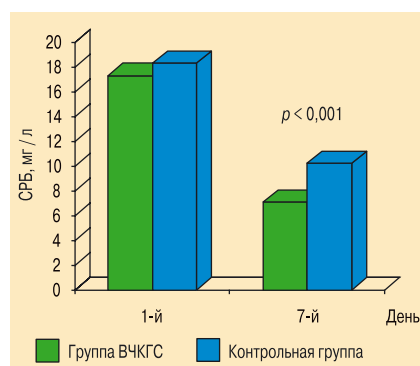


Рис. 6. Динамика показателя СРБ (средние значения) у пациентов с ХОБЛ

Figure 6. Change in C-reactive protein level (M) in COPD patients

Таблица 2
Динамика функциональных и лабораторных показателей у больных ХОБЛ
Table 2
Change in functional and laboratory parameters of COPD patients

Параметры	1-й день		p	7-й день		p
	группа ВЧКГС	контрольная группа		группа ВЧКГС	контрольная группа	
ЧДД, мин ⁻¹	22,0 ± 1,3	21,6 ± 1,2	0,533	19,4 ± 0,6	19,5 ± 1,3	0,630
ЧСС, мин ⁻¹	86,7 ± 9,7	90,1 ± 8,7	0,196	79,3 ± 4,5	82,1 ± 7,8	0,095
ОФВ ₁ , %	36,2 ± 13,1	39,3 ± 15,2	0,264	39,2 ± 14,1	41,3 ± 14,2	0,605
ФЖЕЛ, %	56,3 ± 20,5	58,2 ± 16,5	0,890	59,8 ± 19,5	61,2 ± 17,4	0,806
SpO ₂ , %	91,5 ± 3,4	90,2 ± 2,8	0,307	95,0 ± 2,1	92,5 ± 2,6	0,001
PaO ₂ , мм рт. ст.	62,1 ± 10,4	61,3 ± 8,9	0,307	70,9 ± 9,1	65,2 ± 8,9	0,030
PaCO ₂ , мм рт. ст.	42,4 ± 8,1	43,1 ± 7,9	0,707	42,4 ± 8,0	44,2 ± 7,9	0,162
pH	7,432 ± 0,05	7,433 ± 0,04	0,673	7,428 ± 0,04	7,432 ± 0,04	0,670
СРБ, мг / л	17,3 ± 7,9	18,3 ± 7,8	0,681	7,1 ± 3,1	10,2 ± 3,1	0,001

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

экспираторный воздушный поток, а при спонтанном вдохе за счет работы инспираторных мышц и эластической тяги грудной стенки формируется обратный инспираторный осцилляторный поток [28]. Высокочастотные колебания распространяются вдоль дыхательных путей и вызывают вибрации трахеобронхиального секрета, что усиливает мукоцилиарный клиренс в нижних дыхательных путях и способствует мобилизации и лучшему отхождению бронхиального секрета.

P.M.A. Carverley et al. показано, что ВЧКГС у здоровых добровольцев приводит к снижению функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) в среднем на 130–270 мл, в зависимости от частоты осцилляций [29]. Уменьшение ФОЕ на фоне терапии ВЧКГС также показано и у пациентов с обструктивными заболеваниями легких [16, 28].

Выявлено, что при ВЧКГС улучшаются показатели оксигенации у больных ХОБЛ, что, вероятно, отражает более эффективный транспорт газа в легких на фоне ВЧКГС. *J.C. Darbee et al.* обнаружено, что при ВЧКГС с частотой осцилляций 10–15 Гц в течение 15–30 мин у больных с обструктивными нарушениями повышалась равномерность вентиляции и улучшалась диффузия в легких [30].

Механизм повышения равномерности вентиляции заключается в усилении движения воздуха в альвеолах и ускорении их наполнения и опорожнения. Эти процессы зависят от диаметра дыхательных путей и эластичности легочной ткани. При малой растяжимости легочной ткани и высоком сопротивлении дыхательных путей, которые наблюдаются у больных с обструктивными заболеваниями легких, наполнение и опорожнение участков легких с «воздушными ловушками» и участков с нормальной вентиляцией происходит с разной скоростью [31]. Благодаря положительному давлению, прикладываемому к грудной стенке, при ВЧКГС улучшается легочная вентиляция в гиповентилируемых или полностью закрытых участках легких за счет улучшения проникновения воздуха в эти участки.

A.K. Mahajan et al. продемонстрированы результаты многоцентрового рандомизированного исследования с целью оценки переносимости ВЧКГС у госпитализированных больных ($n = 52$) с обострением обструктивных заболеваний (ХОБЛ и бронхиальной астмы) [32, 33]. ВЧКГС проводилось уже в 1-е сутки госпитализации по 15 мин 3 раза в день. Показатели бронхиальной проходимости, объем мокроты, общее самочувствие менялись одинаково как в группе ВЧКГС, так и в группе плацебо, однако на фоне ВЧКГС одышка уменьшилась достоверно больше: на –1,5 балла по шкале Борга по сравнению с отсутствием динамики в группе плацебо [32, 33]. В рандомизированном исследовании ВЧКГС проводилась больным ($n = 16$) с обострением ХОБЛ III–IV стадии (GOLD) по 20 мин 3 раза в день в течение 5 дней. При терапии ВЧКГС в дополнение к стандартному лечению у больных ХОБЛ достоверно изменился прирост показателя пройденного расстояния по результатам 6-минутного шагового теста (прирост

150 м vs 107 м в контрольной группе) и уменьшению одышки [34].

При использовании метода ВЧКГС показатели одышки по шкале mMRC более значимо не уменьшались, но достоверно снижалась выраженность респираторных симптомов по шкале BCSS. Полученные данные можно объяснить относительно низкой «реагируемостью» шкалы mMRC в ответ на терапевтические вмешательства, что отмечено многими экспертами [35]. С другой стороны, выраженный ответ на терапию ВЧКГС со стороны шкалы BCSS можно объяснить более высокой чувствительностью данного опросника к терапии [36, 37], а также тем, что 2 его основных домена связаны с оценкой кашля и отхождения мокроты, т. е. симптомов, которые претерпевают наибольшие изменения при использовании методик, влияющих на клиренс дыхательных путей.

В недавно проведенном исследовании *A. Nicolini et al.* сравнивались 3 метода терапии у пациентов с бронхоэктазами в течение 15 дней: ВЧКГС ($n = 10$), традиционная физиотерапия ($n = 10$) и медикаментозная терапия ($n = 10$) [20]. И при ВЧКГС, и при традиционной физиотерапии показатели функциональных тестов и качества жизни улучшились по сравнению с контрольной группой (медикаментозная терапия). Однако при ВЧКГС по сравнению с традиционной физиотерапией более быстро снижались уровни СРБ сыворотки крови и маркеров бронхиального воспаления (снижение процента нейтрофилов и макрофагов мокроты). Похожие результаты получены и в данном исследовании, что позволяет говорить о том, что улучшение дренажа дыхательных путей приводит к уменьшению выраженности локального и системного воспаления. Безусловно, необходимы новые, более широкомасштабные исследования эффектов ВЧКГС у больных ХОБЛ.

Терапия ВЧКГС достаточно хорошо воспринимается и переносится пациентами, число нежелательных явлений относительно невелико. По данным практически всех опубликованных работ больные не испытывают неприятных ощущений во время сеансов ВЧКГС [38], лишь при высокой частоте осцилляций (≥ 18 Гц) некоторые пациенты (до 12 %) могут отмечать небольшое усиление одышки [16].

Заключение

Таким образом, продемонстрированы следующие преимущества использования терапии ВЧКГС:

- улучшение отхождения мокроты при обострении ХОБЛ;
- достоверное уменьшение клинических симптомов, оцененных по шкале BCSS (включающих оценку одышки, кашля и продукции мокроты);
- более быстрое улучшение параметров оксигенации (SpO_2 и PaO_2);
- более быстрое уменьшение выраженности системной воспалительной реакции (снижение уровня СРБ).

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2015. www.goldcopd.org
2. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbation. *Chest*. 2000; 117: 398S–401S.
3. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *Morb. Mortal. Wkly Rep. Surveill. Summ*. 2002; 51: 1–16.
4. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1498–1504.
5. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med*. 2006; 5: 343–349.
6. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363: 1128–1138.
7. O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations: pathophysiology. *Thorax*. 2006; 61: 354–361.
8. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002; 57: 847–852.
9. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 151: 1418–1422.
10. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002; 121: 1449–1455.
11. Celli B.R., Barnes P.J. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 2007; 29: 1224–1238.
12. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010; 137: 1091–1097.
13. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995; 274: 1852–1857.
14. Chakravorty I., Chahal K., Austin G. A pilot study of the impact of high frequency chest wall oscillation in chronic obstructive pulmonary disease patients with mucus hypersecretion. *Int. J. COPD*. 2011; 6: 693–699.
15. Чикина С.Ю., Авдеев С.Н. Использование метода высокочастотной осцилляции грудной стенки в лечении заболеваний органов дыхания. *Респираторное обозрение*. 2012; 1: 76–80. / Chikina S.Yu., Avdeev S.N. The high frequency chest wall oscillation method in treatment of respiratory diseases. *Respiratornoe obozrenie*. 2012; 1: 76–80 (in Russian).
16. Kempainen R.R., Milla C., Dunitz J. et al. Comparison of settings used for high-frequency chest-wall compression in cystic fibrosis. *Respir. Care*. 2010; 55: 695–701.
17. Osman L.P., Roughton M., Hodson M.E., Pryor J.A. Short-term comparative study of high frequency chest wall oscillation and European airway clearance techniques in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2010; 65: 196–200.
18. Warwick W.J., Hansen L.G. The long-term effect of high-frequency chest compression therapy on pulmonary complications of cystic fibrosis. *Pediatr. Pulm*. 1991; 11: 265–271.
19. Bradley J.M. High frequency chest wall oscillation in cystic fibrosis. *Thorax*. 2010; 65: 189–190.
20. Nicolini A., Cardini F., Landucci N. et al. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm. Med*. 2013; 13: 21.
21. Мещерякова Н.Н. Высокочастотная осцилляция грудной клетки в реабилитации больных ХОБЛ. *Медицинский совет*. 2013; 311: 6–9. / Meshcheryakova N.N. High frequency chest wall oscillation in pulmonary rehabilitation of patients with COPD. *Meditsinskiy sovet*. 2013; 311: 6–9 (in Russian).
22. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med*. 1987; 106: 196–204.
23. Leidy N.K., Rennard S., Schmier J. et al. The breathlessness, cough, and sputum scale. The development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest*. 2002; 124: 2182–2191.
24. Dodd J.W., Hogg L., Nolan J. et al. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multi-centre prospective study. *Thorax*. 2011; 66: 425–429.
25. Lee B.Y., Lee S., Lee J.S. et al. Validity and reliability of CAT and Dyspnea-12 in bronchiectasis and tuberculous destroyed lung. *Tuberc. Respir. Dis*. 2012; 72: 467–474.
26. 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.
27. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur. Respir. J*. 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
28. Braveman J., Nozzarella M. High-frequency chest compression advanced therapy for obstructive lung disease. *Respir. Ther*. 2007; 2: 48–51.
29. Carverley P.M.A., Chang H.K., Vartian V., Zidulka A. High-frequency chest wall oscillation. Assistance to ventilation in spontaneously breathing subjects. *Chest*. 1986; 89: 218–223.
30. Darbee J.C., Kanga J.F., Ohtake P.J. Physiologic evidence for high-frequency chest wall oscillation and positive expiratory pressure breathing in hospitalized subjects with cystic fibrosis. *Physiol. Ther*. 2005; 85: 1278–1289.
31. Isabey D., Harf A., Chang H.K. Alveolar ventilation during high-frequency oscillation: core dead space concept. *J. Appl. Physiol*. 1984; 56: 700–707.
32. Mahajan A.K., Diette G.B., Hatipoğlu U. et al. High frequency chest wall oscillation for asthma and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized sham-controlled clinical trial. *Respir. Res*. 2011; 12: 120.
33. Krishnan J., Ridge A., Walker Harris V. et al. Treating exacerbations of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with high frequency chest wall oscillation (HFCWO) in hospitalized patients. *Eur. Respir. Congress*. 2010; N 3869.
34. Goktalay T., Akdemir S., Coskun A. et al. Evaluation of contribution of high frequency chest wall oscillation treatment to medical treatment in patients with acute exacerbations of COPD. *Eur. Respir. Congress*. 2011; N1245.
35. Cazzola M., Hanania N.A., MacNee W. A review of the most common patient-reported outcomes in COPD –

- revisiting current knowledge and estimating future challenges. *Int. J. COPD*. 2015; 10: 725–738.
36. Leidy N.K., Rennard S.I., Schmier J. et al. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest*. 2003; 124: 2182–2191.
37. Leidy N.K., Schmier J.K., Jones M.K. et al. Evaluating symptoms in chronic obstructive pulmonary disease: validation of the Breathlessness, Cough and Sputum Scale. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. A): S59–S70.
38. Allan J.S., Garrity J.M., Donahue D.M. High-frequency chest-wall compression during the 48 hours following thoracic surgery. *Respir. Care*. 2009; 54: 340–343.

Поступила 30.06.16
УДК 616.24:036.12-092
Received June 30, 2016
UDC 616.24:036.12-092

Информация об авторах

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

Гусева Надежда Андреевна – аспирант ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: nadik_86@bk.ru

Нуралиева Галия Сериковна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: galia32@yandex

Author information

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

Guseva Nadezhda Andreevna, PhD student, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: nadik_86@bk.ru

Nuralieva Galiya Serikovna, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: galia32@yandex

Влияние вакцинопрофилактики на качество жизни и прогностические индексы у больных хронической обструктивной болезнью легких

Г.Л.Игнатова, В.Н.Антонов, О.В.Родионова, И.В.Гребнева, М.С.Бельснер

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России: 454092, Челябинск, Воровского, 64

Резюме

Число пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) не уменьшается год от года. Для стабильного ведения пациентов необходимы дополнительные инструменты и методы воздействия, а также подходы к оценке эффективности лечебных программ. Известно, что способность лекарственных средств улучшать функциональные показатели не всегда приводит к улучшению самочувствия пациентов и увеличению уровня их повседневного функционирования. В связи с этим особую актуальность имеет оценка качества жизни (КЖ) как маркера эффективности терапии. *Цель.* Оценка влияния вакцинопрофилактики на показатели КЖ и основные прогностические индексы BODE, DOSE, ADO у больных ХОБЛ в течение 3 лет наблюдения. *Материалы и методы.* В исследование включены пациенты мужского пола ($n = 362$) с диагнозом ХОБЛ. Для вакцинопрофилактики использовались 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина (ПКВ-13) Превенар-13 и поливалентная пневмококковая вакцина (ППВ-23) Пневмо-23. Оценка КЖ проводилась с помощью 2 опросников: русскоязычной версии опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и универсального опросника COPD Assessment Test (CAT). Рассчитаны прогностические оценочные индексы BODE, DOSE, ADO. *Результаты.* Вакцинопрофилактика ПКВ-13 и ППВ-23 оказывает положительное влияние на КЖ в 1-й год после вакцинации, но с замедлением эффекта у ППВ-23 к 3-му году наблюдения. Применение вопросников КЖ позволяет ориентироваться в корректности выбранной лечебной тактики как в ранние, так и в отдаленные периоды наблюдения пациентов с ХОБЛ. Индексы BODE, DOSE, ADO имеют достоверную, статистически значимую тенденцию к снижению через 1 год с сохранением эффекта через 3 года наблюдения у пациентов после вакцинации ПКВ-13. *Заключение.* Вакцинация с применением ПКВ-13 позволяет сократить суммарные издержки системы здравоохранения в течение 3 лет до 11 357 руб. (78 %), в т. ч. за счет длительного сохранения эффекта, демонстрируя значимое преимущество над ППВ-23 как с клинической, так и экономической точек зрения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, вакцинопрофилактика, качество жизни.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-473-480

Evaluation of quality of life and prognostic scales in patients with chronic obstructive pulmonary disease

G.L.Ignatova, V.N.Antonov, O.V.Rodionova, I.V.Grebneva, M.S.Bel'sner

South Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russia

Summary

The aim of this study was assessment of vaccination effects on quality of life and main prognostic scores in COPD patients. *Methods.* The study involved 362 male patients with COPD. Vaccination was done using 13-valent conjugate pneumococcal vaccine Prevenar-13 (PCV13) and polyvalent pneumococcal vaccine Pnevmo-23 (PPV23). Quality of life was assessed using the Russian version of SGRQ and CAT questionnaire. Prognostic BODE, DOSE and ADO scores were calculated. *Results.* Vaccination with PCV13 and PPV23 was associated with improvement in quality of life in 1 year after vaccination, though this effect of PPV23 decreased to the 3rd year. Quality of life questionnaires help to assess the therapeutic strategy chosen both in early and delayed follow-up. BODE, DOSE, and ADO scores have demonstrated a reliable and statistically significant decrease in 1 year after vaccination; for PCV13, this effect maintained in 3 years after vaccination. *Conclusion.* Vaccination with PCV13 could reduce total 3-year healthcare expenses to 11,357 RUB (78%), partly due to long-term maintenance of the effect of vaccination. This is an important advantage of PCV13 over PPV23 both from economic and clinical points of view.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, vaccination, quality of life.

Проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) из года в год не теряет своей актуальности. Несмотря на то, что в настоящее время в арсенале врача-пульмонолога имеется множество медикаментозных и немедикаментозных средств управления состоянием пациентов, заболеваемость и смертность ежегодно увеличиваются. В большинстве проведенных эпидемиологических исследований продемонстрирован неуклонный рост заболеваемости и смертности от ХОБЛ как в развитых, так и в развивающихся странах [1–3]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) экономический ущерб от ХОБЛ к 2020 г. переместит-

ся на 5-е место, опередив другие заболевания респираторной системы, в т. ч. туберкулез легких [1, 3]. До 2020 г. предполагается стабилизация уровня заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и онкологических нозологий, но в то же время прогнозируется рост ХОБЛ, что приведет в конечном итоге к перемещению данной патологии в общей структуре распространенности на 3-е место [3].

Со времени принятия 1-й версии согласительного доклада «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) прошло уже 15 лет. Тем не менее остается достаточно много не-

шенных задач и проблем. В последнем пересмотре GOLD (2016) подчеркивается особая важность влияния адекватного лечения на выживаемость пациентов и, несомненно, — на его качество жизни (КЖ). Содержание раздела терапии осталось прежним, но информация разделилась на 2 части — задачи, направленные на немедленное улучшение состояния пациентов, уменьшение выраженности симптомов заболевания, и задачи по уменьшению риска развития неблагоприятных событий в будущем (примером такого события являются обострения). Данное изменение подчеркивает необходимость рассмотрения как непосредственного, так и отсроченного влияния ХОБЛ на здоровье пациентов [3, 4].

Базовым компонентом ведения больных остается бронходилатационная терапия. Бронхолитические препараты применяются по потребности или регулярно для предотвращения появления или уменьшения выраженности симптомов (уровень доказательности А). Однако их применение не позволяет полностью осуществлять контроль над заболеванием как в ближайшей, так и отдаленной перспективе. При обострении заболевания возникает необходимость в повышении дозы бронходилататора или добавление ингаляционных глюкокортикостероидов, что может вызвать токсические реакции. Установлено, что пациенты с ХОБЛ переносят от 1 до ≥ 4 обострений заболевания в течение 1 года, и именно частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих их КЖ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [5]. Одним из важнейших компонентов терапевтической тактики, согласно рекомендациям GOLD (2016), в настоящее время является использование пневмококковых вакцин [3].

Среди основных причин обострений ХОБЛ удельный вес инфекций достигает 80 %, из них 50 % — бактериальной этиологии [6]. Полученные в последнее время данные не только позволяют верифицировать бронхолегочную инфекцию, подтверждая ее роль при обострениях ХОБЛ, но и свидетельствуют о взаимосвязи тяжести обострения заболевания и характера выделенной микробной флоры. Так, среди больных с обострением ХОБЛ с показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) > 50 %_{долж.} ведущим этиологическим фактором инфекционного обострения (около 50 %) оказался *S. pneumoniae* [5, 6].

Медико-социальное значение обострений ХОБЛ определяется также высокой летальностью у данной категории больных. Так, госпитальная летальность колеблется от 4 до 10 %, достигая 24 % у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации [5, 7]. Еще более пессимистично оценивается долгосрочный прогноз у больных, госпитализированных по поводу тяжелого обострения ХОБЛ, летальность среди которых в течение ближайшего года приближается к 40 % [8].

Для стабильного ведения больного необходимы дополнительные инструменты и методы воздействия, а также подходы к оценке эффективности ле-

чебных программ. Известно, что способность лекарственных средств улучшать функциональные показатели не всегда приводит к улучшению самочувствия пациентов и увеличению уровня их повседневного функционирования [9]. В настоящее время особое внимание уделяется изучению КЖ больных как одного из важнейших показателей эффективности проводимого комплекса терапевтического воздействия [1]. Актуальность обусловлена тем, что анализ КЖ при ХОБЛ может дать важную дополнительную информацию о влиянии заболевания на состояние больного. При сравнении показателей КЖ больных ХОБЛ со здоровой группой появляется возможность оценки выраженности влияния заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование пациента, а по результатам сравнения показателей КЖ при различных способах терапии в течение длительного времени выявляется достоверная эффективность проводимого лечения с точки зрения самого больного [10, 11].

Целью данного исследования явилась оценка влияния вакцинопрофилактики на показатели КЖ и основные прогностические индексы BODE, DOSE, ADO у больных с ХОБЛ в течение 3 лет наблюдения.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты мужского пола ($n = 362$), проходившие лечение в ГБУЗ «Областная клиническая больница № 4» и Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск) в 2012–2014 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза GOLD (2011) [4].

Всем больным проводилось клиническое и инструментальное обследование — пульсоксиметрия; спирография при помощи аппарата *Microlab (Micro Medical Ltd., Великобритания)*, общая бодиплетизмография на приборе *Master Screen Body (Erich Jaeger GmbH, Германия)*, трансторакальная эхокардиография при помощи эхо-сканера *Vivid E9 (GE Healthcare, Норвегия)*.

Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (*Medical Research Council, MRC, C. Fletcher, 1952*) в баллах от 0 до 4 [11]. Проведен 6-минутный шаговый тест (6-МШТ), проанализирована частота госпитализаций с обострениями ХОБЛ. Рассчитан индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) по стандартной формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. У всех пациентов проведен анализ медикаментозной терапии. Оценка КЖ проводилась с помощью 2 опросников: русскоязычной версии опросника Госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и универсального опросника *COPD Assessment Test (CAT)* [3, 12, 13]. Рассчитаны прогностические оценочные индексы BODE, DOSE, ADO [3].

При помощи вопросника SGRQ проводится сравнительная оценка КЖ в зависимости от стадии заболевания, влияния различных программ фармакотерапии и других методов лечения, в т. ч. на КЖ, а также иных здравоохранительных инициатив, свя-

занных с организацией медицинской помощи, выбором врачебной тактики и образовательными программами [13]. В опросник SGRQ включено 76 вопросов, структурированных таким образом, что ответы на них отражают субъективную оценку больным респираторных расстройств (характер физической деятельности и ее ограничения; психосоциальная адаптация; влияние статуса здоровья на трудовую деятельность и повседневную активность; эмоциональное восприятие болезни; отношения с близкими людьми; потребность в лечении; прогноз заболевания). Опросник SGRQ состоит из 4 доменов (шкал): 1-я — шкала симптомов (*Symptoms*); 2-я — шкала активности (*Activity*); 3-я — воздействия (влияния) (*Impact*); 4-я — общий счет (*Total*).

Шкала симптомов затрагивает воздействие симптомов обструкции дыхательных путей, их частоту и серьезность. Шкала активности связана с видами деятельности, которые мотивируют или затрудняют дыхание больного ХОБЛ. Шкала воздействия включает ряд аспектов, связанных с социальной деятельностью и психологическими нарушениями, вызванными бронхообструктивным синдромом. Также подсчитывается общий счет, суммирующий влияние заболевания на общее состояние здоровья.

Оценка производится по 100-балльной шкале, при этом чем выше балл, тем более негативное влияние оказывает болезнь на КЖ респондента. С помощью данного вопросника рассчитывается КЖ больных как в целом (шкала *Total*), так и отдельно по каждой из 3 шкал — *Symptoms*, *Activity*, *Impact*. В исследованиях, проводимых в динамике заболевания, или при оценке эффективности различных лечебных программ клинически значимыми считаются изменения той или иной шкалы минимум на 4 балла [13].

Вопросник САТ состоит из 8 пар утверждений, противоположных друг другу. Они охватывают такие аспекты, как кашель, отделение мокроты, затруднение дыхания, одышка, ограничение активности, уверенность, сон и энергичность. Пациенту предлагается отметить точку, которая ближе всего к его ощущениям. Каждой точке придается балл. Считается, что сумма набранных баллов от 0 до 10 означает незначительное влияние болезни на повседневную жизнь, от 11 до 20 — умеренное, от 21 до 30 — выраженное, от 31 до 40 — очень серьезное. В отличие от вопросника SGRQ, для заполнения САТ требуется совсем немного времени, что делает его удобным

для повседневного использования в лечебной работе [1, 3].

Индекс BODE широко применяется для оценки состояния пациентов с бронхолегочной патологией и представляет собой мультипараметрическую систему балльной оценки состояния больного ХОБЛ, позволяющую предсказывать риск летального исхода от любой причины и легочной патологии. Оцениваются следующие параметры:

- 1) ограничение воздушного потока ($ОФВ_1$);
- 2) пройденная дистанция при 6-МШТ;
- 3) степень одышки по шкале mMRC;
- 4) ИМТ.

Расчет индекса производится следующим образом: определяется величина каждого показателя и соответствующий этой величине балл, затем все баллы суммируются. Итоговое значение находится в диапазоне от 0 до 10.

В индекс DOSE, позволяющий прогнозировать будущее обострение, включена оценка диспноэ (*Dyspnea*), обструкции (*Airflow Obstruction*), статуса курильщика (*Smoking Status*) и частоты обострений (*Exacerbation Frequency*). Расчет производится аналогично расчету индекса BODE.

Индекс ADO — это мультипараметрическая система балльной оценки состояния пациента с ХОБЛ, включающая анализ обструкции (*Airflow Obstruction*), диспноэ (*Dyspnea*) и возраст больного (*Old are*).

Для вакцинопрофилактики использовались 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина (ПКВ-13) Превенар-13 и поливалентная пневмококковая вакцина (ППВ-23) Пневмо-23.

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были разделены на 3 группы наблюдения: 1-ю ($n = 150$) составили больные ХОБЛ, вакцинированные ПКВ-13; 2-ю — вакцинированные ППВ-23 ($n = 32$). Группу сравнения составили больные ХОБЛ ($n = 212$), наблюдавшиеся в Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск), но по различным причинам не прошедшие вакцинацию пневмококковыми вакцинами. Средний возраст обследуемых больных составил $62,73 \pm 4,07$ года (табл. 1).

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа *Statistica* для *Windows 13*. Использовался *t-test* с неравными дисперсиями, 3-хвостовой. Рассчитывался относительный риск (*relative risk* — RR), доверительный интер-

Таблица 1
Возраст пациентов
Table 1
Age of patients

Степень тяжести по GOLD	Риск	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		<i>n</i>	возраст, годы	<i>n</i>	возраст, годы	<i>n</i>	возраст, годы
I	A	9	60,54 ± 4,01	2	59,93 ± 6,54	8	61,42 ± 4,24
II	B	22	62,13 ± 4,54	6	60,35 ± 5,12	21	63,43 ± 4,94
III	C	69	62,46 ± 4,50	10	61,24 ± 6,19	89	64,16 ± 4,28
IV	D	50	61,59 ± 4,35	14	61,12 ± 6,56	94	64,19 ± 4,72
Итого		150	61,68 ± 4,34	32	60,66 ± 6,10	212	63,30 ± 6,04

вал (ДИ) для разности средних. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

У пациентов всех 3 групп преобладали тяжелые формы заболевания и фенотип частых обострений, однако они были сопоставимы по возрасту и степени тяжести ХОБЛ. В исследовании проанализирована динамика изменения КЖ вакцинированных пациентов и больных без вакцинации (табл. 2).

При анализе полученных данных установлено, что исходные средние показатели шкал опросника SGRQ в группах достоверно не различались ($p > 0,05$). Через 1 год после начала наблюдения выявлены изменения КЖ всем шкалам опросника. Так, у пациентов в группе ПКВ-13 значение шкалы общего показателя КЖ снизилось на 5,83 балла (ДИ — 4,20–7,45; $p < 0,05$), что свидетельствует о статистически значимом улучшении КЖ по сравнению со сходными значениями. При анализе изменения КЖ по отдельным шкалам выявлено, что значение шкалы «Симптомы» достоверно уменьшилось на 12,51 балла (ДИ — 11,42–13,59; $p < 0,05$). Изменение субъективной оценки ограничения активности составило 4,06 балла (ДИ — 3,06–5,07; $p < 0,05$). Уровень КЖ по шкале «Влияние болезни» достоверно снизился на 6,52 балла (ДИ — 5,15–7,89; $p < 0,05$).

Через 3 года наблюдения тенденция к клинически и статистически значимому снижению показателей КЖ сохранилась. Общий показатель снизился на 5,1 балла (ДИ — 3,52–6,67; $p < 0,05$), по шкале «Симптомы» — на 12,34 балла (ДИ — 11,23–13,45; $p < 0,05$), по шкале «Активность» — на 3,17 балла (без значимой клинической значимости, но с достоверной статистической — ДИ 2,25–4,09; $p < 0,05$), по шкале «Влияние» — на 5,54 (ДИ — 4,13–6,94; $p < 0,05$).

В группе пациентов, вакцинированных ППВ-23, через 1 год после начала наблюдения выявлены изменения КЖ всем шкалам опросника, но с клинической значимостью (изменение на > 4 балла) — только по домену «Симптомы» — на 8,56 балла (ДИ — 6,13–10,99; $p < 0,05$). По домену «Активность» наблюдалось снижение на 3,4 балла (ДИ — 0,62–6,19; $p < 0,05$), по домену «Влияние» — на 1,87 балла (ДИ — 0,05–3,8; $p < 0,05$), по домену «Общий показатель» — на 2,18 балла (ДИ — 0,01–4,3; $p < 0,05$). Через 3 года наблюдения подобные тенденции имели еще менее выраженные изменения: клиническая значимость наблюдалась только по домену «Симптомы» — снижение на 4,06 балла от исходных (ДИ — 2,48–5,64; $p < 0,05$) и прирост на 4,5 балла по сравнению с 1-м годом наблюдения (ДИ — 1,97–7,02; $p < 0,05$).

В группе невакцинированных пациентов не отмечалось ни клинически, ни статистически значимого изменения параметров КЖ по всем критериям (см. табл. 2).

Результаты анализа динамики изменения КЖ по вопроснику САТ представлены в табл. 3.

Исходные средние показатели шкал опросника САТ в группах достоверно не различались ($p > 0,05$).

В группе вакцинированных ПКВ-13 средний балл исходно составил 24,61 (ДИ — 23,50–25,70; $p < 0,05$), что говорит о выраженном влиянии ХОБЛ на КЖ пациента. В 1-й год наблюдения отмечалось снижение показателя на 5,52 балла (ДИ — 18,33–19,82; $p < 0,05$), через 3 года изменение от исходного составило 5,0 балла (ДИ — 18,87–20,32; $p < 0,05$). При этом наблюдается статистически достоверная ($p < 0,001$) динамика как в 1-й, так и за 3-й годы наблюдения.

В группе вакцинированных ПКВ-23 средний балл исходно составил 24,81 (ДИ — 22,41–27,20; $p < 0,05$). В 1-й год наблюдения отмечалось снижение показателя на 5,75 балла (ДИ — 17,53–20,58; $p < 0,05$), через 3 года изменение от исходного составило 5,0 балла (ДИ — 18,87–20,32; $p < 0,05$).

Таблица 2
Динамика показателей * вопросника SGRQ
Table 2
Change in SGRQ scores

Индекс	Исходно	1-й год	3-й год
Превенар-13			
Симптомы	49,49 (48,57; 50,41)	36,98 (35,94; 38,01)	37,14 (36,11; 38,17)
Активность	39,35 (38,23; 40,46)	35,88 (34,36; 36,21)	36,18 (35,27; 37,08)
Влияние	38,69 (37,64; 39,74)	32,16 (31,02; 33,30)	33,15 (31,99; 34,31)
Суммарный	40,16 (38,99; 41,32)	34,33 (33,22; 35,43)	35,06 (33,95; 36,16)
Пневмо-23			
Симптомы	50,68 (49,15; 52,21)	42,12 (40,11; 44,13)	46,62 (44,94; 48,30)
Активность	37,84 (35,22; 40,45)	34,43 (31,88; 36,98)	36,43 (34,37; 38,49)
Влияние	37,75 (35,17; 40,32)	35,87 (33,12; 38,62)	36,31 (34,35; 38,26)
Суммарный	39,5 (37,02; 41,97)	37,31 (34,60; 40,02)	37,25 (35,17; 39,32)
Без вакцинации			
Симптомы	50,60 (49,90; 51,30)	50,72 (50,04; 51,39)	50,65 (49,95; 51,36)
Активность	41,52 (40,41; 42,63)	41,75 (40,64; 42,85)	41,96 (40,87; 43,05)
Влияние	40,13 (39,14; 41,12)	40,3 (39,33; 41,31)	40,42 (39,42; 41,42)
Суммарный	40,62 (39,61; 41,62)	40,91 (39,92; 41,90)	41,67 (40,64; 42,74)

Примечание: * — среднее, 95%-ный ДИ; $p < 0,05$.

Таблица 3
Динамика показателей опросника CAT по группам
Table 3
Change in CAT score

Вакцинация	Исходно	Группа	1-й год	Группа	3-й год	Группа	Достоверность, р
Превенар-13	24,60 (23,50; 25,70)	1	19,08 (18,33; 19,82)	4	19,6 (18,87; 20,32)	7	1-4 1-4 2-5 2-8
Пневмо-23	24,81 (22,41; 27,20)	2	19,06 (17,53; 20,58)	5	21,06 (19,97; 22,15)	8	< 0,05
Без вакцинации	24,51 (23,61; 25,42)	3	25,18 (24,37; 25,99)	6	25,51 (24,74; 25,28)	9	< 0,05

вило 3,5 балла (ДИ – 19,97–22,15; $p < 0,05$). При этом наблюдается статистически достоверная ($p < 0,05$) динамика как в 1-й, так и за 3-й годы наблюдения.

Таким образом, при вакцинировании ПКВ-13 и ППВ-23 показаны одинаковые результаты воздействия на КЖ в 1-й год после вакцинации, но с замедлением эффекта у ППВ-23 к 3-му году наблюдения.

В группе невакцинированных пациентов не отмечалось статистически значимого изменения параметров КЖ ни за 1-й, ни за 3-й годы наблюдения (см. табл. 3).

Кроме того, в исследовании были рассчитаны и проанализированы прогностические оценочные индексы BODE, DOSE, ADO до и после вакцинации (табл. 4).

В группе вакцинированных ПКВ-13 наблюдалось статистически значимое снижение индексов через 1 год с сохранением эффекта через 3 года наблюдения.

У пациентов после вакцинации ППВ-23 в 1-й год наблюдения отмечалась подобная же динамика, однако к 3-му году наблюдалось статистически значимое увеличение индексов.

В группе невакцинированных пациентов выявлена недовольная и незначительная динамика к снижению индексов за 1-й год наблюдения, вероятно, за счет коррекции терапии. К 3-му году наблюдения индексы практически вернулись к исходным показателям.

Экономическая оценка применения пневмококковых вакцин

Данные клинические преимущества в достижении высокой эффективности профилактики обострений ХОБЛ и устойчивом сохранении эффекта на фоне вакцинации ПКВ-13 также позволяют достигнуть

значимого экономического эффекта за счет сокращения числа обострений, в случае которых требуется как амбулаторное, так и госпитальное лечение. В исходно не различавшихся по частоте обострений группах пациентов вакцинация с применением ППВ-23 и ПКВ-13 значимо сократилось число обострений, требующих амбулаторного лечения ХОБЛ ($RR = 0,43$ (95%-ный ДИ – 0,26–0,69); $RR = 0,20$ (95%-ный ДИ – 0,14–0,29) соответственно), при этом при применении ПКВ-13 отмечено статистически значимое преимущество перед ППВ-23 ($RR = 0,47$ (95%-ный ДИ – 0,25–0,85)). Аналогичным образом, при использовании ПКВ-13 продемонстрировано статистически значимое преимущество перед ППВ-23 в купировании эпизодов ХОБЛ, требующих госпитализации ($RR = 0,22$ (95%-ный ДИ – 0,15–0,33)), в то время как воздействие ППВ-23 через 3 года значимо не отличается от такового в группе невакцинированных ($RR = 0,84$ (95%-ный ДИ – 0,68–1,03)). Значимое преимущество ПКВ-13 перед ППВ-23 также было достигнуто в предотвращении эпизодов заболевания пневмонией ($RR = 0,24$ (95%-ный ДИ – 0,10–0,57)), в то время как воздействие ППВ-23 значимо не отличалось от такового в группе без вакцинации ($RR = 1,71$ (95%-ный ДИ – 0,86–3,38)).

Учитывая стоимость законченного случая лечения ХОБЛ и пневмонии в Челябинской области, а также расходы на вакцинацию с применением ПКВ-13 и ППВ-23, определенные на основании конкурсных торгов (2015), были рассчитаны суммарные издержки системы здравоохранения на лечение больных ХОБЛ (см. рисунок).

Установлено, что в 3-летнем горизонте исследования расходы системы здравоохранения на лечение обострений ХОБЛ и эпизодов пневмонии достигают 52 298 руб. в пересчете на 1 пациента. В свою оче-

Таблица 4
Динамика показателей оценочных индексов по группам
Table 4
Change in prognostic scores

Индекс	Исходно			1-й год			3-й год			Достоверность, р
	Превенар-13	Пневмо-23	без вакцинации	Превенар-13	Пневмо-23	без вакцинации	Превенар-13	Пневмо-23	без вакцинации	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
BODE	4,66 (4,41; 4,91)	4,75 (4,24; 5,25)	4,66 (4,49; 4,83)	2,4 (2,21; 2,61)	2,68 (2,21; 3,15)	4,29 (4,12; 4,46)	2,44 (2,23; 2,66)	4,09 (3,58; 4,59)	4,86 (4,66; 5,06)	< 0,05
DOSE	3,63 (3,44; 3,82)	2,0 (1,82; 2,35)	3,46 (3,31; 3,62)	1,5 (1,39; 1,60)	1,5 (1,37; 1,81)	3,99 (3,85; 4,13)	1,58 (1,46; 1,70)	2,62 (2,45; 2,98)	3,45 (3,31; 3,60)	< 0,05
ADO	4,7 (4,5; 4,89)	4,5 (4,14; 4,85)	5,0 (4,86; 5,14)	3,06 (2,93; 3,19)	2,96 (2,64; 3,29)	4,41 (4,28; 4,55)	3,12 (2,98; 3,25)	3,96 (3,73; 4,20)	4,94 (4,76; 5,12)	< 0,05

Примечание: * – среднее, 95%-ный ДИ.

редь, применение ППВ-23 позволит сократить расходы системы здравоохранения на 45 %, при этом показано, что издержки в 3-й год не отличались от таковых в группе без вакцинации. В то же время за счет длительного сохранения эффекта вакцинация с применением ПКВ-13 позволяет сократить суммарные издержки системы здравоохранения в течение 3 лет до 11 357 руб. (78 %), демонстрируя значимое преимущество перед ППВ-23 как с клинической, так и экономической точек зрения.

Обсуждение

Анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о положительном и долгосрочном влиянии вакцинопрофилактики Превенар-13 на течение ХОБЛ. В случае применения вакцины Превенар-13 количество обострений ХОБЛ снижается более чем в 6 раз, госпитализаций — в 7 раз, число случаев пневмоний на фоне обострений ХОБЛ — в 6,25 раза [14]. Наряду с достоверными изменениями клинических параметров отмечается также субъективное улучшение, оцениваемое самим пациентом при заполнении вопросников КЖ. Кроме того, исследований и публикаций о прогностическом значении вакцинации недостаточно. Исходя из данных о клинической эффективности вакцинопрофилактики [14] отмечено, что результаты воздействия ПКВ-13 и ППВ-23 сходны только в 1-й год после вакцинации. К 3-му году наблюдения отмечается эффект «ускользания». Позиция ВОЗ (2012) по вак-

цинации пневмококковыми вакцинами следующая: «Для формирования иммунной памяти иммунизацию против пневмококковой инфекции предпочтительно начинать с вакцины ПКВ-13. Необходимость ревакцинации не определена. Лицам из групп высокого риска для расширения охвата серотипов в последующем может быть рекомендовано введение ППВ-23. Имеются данные клинических исследований вакцинации ППВ-23 через 1 год, а также через 3,5–4,0 года после вакцины ПКВ-13».

Подобные результаты отмечаются и при анализе КЖ пациентов и прогностических индексов. По мнению М.П.Костинова и А.Д.Протасова (2016), в работе которых показана схожая динамика клинических и иммунологических изменений, подобные результаты можно объяснить конъюгированием полисахарида с дифтерийным белком CRM197 в вакцине ПКВ-13 и тем самым — принципиально иным механизмом действия. Кроме того, после применения ПКВ-13 происходит формирование клеток памяти и долговременный иммунологический ответ, чего не наблюдается при использовании полисахаридной вакцины [15, 16].

С точки зрения практического подхода к обсуждаемой проблеме показано, что ведение пациентов с ХОБЛ не должно и не может ограничиваться только оценкой клинических данных. В случае недооценки параметров КЖ существенно снижается комплаентность пациентов, что может привести к ошибкам терапевтического воздействия. По мнению проф. В.П.Колосова, сравнение показателей КЖ

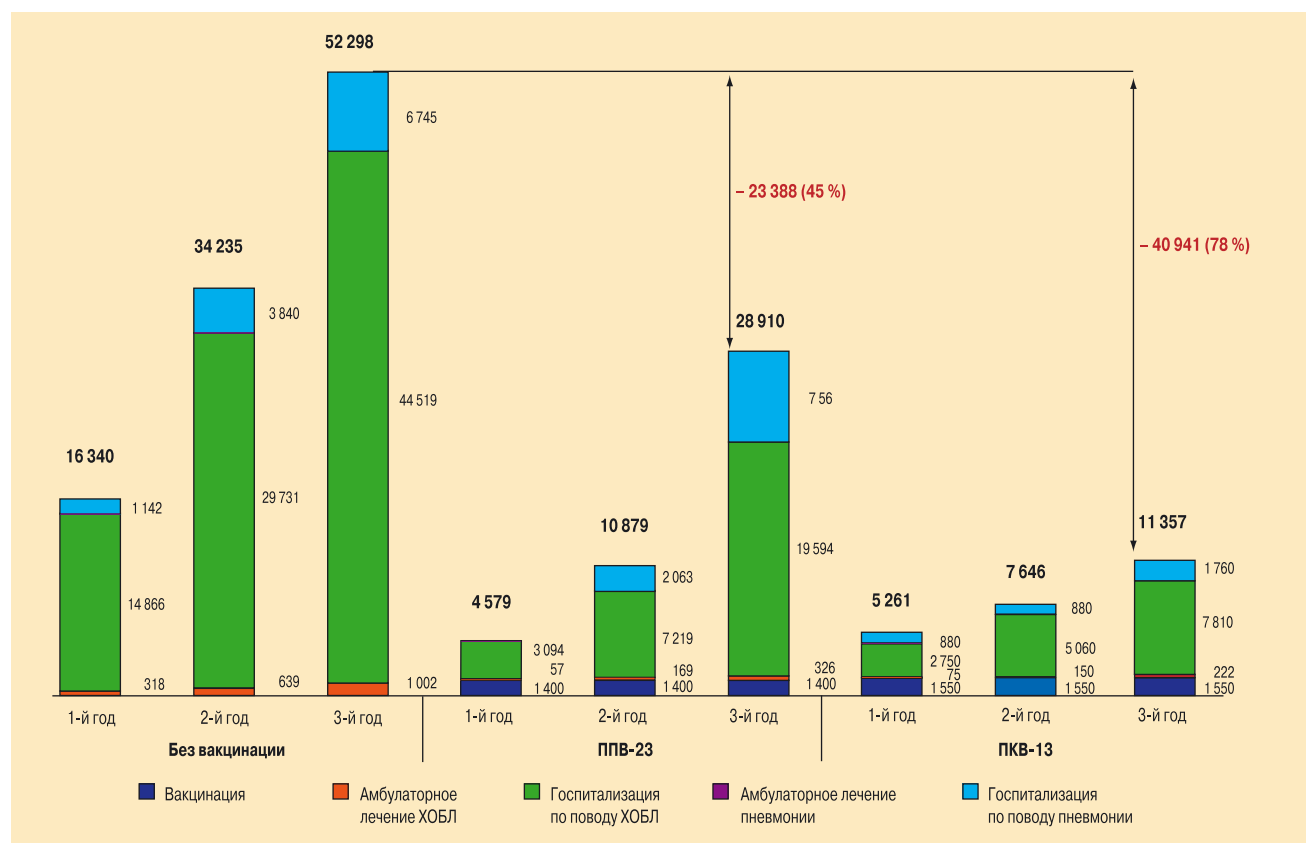


Рисунок. Суммарные издержки системы здравоохранения на лечение обострений ХОБЛ и эпизодов пневмонии, рубли.
Figure. Total healthcare costs (in rubles) for treatment of acute exacerbation of COPD and pneumonia

при различных способах терапии в течение длительного времени позволяет выявить достоверную эффективность проводимого лечения с точки зрения самого больного. Прогностические индексы, несмотря на простоту расчета, недостаточно широко применяются в повседневной практике, однако благодаря их использованию может существенно повыситься качество ведения пациентов.

Немаловажным остается вопрос и об экономической целесообразности использования вакцин в практике: применение Превенар-13 позволяет на 78 % снизить издержки системы здравоохранения на ведение 1 пациента с обострением ХОБЛ, что в условиях дефицита бюджета здравоохранения имеет особое значение.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- вакцинопрофилактика пневмококковыми вакцинами оказывает достоверное положительное влияние на КЖ пациентов с ХОБЛ. При этом использование конъюгированной вакцины позволяет сохранить этот эффект как минимум в течение 3 лет наблюдения;
- индексы BODE, DOSE, ADO имеют достоверную, статистически значимую тенденцию к снижению через 1 год с сохранением эффекта через 3 года наблюдения у пациентов после вакцинации ПКВ-13;
- использование прогностических оценочных индексов BODE, DOSE, ADO являются надежным инструментом для контроля эффективности проводимой терапии;
- применение вопросников КЖ позволяет ориентироваться в корректности выбранной лечебной тактики как в ранние, так и в отдаленные периоды наблюдения пациентов с ХОБЛ;
- применение ПКВ-13 для вакцинации больных ХОБЛ позволяет достоверно минимизировать число обострений, требующих амбулаторного и госпитального лечения, максимально сократить число эпизодов пневмонии и издержки системы здравоохранения на борьбу с данной нозологией.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Колосов В.П., Трофимова А.Ю., Нарышкина С.В. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких. Благовещенск; 2011.
2. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких-2009: итоги первой декады нового тысячелетия. *Consilium Medicum*: экстравыпуск. 2009; 3.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), 2016.

4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: РРО; 2012.
5. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Медицинские новости*. 2010; 10: 13–17.
6. Дворецкий Л.И. Инфекционное обострение ХОБЛ. *Лечащий врач*. 2007; 3: 80–84.
7. Чучалин А.Г. и др. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. www.medi.ru
8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Москва; 2005.
9. Авдеев С.Н. Могут ли современные лекарственные средства модифицировать течение ХОБЛ? *Терапевтический архив*. 2008; 8: 80–86.
10. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА Медиа Групп; 2007.
11. The MRC breathlessness scale addapted from Fletcher C.M. Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. *J. R. Soc. Med.* 1952; 45: 576–586.
12. Белевский А.С. CAT-тест — диалог на одном языке с пациентом. В кн.: 19-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник резюме. М., 2009: 225.
13. St. George's Hospital Respiratory Questionnaire — URL: <http://www.healthstatus.sgul.ac.uk> (Accessed at 01.07.2016).
14. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В. Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. *Пульмонология*. 2015; 3: 312–319.
15. Костинов М.П., Протасов А.Д. Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией. *Пульмонология*. 2014; 4: 57–62.
16. Протасов А.Д., Костинов М.П., Жестков А.В. и др. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2016; 5: 62–69.

Поступила 20.07.16
УДК 616.24:036.12-037

References

1. Kolosov V.P., Trofimova A.Yu., Naryshkina S.V. Quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Blagoveshchensk; 2011 (in Russian).
2. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease, 2009. results of first decade of the new millenium. *Consilium Medicum*. Suppl. 2009; 3 (in Russian).
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), 2016.
4. Global Strategy on Diagnosis, Treatment and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (update 2011). Translated from English (ed. by A.S.Belevskiy). Moscow: RRO; 2012 (in Russian).

5. Sinopal'nikov A.I., Zaytsev A.A. Current view on pharmacotherapy of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Medit'sinskie novosti*. 2010; 10: 13–17 (in Russian).
6. Dvoret'skiy L.I. Infectious Exacerbation of COPD. *Lechashchiy vrach*. 2007; 3: 80–84 (in Russian).
7. Chuchalin A.G. et al. A Survey of Chronic Respiratory Disease and Their Risk Factors in 12 Regions of Russian Federation. Available at: www.medi.ru (in Russian).
8. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Infectious Exacerbation of COPD. Practical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention. Moscow; 2005 (in Russian).
9. Avdeev S.N. Could recent medications modify the course of COPD? *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008; 8: 80–86 (in Russian).
10. Novik A.A., Ionova T.I. A Guideline on Assessment of Quality of Life in Medicine. Moscow: OLMA Media Grupp; 2007 (in Russian).
11. The MRC breathlessness scale adapted from Fletcher C.M. Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. *J. R. Soc. Med.* 1952; 45: 576–586.
12. Belevskiy A.S. CAT-test: to share a common language with the patient. In: The 19th Russian National Congress on respiratory diseases. The Abstract Book. Moscow; 2009: 225 (in Russian).
13. St. George's Hospital Respiratory Questionnaire – URL: <http://www.healthstatus.sgul.ac.uk> (Accessed at 01.07.2016).
14. Ignatova G.L., Antonov V.N., Rodionova O.V. Economic evaluation of vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Pul'monologiya*. 2015; 3: 312–319 (in Russian).
15. Kostinov M.P., Protasov A.D. Perspective results of vaccination of adult patients with chronic obstructive pulmonary disease using pneumococcal 13-valent conjugate vaccine. *Pul'monologiya*. 2014; 4: 57–62 (in Russian).
16. Protasov A.D., Kostinov M.P., Zhestkov A.V et al. A choice of optimal pneumococcal vaccination schedule of patients

with chronic obstructive pulmonary disease from immunological and clinical point of view. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 5: 62–69 (in Russian).

Received: July 20, 2016
UDC 616.24:036.12-037

Информация об авторах

Игнатова Галина Львовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «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 института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «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 института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: olgalim0505@mail.ru
 Гребнева Ирина Викторовна – к. м. н., доцент кафедры терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: grebneviv@mail.ru
 Бельснер Мария Сергеевна – аспирант кафедры терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: mariika_04@mail.ru

Author information

Ignatova Galina L'vovna, MD, Professor, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, South Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru
 Antonov Vladimir Nikolaevich, PhD, Associate Professor at Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, South Ural Federal 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 at Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: olgalim0505@mail.ru
 Grebneva Irina Viktorovna, PhD, Associate Professor at Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: grebneviv@mail.ru
 Bel'sner Mariya Sergeevna, PhD student at Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: mariika_04@mail.ru

Оценка эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у работников металлургического производства

Л.В.Постникова¹, А.А.Сальников², И.В.Бухтияров¹

1 – ФГБНУ «НИИ медицины труда»: 105275, Москва, проспект Буденного, 31;

2 – Управление по охране здоровья ООО УК «Металлоинвест»: 121609, Москва, Рублевское ш., 28

Резюме

В общей структуре заболеваемости в Российской Федерации болезни органов дыхания (БОД) занимают 1-е место. Среди инфекционных агентов особое место принадлежит пневмококку. В формировании профессиональной бронхолегочной патологии, течение которой значительно отягощается при присоединении пневмококковой инфекции, по результатам ряда исследований продемонстрирована ведущая роль характера трудовой деятельности и длительности экспозиции производственных вредностей. *Цель.* Изучение эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции поливалентной пневмококковой вакциной Пневмо-23 у работников металлургического производства из групп риска. *Материалы и методы.* Исследование проводилось на горно-обогатительных комбинатах (ГОК) и металлургическом предприятиях ООО УК «Металлоинвест», у работников которых отмечен постоянный контакт с профессиональными вредностями. Оценка функционального состояния органов дыхания у сотрудников предприятий проводилась по показателю объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, степень выраженности хронической обструктивной болезни легких – на основании анализа ответов по универсальному опроснику для оценки степени ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)); учитывалось также количество и продолжительность листов нетрудоспособности, связанных с бронхолегочными заболеваниями. Исходно оценивалась динамика показателей: на ГОК – через 12 мес., на металлургическом предприятии – через 12 и 24 мес. после вакцинации. *Результаты.* Через 1 год после вакцинации Пневмо-23 показано достоверное снижение количества дней нетрудоспособности, связанное с БОД. По данным опросника CAT отмечена положительная динамика функциональных показателей как через 12, так и через 24 мес. после вакцинации, а также улучшение самочувствия со снижением влияния БОД на образ жизни. *Заключение.* По результатам исследования подтверждена высокая эффективность и безопасность применения вакцины Пневмо-23 у работников металлургического предприятия.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, болезни органов дыхания, вакцинация, Пневмо-23, металлургическая промышленность.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-481-487

Efficacy of vaccination against pneumococcal infection in workers of metallurgical industry

L.V.Postnikova¹, A.A.Sal'nikov², I.V.Buhtijarov¹

1 – Federal Research Institute of Occupational Health: 31, Budennogo av., Moscow, 105275, Russia;

2 – Healthcare Department, Metalloinvest LLC Management Company: 28, Rublevskoe roadway, Moscow, 121609, Russia

Summary

The aim of this study was to evaluate efficacy of vaccination against pneumococcal infection using Pneumo23 vaccine in workers of metallurgical industry. *Methods.* The study involved workers of mining and metallurgical enterprises who exposed to occupational hazard factors regularly. The lung function was assessed using spirometry. The severity of COPD was evaluated using the CAT questionnaire. Number and duration of day off periods due to respiratory diseases were also considered. All parameters were measured at baseline and in 12 and 24 months after vaccination. *Results.* The number of work off days due to respiratory diseases significant decreased in a year after vaccination with Pneumo 23 vaccine. Functional parameters and well-being improved and the impact of the disease on daily life decreased in 12 and 24 months after the vaccination. *Conclusion.* The results of the study confirmed the high efficacy and safety of vaccination with Pneumo 23 vaccine in workers of metallurgical enterprises.

Key words: pneumococcal infection, respiratory disease, vaccination, Pneumo 23, metallurgical industry.

С возрастом или в связи с выполняемой работой человек становится более подверженным воздействию тяжелой инфекции [1, 2]. У лиц, подвергающихся воздействию паров металлов, пыли, цемента, извести, гипса и асбеста, выявлена повышенная заболеваемость пневмониями. Даже в отсутствие курения профессиональная экспозиция пыли и газа вызывает хронический бронхит, хроническую эмфизему легких и необратимую обструкцию дыхательных путей. При хроническом бронхите бактериальной инфекцией вызваны около 50 % обострений, при пневмококковой инфекции – почти 1/3 обострений бактериальной этиологии [3–7]. В то же время ежегодно грипп и другие острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются одной из причин потери трудоспособности сотрудников предприятий, даже

изначально здоровых. Грипп оказывает негативное влияние не только на здоровье отдельного человека и всей нации, но и на экономику страны в целом, особенно если речь идет об эпидемиях. По данным Федеральной службы Роспотребнадзора, в 2015 г. острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) перенесли 20,49 % населения РФ, отмечен рост заболеваемости: пневмококковыми пневмониями – на 7,7 %, гриппом – в 3,8 раза, ОРВИ – на 5,1 % [8].

По данным зарубежных фармакоэкономических исследований отмечено существенное влияние гриппа на экономическое состояние стран: потери производительности обусловлены как невыходом на работу, так и ограниченной производительностью труда и жалобами на ограниченные возможности после того, как сотрудник приступил к работе после

перенесенного заболевания [9]. Показана также существенная экономия средств при вакцинации против гриппа здоровых работающих взрослых [10].

Ежегодная вакцинация против гриппа рекомендуется (в т. ч. включая позицию Всемирной организации здравоохранения) как первоочередное и наиболее важное мероприятие по защите от гриппа как в России, так и за рубежом [11–13]. Проведение плановой иммунизации населения против гриппа в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, а также против пневмококковой инфекции по эпидемическим показаниям и в группах риска для профилактики внебольничных пневмоний регламентируется санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.2.3116-13 «Профилактика внебольничных пневмоний». Российскими экспертными сообществами профпатологов, пульмонологов и иммунологов вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции рассматривается как эффективное средство и рекомендуется к применению для профилактики болезней органов дыхания (БОД) и обострений хронических БОД, а также снижения риска летальных исходов в случае возникновения осложнений [1, 14].

Специалистами Национальной бизнес-группы по вопросам здоровья (*The National Business Group on Health*), объединяющей > 500 крупных работодателей и 55 млн работников в США, работодателям рекомендуется поощрять всех сотрудников прививаться против гриппа [15]. Там, где это возможно, работодатели должны предоставлять возможность вакцинации по месту работы для сотрудников и членов их семей. В США иммунизация на рабочем месте занимает 3-е по частоте место при вакцинации против гриппа [16].

Согласно рекомендациям руководства *Merck Manual Textbook* (2014), вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции наряду с исключением контакта и прекращением курения включена в список мероприятий по профилактике пневмококоноза, связанного с добычей угля, силикоза и асбестоза [17].

В 2012 г. в Календарь иммунизации Великобритании введена вакцинация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ-23) сварщиков как лиц, имеющих высокий профессиональный риск развития пневмококковых инфекций, особенно долевой пневмонии: «одна доза ППВ-23 должна быть предложена тем людям, которые имеют частый или продолжительный профессиональный контакт с парами металлов (например, сварщикам) и ранее не получали ППВ-23. Вакцинация может снизить риск инвазивных пневмококковых инфекций» [18].

В российских рекомендациях взрослым людям 18–64 лет при отсутствии иммунокомпрометирующих состояний (инфекция вирусом иммунодефицита человека, онкогематологические заболевания и т. п.) для профилактики пневмококковых инфекций показано введение 1 дозы 23-валентной пневмококковой вакцины [1, 14].

Опубликованы результаты российских исследований по изучению клинической и экономической

эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции 23-валентной полисахаридной вакциной Пневмо-23 (в сочетании с вакцинацией против гриппа или самостоятельно) у лиц работоспособного возраста на предприятиях и в организациях, а также опыта пневмококковой вакцинации населения с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В разных городах РФ за последние 10 лет сотрудниками клиник проводилось изучение эффективности специфической профилактики пневмококковой инфекции при вакцинации Пневмо-23 у взрослых людей с хроническими БОД [19–26]. По результатам исследований показано положительное влияние вакцинации Пневмо-23 на длительность ремиссии бронхолегочных заболеваний за счет снижения частоты интеркуррентных инфекций, а также улучшения показателей функции внешнего дыхания (ФВД), повышения толерантности к физической нагрузке, улучшения показателей качества жизни.

В 2014–2015 гг. опубликованы результаты программ вакцинации Пневмо-23 (одновременно с вакцинацией против гриппа или самостоятельно) на крупных предприятиях – ОАО «РУСАЛ», ООО «Газпром трансгаз Екатеринбург», ОАО «РЖД» [27–30]. Уже в течение 1-го года наблюдений как у привитых работников с хроническими заболеваниями дыхательных путей, так и у лиц без профессиональных вредностей снизились количество обострений и тяжесть клинических проявлений, улучшились показатели ФВД; в условиях низкой интенсивности эпидемии гриппа заболеваемость ОРЗ у привитых оказалась достоверно ниже, чем у непривитых. Согласно сформированным моделям исследований, прямой фармако-экономический эффект от иммунизации работников вакциной Пневмо-23 становится положительным, начиная со 2-го года наблюдения, и в дальнейшем должен возрастать.

По результатам наблюдения в течение 5 лет за привитыми Пневмо-23 пациентами с профессиональной ХОБЛ показано существенное снижение обострений ХОБЛ в течение первых 2 лет после вакцинации; через 5 лет частота обострений несколько увеличивалась, но все равно оставалась достоверно ниже исходного уровня до вакцинации [31].

На предприятиях ООО УК «Металлоинвест» (ОАО «Лебединский горно-обогатительный комбинат» (ЛебГОК), ОАО «Михайловский ГОК (МГОК)», ОАО «Оскольский электрометаллургический комбинат» (ОЭМК)) в период 2013–2014 гг. проводилась сочетанная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции работников из групп риска по развитию респираторных инфекций. Для оценки влияния вакцинации на уровень заболеваемости хроническими БОД проводилось мониторинг состояния бронхолегочной системы у привитых сотрудников.

Исследование проводилось в несколько этапов:

- 1-й этап — объективная и субъективная оценка состояния органов дыхания до вакцинации;
- объективная оценка функционального состояния проводилась по показателю объема фор-

Таблица 1
Оценка безопасности вакцинации Пневмо-23
на предприятиях

Table 1
Safety assessment of vaccination with Pnevmo23 vaccine

Показатель	ОАО «Лебединский ГОК»	ОАО «Михайловский ГОК»	ОАО «Оскольский электрометаллургический комбинат»
Число вакцинированных, n	352	323	414
Частота местных реакций, %	49,1	1,54	19,6
Частота общей реакции, %	0	0,30	4,0

сированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), а также оценивалась частота БОД с потерей трудоспособности;

- субъективная оценка проводилась на основании анализа ответов респондентов по опроснику для оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)). Оценивалось наличие жалоб со стороны органов дыхания и степень их влияния на образ жизни работника; таким образом, даже у практически здорового человека с нормальными показателями ОФВ₁ возможна значительная сумма баллов по данному опроснику;
- 2-й этап — вакцинация против пневмококковой инфекции полисахаридной поливалентной вакциной Пневмо-23;
- 3-й этап — оценка местных и общих реакций на введение вакцины;
- 4-й этап — объективная и субъективная оценка состояния органов дыхания через 3, 6, 9, 12 мес. после вакцинации.

На ОАО «Лебединский ГОК» вакцинация Пневмо-23 проведена у 352 сотрудников, 40 из которых находились под динамическим наблюдением в связи с хроническими БОД (бронхиальная астма, хронический бронхит), либо относились к группе часто и длительно болеющих или недавно перенесли пневмонию. В предшествующем вакцинации году из общего числа вакцинированных лист нетрудоспособности (средняя продолжительность 9 дней) по БОД оформлен у 64, лихорадку неясного генеза с потерей трудоспособности перенесли 119 сотрудников; у 22 работников отмечены хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и т. п. Остальные сотрудники предприятия вакцинированы по причине контакта с вредными химическими веществами и пылью на рабочем месте.

После вакцинации Пневмо-23 отмечена местная реакция на вакцину в виде гиперемии ($n = 173$), однако специального лечения не потребовалось (табл. 1).

По результатам наблюдения за первые 3 мес. после вакцинации Пневмо-23 отмечено 10 случаев нетрудоспособности по причине заболеваний дыхательных путей (средняя продолжительность 8 дней), через 6 мес. — 15 случаев (10,7 дня), через 9 мес. — 12 случаев (7,9 дней), через 12 мес. — 7 случаев (11,7 дня) (рис. 1, 2).

При субъективной оценке состояния органов дыхания показано, что до вакцинации у работников ($n = 205$) отмечалось среднее влияние БОД на образ жизни (> 10 баллов по опроснику САТ). При динамическом наблюдении в течение 1 года значительной динамики не выявлено, однако через 1 год отмечено низкое влияние на образ жизни ($n = 179$) (рис. 3, 4). У 120 человек, у которых при наблюдении в течение 1 года значимой динамики не выявлено, до вакцинации отмечалось небольшое снижение ОФВ₁ (в среднем 76 %), однако у 25 человек отмечена положительная динамика и восстановление ОФВ₁ до нормальных функциональных показателей (табл. 2, рис. 5, 6).

На ОАО «Михайловский ГОК» Пневмо-23 вакцинированы 323 работника, 57 из которых находились под динамическим наблюдением в связи с хроническими БОД (ХОБЛ, хронический бронхит), либо относились к группе часто и длительно болеющих. Из всех вакцинированных у 113 установлены тяжелые сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы. В группу наблюдения включены 140 человек, им проведена вакцинация в связи с наличием анамнеза курильщика — основного фактора риска развития осложненных форм инфекций. Все остальные сотрудники работают в условиях воздействия вредных факторов производства. В предшествую-

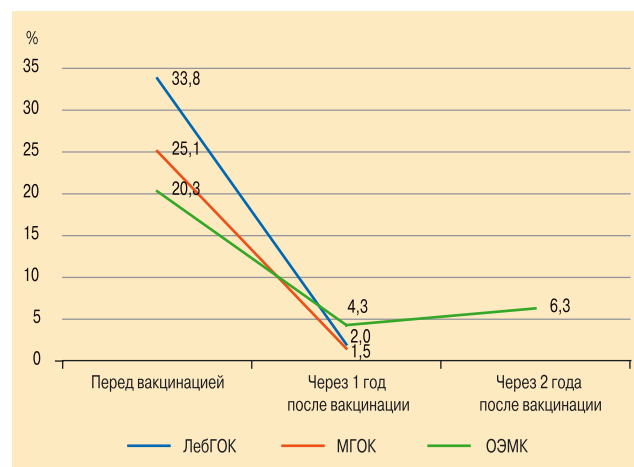


Рис. 1. Частота заболеваемости дыхательных путей, %
Figure 1. Prevalence of respiratory disease, %

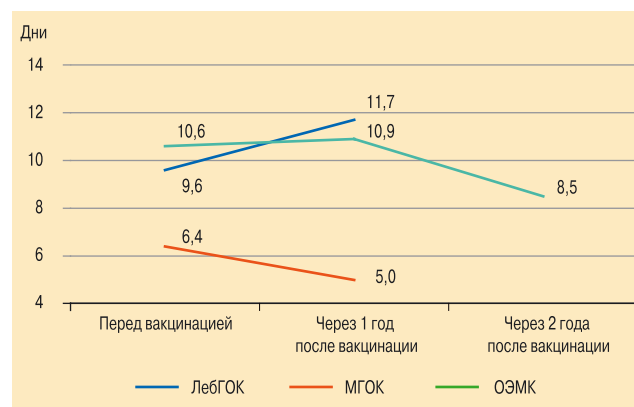


Рис. 2. Длительность нетрудоспособности, дни
Figure 2. Length of work off periods, days

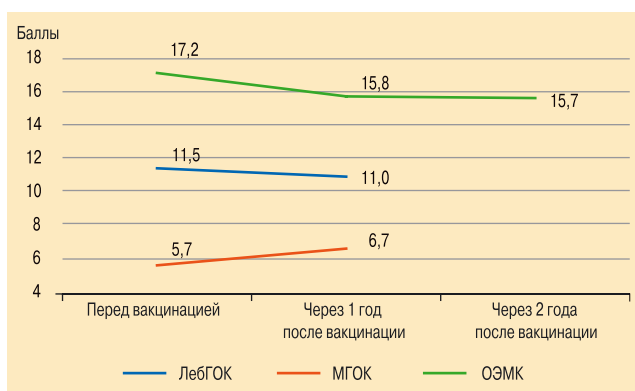


Рис. 3. Влияние БОД на образ жизни по шкале CAT, баллы
Figure 3. Impact of respiratory disease on the patients' daily life, CAT score

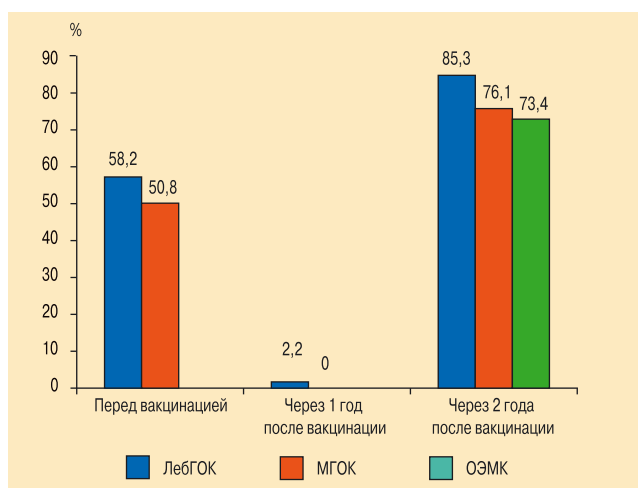


Рис. 4. Частота значительного влияния БОД на образ жизни по шкале CAT, %
Figure 4. Frequency of high impact of respiratory disease on daily life according to CAT score, %

шем вакцинации году у 41 человека (81 случай нетрудоспособности) был оформлен лист нетрудоспособности по БОД либо они перенесли лихорадку неясного генеза с потерей трудоспособности в течение в среднем 6,4 дня.

После вакцинации Пневмо-23 отмечены местная (гиперемия в месте инъекции; $n = 5$) и общая (недо-

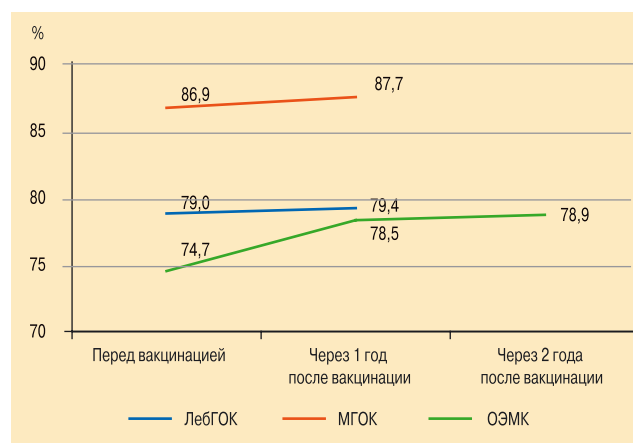


Рис. 5. Средний показатель ОФВ₁, %
Figure 5. Mean FEV₁, %pred.

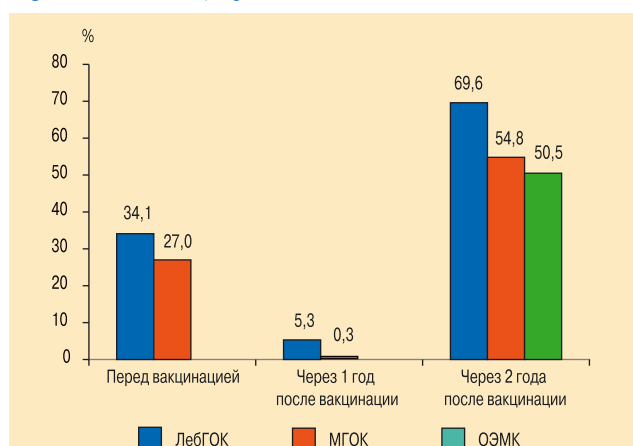


Рис. 6. Частота функциональных нарушений (снижение ОФВ₁ ниже нормы), %
Figure 6. Frequency of functional abnormalities (decline in FEV₁ below the normal range), %

могание, слабость; $n = 1$) реакции; специального лечения не требовалось (см. табл. 1).

По результатам наблюдения за последующие 6 мес. отмечена потеря трудоспособности по причине заболеваний бронхолегочной системы ($n = 23$). Длительность нетрудоспособности составила ≥ 7 дней. В последующие 6 мес. потеря трудоспособности от-

Таблица 2
Оценка эффективности вакцинации Пневмо-23 на предприятиях
Table 2
Efficacy assessment of vaccination with Pneumo23 vaccine

Показатель	ОАО «Лебединский ГОК»		ОАО «Михайловский ГОК»		ОАО «Оскольский электрометаллургический комбинат»		
	до вакцинации	через 1 год	до вакцинации	через 1 год	до вакцинации	через 1 год	через 2 года
Частота листов нетрудоспособности, %	33,8	1,98	25,1	1,54	20,3	4,3	6,3
Продолжительность листа нетрудоспособности, дни	9,6	11,7	6,4	5,0	10,6	10,9	8,5
Средний показатель ОФВ ₁ , %	79,0	79,4	86,9	87,7	74,7	78,5	78,9
Частота снижения ОФВ ₁ ниже нормы, %	34,1	27,0	5,3	0,3	69,6	54,8	50,5
Влияние на образ жизни, средний балл	11,5	11,0	5,7	6,7	17,2	15,8	15,7
Частота среднего и высокого влияния заболевания легких на образ жизни, %	58,2	50,8	2,2	0	85,3	76,1	73,4

мечена у 5 человек, причем время нетрудоспособности сократилось до 5 дней (см. рис. 1, 2).

При субъективной оценке состояния органов дыхания ($n = 11$) отмечалось умеренное влияние БОД на образ жизни до вакцинации. При динамическом наблюдении в каждом случае отмечалась положительная динамика самочувствия с переходом в группу с низким влиянием, т. е. выявлена значительная положительная динамика. Улучшение самочувствия с учетом изначально низкого влияния заболевания на образ жизни отмечено у 9 человек; субъективно отмечено незначительное ухудшение самочувствия ($n = 26$), однако это не подтверждено исследованиями функциональных показателей (см. рис. 3, 4).

При анализе динамики функциональных показателей выявлено, что до вакцинации у 30 человек имелись легкие нарушения ФВД, после вакцинации у всех сотрудников отмечалась положительная динамика функциональных показателей и восстановление ОФВ₁ до нормальных величин. У 1 пациента, продолжавшего курить, отмечено снижение функциональных показателей (см. табл. 2, рис. 5, 6).

На ОАО «Оскольский электрометаллургический комбинат» Пневмо-23 вакцинированы 456 человек, 73 из которых находились под динамическим наблюдением в связи с хроническими БОД (бронхиальная астма, хронический бронхит), либо относились к группе часто и длительно болеющих. В предшествующем вакцинации году у 20 человек (84 случая) оформлен лист нетрудоспособности по БОД или они перенесли лихорадку неясного генеза с потерей трудоспособности (средняя продолжительность 10,6 дня), отмечены хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и др. ($n = 17$).

После проведения пневмококковой вакцинации у 81 человека отмечена местная реакция на вакцину (гиперемия в месте инъекции), у 13 — общая (недомогание, слабость). Специального лечения при данных состояниях не требовалось (см. табл. 1).

Через 3 мес. после вакцинации Пневмо-23 у 14 человек отмечена потеря трудоспособности по заболеваниям бронхолегочной системы (среднее время нетрудоспособности 9 дней), через 6 мес. — у 15 сотрудников (8 дней), через 12 мес. — у 16 (18 случаев) (10,9 дней), через 24 мес. — у 21 работника (26 случаев) (8,5 дней) (см. рис. 1, 2).

При субъективной оценке состояния органов дыхания до вакцинации отмечалось чрезвычайно сильное влияние БОД на образ жизни ($n = 47$). За 2 года наблюдений у сотрудников при динамическом наблюдении установлена положительная динамика с переходом в другие группы ($n = 36$): сильное ($n = 15$) и умеренное ($n = 8$) влияние, у 13 человек отмечено значительное улучшение состояния вплоть до незначительного влияния на образ жизни, у 1 пациента выявлено нарастание жалоб (функционально выявлена положительная динамика). Сильное влияние БОД на образ жизни до вакцинации наблюдалось у 54 пациентов. За 2 года у 22 из них выявлена положительная динамика с переходом в группу уме-

ренного влияния на образ жизни, у 3 — некоторое нарастание жалоб (функционально не подтверждено). До вакцинации у 260 человек установлено умеренное влияние БОД на образ жизни. За 2 года у 3 пациентов отмечено нарастание жалоб, однако отрицательная динамика функционально не подтверждена. У остальных пациентов имелась положительная динамика с переходом в группу незначительного влияния на образ жизни (см. рис. 3, 4).

При анализе динамики функциональных показателей у 288 человек до вакцинации выявлены нарушения ФВД (ОФВ₁ < 80 %), у 155 из них после вакцинации отмечена положительная динамика функциональных показателей, причем у 82 — до нормальных показателей. У 4 сотрудников на фоне слегка сниженных функциональных показателей в допрививочном периоде установлена отрицательная динамика, у 1 — резкое снижение ОФВ₁, однако стоит отметить, что этот работник болеет хроническим бронхитом, обострение которого могло совпасть с измерением ОФВ₁ (см. табл. 2, рис. 5, 6).

Заключение

По результатам исследования продемонстрировано следующее:

- специфическая иммунопрофилактика пневмококковой инфекции у работников металлургических предприятий является безопасной;
- достоверное снижение частоты случаев и времени нетрудоспособности в связи с заболеваниями бронхолегочной системы после вакцинации Пневмо-23;
- снижение числа работников с нарушением функциональных показателей (ОФВ₁), а также тех, на кого БОД оказывает значимое влияние (при анализе объективной и субъективной оценки состояния органов дыхания через 1 год после вакцинации);
- вакцинация сотрудников металлургического производства из групп риска 23-валентной пневмококковой вакциной Пневмо-23 является эффективным мероприятием по снижению заболеваемости и оздоровлению, что подтверждает данные других исследований.

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Биличенко Т.Н., Костинов М.П., Рослая Н.А. Вакцинопрофилактика инфекций органов дыхания и других заболеваний у работающего населения. Национальный календарь профилактических прививок. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; 9: 1–7.
3. Palmer K.T., McNeill-Love R., Poole J.R. et al. Inflammatory responses to the occupational inhalation of metal fume. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 366–373.

4. Palmer K.T., Cullinan P., Rice S. et al. Mortality from infectious pneumonia in metal workers: a comparison with deaths from asthma in occupations exposed to respiratory sensitizers. *Thorax*. 2009; 64: 983–986.
5. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2000; 117 (Suppl. 2): S380–S385.
6. Saint S., Flaherty K.R., Abrahamse P. et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: disease-specific issues that influence the cost-effectiveness of antimicrobial therapy. *Clin. Ther.* 2001; 23: 499–512.
7. Koh D.H., Moon K.T., Kim J.Y. et al. The risk of hospitalisation for infectious pneumonia in mineral dust exposed industries. *Occup. Environ. Med.* 2011; 68: 116–119.
8. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году». http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3692
9. Keech M., Beardsworth P. The impact of influenza on working days lost. A review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26 (11): 911–924.
10. Nichol K.L. Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 749–759.
11. Приказ Минздрава России от 21.03.14 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». <https://rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html>
12. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015–16 *Influenza Season. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2015; 64 (30): 818–825.
13. Гриппозные вакцины: документ по позиции ВОЗ. *Еженедельный эпидемиологический бюллетень*. 2012; 87 (47): 461–476.
14. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Костинов М.П. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. *Пульмонология*: прил. 2015; 25 (2): 4–19.
15. The National Business Group on Health. Vaccinating Against the Flu: A Business Case. Доступно по ссылке <https://www.businessgrouphealth.org/pub/f3137df6-2354-d714-5143-de37eb0ecd7c>
16. Lu P.J., O'Halloran A., Ding H. et al. National and state-specific estimates of place of influenza vaccination among adult populations – United States, 2011–12 influenza season. *Vaccine*. 2014; 32 (26): 3198–3204.
17. Merck Manual Textbook. Доступно по ссылке <http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/environmental-pulmonary-diseases/overview-of-environmental-pulmonary-disease>
18. Green Book. Pneumococcal infection. p. 306. Доступно по ссылке https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/263318/Green-Book-Chapter-25-v5_2.pdf
19. Игнатова Г.Л., Федосова Н.С., Степанищева Л.А. Профилактическое и терапевтическое использование пневмококковой вакцины у работающих на промышленном предприятии пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. *Пульмонология*. 2007; 3: 81–87.
20. Фельдблюм И.В., Меньшикова М.Г., Маркович Н.И. и др. Профилактическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа пациентов из групп риска на территории Пермского края. *Вакцинация*. 2008; 4 (54): 16–18.
21. Николенко В.В., Фельдблюм И.В., Воробьева Н.Н. и др. Специфическая профилактика пневмококковой инфекции при патологии дыхательной системы. *Врач*. 2010; 4: 41–43.
22. Кулаковская О.В. Профилактическое и терапевтическое использование полисахаридной пневмококковой вакцины «Пневмо 23» у пациентов с ХОБЛ. *Естествознание и гуманизм: сборник научных трудов*. 2010; 6 (1): 25–26.
23. Костинов М.П., Рыжов А.А., Чебыкина А.В. и др. Вакцинация против пневмококковой инфекции 23-валентной вакциной – клиническая эффективность у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, проживающих в городе и сельской местности. *Пульмонология*. 2012; 6: 104–110.
24. Костинов М.П., Рыжов А.А., Магаршак О.О. и др. Клинические аспекты эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у проживающих в Западно-Сибирском регионе пациентов с ХОБЛ. *Терапевтический архив*. 2014; 3: 28–33.
25. Протасов А.Д., Чебыкина А.В., Костинов М.П. и др. Является ли комбинированная вакцинация против респираторных инфекций положительным фактором в изменении функционального статуса у пациентов с ХОБЛ? *Пульмонология*. 2014; 6: 49–55.
26. Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Эффективность вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо 23 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в городских поликлиниках г. Москвы. *Практическая пульмонология*. 2014; 3: 32–36.
27. Спиридонов В.Л., Рослая Н.А., Акопян К.А. и др. Эффективность проведения вакцинации против пневмококковой инфекции у работников алюминиевого производства. *Пульмонология*. 2014; 6: 56–59.
28. Спиридонов В.Л., Акопян К.А. Профилактическое применение противогриппозной и противопневмококковой вакцин у работников промышленного предприятия. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; 9: 7–11.
29. Луговская Н.А., Бушуева Л.Е., Тулупова Л.Г. и др. Оценка эффективности сочетанной вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции у работников ООО «Газпром трансгаз Екатеринбург». *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; 9: 15–20.
30. Жуков Д.А. Фармакоэкономическая эффективность вакцинопрофилактики гриппа и пневмококковой инфекции у работников ОАО «РЖД» с точки зрения работодателя. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015; 4: 40–48.
31. Родионова О.В., Игнатова Г.Л., Блинова Е.В. и др. Опыт применения вакцины Пневмо 23 у пациентов с ХОБЛ в сочетании с пневмокониозами. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; 9: 20–25.

Поступила 29.08.16

УДК 616.24-002-057-084.3:[615.371:579.862]

References

1. Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. Occupational Respiratory Diseases. National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
2. Bilichenko T.N., Kostinov M.P., Roslaya N.A. Vaccine prevention of respiratory infections and other diseases in employees. National vaccination schedule. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2014; 9: 1–7 (in Russian).

3. Palmer K.T., McNeill-Love R., Poole J.R. et al. Inflammatory responses to the occupational inhalation of metal fume. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 366–373.
4. Palmer K.T., Cullinan P., Rice S. et al. Mortality from infectious pneumonia in metal workers: a comparison with deaths from asthma in occupations exposed to respiratory sensitizers. *Thorax.* 2009; 64: 983–986.
5. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2000; 117 (Suppl. 2): S380–S385.
6. Saint S., Flaherty K.R., Abrahamse P. et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: disease-specific issues that influence the cost-effectiveness of antimicrobial therapy. *Clin. Ther.* 2001; 23: 499–512.
7. Koh D.H., Moon K.T., Kim J.Y. et al. The risk of hospitalisation for infectious pneumonia in mineral dust exposed industries. *Occup. Environ. Med.* 2011; 68: 116–119.
8. State Report about Hygienic and Epidemiological Health of Population in Russian Federation, 2015. http://rospotreb-nadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=3692
9. Keech M., Beardsworth P. The impact of influenza on working days lost. A review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2008; 26 (11): 911–924.
10. Nichol K.L. Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 749–759.
11. The Order of Healthcare Ministry of Russian Federation about Approval of the National Schedule of Vaccination for Disease Prevention or for Epidemiological Reasons. <https://rg.ru/2014/05/16/kalendar-dok.html>
12. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015–16 Influenza Season. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2015; 64 (30): 818–825.
13. Vaccination Against the Flu: documents about WHO position. *Ezhenedel'ny yepidemiologicheskij byulleten'.* 2012; 87 (47): 461–476 (in Russian).
14. Chuchalin A.G., Bilichenko T.N., Kostinov M.P. et al. Vaccine Prevention of Respiratory Disease in Primary Care. Clinical Guidelines. *Pul'monologiya.* pril. 2015; 25 (2): 4–19 (in Russian).
15. The National Business Group on Health. Vaccinating Against the Flu: A Business Case. Доступно по ссылке <https://www.businessgrouphealth.org/pub/f3137df6-2354-d714-5143-de37eb0ecd7c>
16. Lu P.J., O'Halloran A., Ding H. et al. National and state-specific estimates of place of influenza vaccination among adult populations – United States, 2011–12 influenza season. *Vaccine.* 2014; 32 (26): 3198–3204.
17. Merck Manual Textbook. Доступно по ссылке <http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/environmental-pulmonary-diseases/overview-of-environmental-pulmonary-disease>
18. Green Book. Pneumococcal infection. p. 306. Доступно по ссылке https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/263318/Green-Book-Chapter-25-v5_2.pdf
19. Ignatova G.L., Fedosova N.S., Stepanishheva L.A. Preventive and therapeutic use of pneumococcal vaccine in industrial workers with chronic pulmonary diseases. *Pul'monologiya.* 2007; 3: 81–87 (in Russian).
20. Fel'dbljum I.V., Men'shikova M.G., Markovich N.I. et al. Vaccine efficacy for pneumococcal infection and influenza prevention in high-risk groups in the Perm' krai. *Vakcina-cija.* 2008; 4 (54): 16–18 (in Russian).
21. Nikolenko V.V., Fel'dbljum I.V., Vorob'va N.N. et al. Specific prevention of pneumococcal infection in patients with respiratory diseases. *Vrach.* 2010; 4: 41–43 (in Russian).
22. Kulakovskaja O.V. Preventive and therapeutic use of Pneumo 23 polysaccharide pneumococcal vaccine in patients with COPD. *Estestvoznaniye i gumanizm: Sbornik nauchnykh trudov.* 2010; 6 (1): 25–26 (in Russian).
23. Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Chebykina A.V. et al. Vaccination with 23-valent vaccine against pneumococcal infection: clinical efficacy in urban and rural residents with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2012; 6: 104–110 (in Russian).
24. Kostinov M.P., Ryzhov A.A., Magarshak O.O. et al. Clinical efficacy of vaccination against pneumococcal infection in COPD patients living in the Western-Siberian region. *Terapevticheskij arkhiv.* 2014; 3: 28–33 (in Russian).
25. Protasov A.D., Chebykina A.V., Kostinov M.P. et al. Can combined vaccination against respiratory infection change the functional status of patients with COPD? *Pul'monologiya.* 2014; 6: 49–55 (in Russian).
26. Belevskij A.S., Meshherjakova N.N. Efficacy of vaccination of COPD patients with Pneumo-23 polysaccharide pneumococcal vaccine in city outpatient clinics of Moscow. *Prakticheskaja pul'monologiya.* 2014; 3: 32–36 (in Russian).
27. Spiridonov V.L., Roslaja N.A., Akopjan K.A. et al. Efficacy of vaccination against pneumococcal infection in aluminum industry workers. *Pul'monologiya.* 2014; 6: 56–59 (in Russian).
28. Spiridonov V.L., Akopjan K.A. Preventive vaccination of industrial workers against pneumococcal infection and influenza. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija.* 2014; 9: 7–11 (in Russian).
29. Lugovskaja N.A., Bushueva L.E., Tulupova L.G. et al. Evaluation of efficacy of combined vaccination against pneumococcus and influenza in workers of «Gazprom transgaz Ekaterinburg» LLC. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija.* 2014; 9: 15–20 (in Russian).
30. Zhukov D.A. Pharmacoeconomic efficacy of vaccination against influenza and pneumococcus in workers of «RZhD» JSC from the employer's point of view. *Farmakojekonomika. Sovremennaja farmakojekonomika i farmakojepidemiologija.* 2015; 4: 40–48 (in Russian).
31. Rodionova O.V., Ignatova G.L., Blinova E.V. et al. An experience of vaccination with Pneumo 23 vaccine of patients with COPD and pneumoconiosis. *Medicina truda i promyshlennaja jekologija.* 2014; 9: 20–25 (in Russian).

Received August 29, 2016

UDC 616.24-002-057-084.3:[615.371:579.862]

Информация об авторах

Постникова Лариса Владимировна – к. м. н., зав. отделением ФГБНУ «НИИ медицины труда»; тел.: (917) 552-68-21; e-mail: lorik2006.06@mail.ru
 Сальников Андрей Анатольевич – к. м. н., начальник Управления по охране здоровья ООО УК «Металлоинвест»; тел.: (495) 981-55-55; e-mail: a.salnikov@metinvest.com

Бухтияров Игорь Валентинович – д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ медицины труда»; тел.: (495) 365-02-09; e-mail: ivbukhtiyarov@niimt.ru

Author information

Postnikova Larisa Vladimirovna, PhD, Head of Department at Federal Research Institute of Occupational Health; tel.: (917) 552-68-21; e-mail: lorik2006.06@mail.ru

Sal'nikov Andrey Anatol'evich, PhD, Head of Healthcare Department, Metalloinvest LLC Management Company; tel.: (495) 981-55-55; e-mail: a.salnikov@metinvest.com

Bukhtiyarov Igor' Valentinovich, MD, Professor, Head of Federal Research Institute of Occupational Health; tel.: (495) 365-02-09; e-mail: ivbukhtiyarov@niimt.ru

Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика

В.Н.Зими́на¹, А.В.Астафьев²

1 – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

2 – ООО «Эбботт Лэбораториз»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 1

Резюме

По результатам анализа публикаций показано, что заболеваемость бактериальной пневмонией у инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) в 5–10 раз превышает показатель в популяции. При широкомасштабном применении антиретровирусной терапии (АРВТ) заболеваемость внегоспитальной пневмонией (ВП) снижается, но не так значительно, как в случае других оппортунистических инфекций. Наиболее значимыми факторами риска развития ВП признаны потребление наркотиков, табакокурение, ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия, цирроз печени и отсутствие АРВТ или перерывы в лечении. Развитие тяжелых, осложненных и инвазивных форм ВП и, как следствие, риск неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией встречается значительно чаще, чем среди населения в целом. В эндемичных по туберкулезу странах у больных ВИЧ-инфекцией бактериальную пневмонию наиболее часто приходится дифференцировать с пневмоцистной пневмонией и туберкулезом, особенно у лиц с подострым началом заболевания. Базовые принципы лечения ВП одинаковы для всех пациентов вне зависимости от ВИЧ-статуса. Однако в регионах с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) назначение фторхинолона ВИЧ-инфицированному пациенту с неисключенным туберкулезом имеет серьезные ограничения. Показано, что в случае ошибочного первоначального диагноза за 10 дней монотерапии фторхинолоном МБТ формируют устойчивость к препарату, что значительно усложняет и повышает стоимость лечения туберкулеза. β -Лактамные антибактериальные препараты (АБП) не обладают противотуберкулезной активностью, а макролиды по причине чрезвычайно слабой активности в отношении МБТ Всемирной организацией здравоохранения в 2016 г. исключены из списка препаратов для лечения туберкулеза. Поэтому у ВИЧ-инфицированных наиболее оправданным началом стартовой эмпирической терапии ВП является именно комбинация β -лактама АБП и современного макролида. Доказано, что вакцинация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной имеет серьезное профилактическое действие в отношении развития ВП у пациентов с ВИЧ-инфекцией, однако наиболее высокий индекс профилактической эффективности отмечен у лиц с относительно сохранным иммунитетом, нежели у больных с количеством CD4 < 200 клеток / мкл.

Ключевые слова: внебольничная пневмония у взрослых, ВИЧ-инфекция, диагностика, лечение, современные макролиды, кларитромицин, азитромицин, профилактика, антиретровирусная терапия, туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-488-497

Community-acquired pneumonia in adult HIV-infected patients: course, treatment, and prevention

V.N.Zimina¹, A.V.Astafyev²

1 – Russian Federal Peoples' Friendship University: 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia;

2 – Abbott Laboratories LLC: 16a, build. 1, Leningradskoe shosse, Moscow, 125171, Russia

Summary

This is a review of published data on community-acquired pneumonia (CAP) in adult HIV-infected patients. Morbidity of bacterial pneumonia in HIV-infected patients is 5- to 10-fold higher than that in general population. Wide use of antiretroviral therapy (ARVT) is associated with a reduction in morbidity of CAP in HIV-infected patients, but this reduction is not as significant as for other opportunistic infections. The most important risk factors for CAP are drug abuse, tobacco smoking, HIV-associated immunosuppression, hepatic cirrhosis, not to be treated with ARVT or ARVT withdrawal. Severe, complicated and invasive course of CAP and poor outcomes are seen more often in HIV-infected patients compared to general population. Bacterial pneumonia should be differed from pneumonia caused by *Pneumocystis* and from tuberculosis, especially in endemic countries and in patients with insidious onset of the disease. The standard therapy of CAP is applied in all patients independently of HIV status. However, administration of fluoroquinolones is restricted in regions with high prevalence of multi-drug resistant tuberculosis in HIV-infected patients before tuberculosis is excluded. Several studies have demonstrated that, in case of false initial diagnosis, 10-day monotherapy with a fluoroquinolone could form the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* against this drug; this significantly complicates further treatment of tuberculosis and increases the treatment cost. Beta-lactams are not effective against tuberculosis; in 2016, WHO excluded macrolides from the list of medications for therapy of tuberculosis due to their low activity against *M. tuberculosis*. Therefore, empirical therapy of CAP in HIV-infected patients should be started with combination of beta-lactam antibiotic and modern macrolide. A strong protective effect of PPV23 vaccine against CAP was confirmed in HIV-infected patients, but the highest protective efficacy was seen in patients with relatively preserved immunity compared to patients with CD4 < 200 cells $\times$ μ L⁻¹.

Key words: community-acquired pneumonia, adults, HIV infection, diagnosis, treatment, modern macrolides, clarithromycin, azithromycin, prevention, antiretroviral therapy, tuberculosis in HIV-infected patients.

Анализ источников медицинской информации, посвященной особенностям течения диагностики и лечения бактериальных пневмоний у больных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проведен по основным поисковым электронным базам данных, включая *PubMed*, *Scopus*, *eLIBRARY* и *GoogleScholar* без ограничения периода поиска.

Эпидемиология бактериальных пневмоний у людей, живущих с ВИЧ

Проблема распространения ВИЧ-инфекции в мире представляет в настоящее время одну из самых главных угроз безопасности человечества. В настоящее время самые быстрые темпы распространения

ВИЧ-инфекции отмечены в Восточной Европе. Кумулятивное число российских граждан, официально зарегистрированных в Федеральном центре СПИД, на начало 2016 г. составило > 1 млн человек. С начала эпидемии около 200 тыс. больных ВИЧ-инфекцией в стране уже умерли [1]. ВИЧ-инфекция — самый мощный из всех известных фактор, медленно приводящий к CD4-лимфопении. Истощение пула CD4-клеток (примерно на 50–80 клеток / мкл в год) приводит к развитию заболеваний, надзор за которыми контролируется преимущественно клеточным иммунитетом. По сути, у ВИЧ-инфекции отсутствует собственный клинически очерченный статус, ее клиническая картина в развернутой фазе болезни представляет собой клинику оппортунистических инфекций или опухолей, которые наслаиваются на ВИЧ-ассоциированную иммуносупрессию.

Основной причиной обращения больных ВИЧ-инфекцией за медицинской помощью являются состояния, связанные с поражением легких и центральной нервной системы. У более чем 80 % умерших ВИЧ-инфицированных выявляется легочная патология, значительная доля из которых — бактериальные пневмонии [2]. У людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), как и у ВИЧ-отрицательных больных, легочную пневмонию следует отличать от внебольничной (ВП).

ВИЧ-инфицированные пациенты значительно чаще болеют ВП, чем лица без ВИЧ. Уже в первые годы эпидемии ВИЧ-инфекции продемонстрировано увеличение регистрации бактериальных пневмоний у ЛЖВ в сравнении с общим населением более чем в 5 раз [3].

По результатам исследования *H.L. Twigg, D.M. Soliman, R.B. Day et al.* [4] показано, что иммунологические реакции макроорганизма на развитие бактериальной пневмонии могут усиливать репликацию ВИЧ в легких, тем самым способствуя прогрессированию ВИЧ.

В начале широкомасштабного использования антиретровирусной терапии (АРВТ), посредством которой удается хорошо контролировать течение ВИЧ-инфекции, в благополучных странах наметилась тенденция к снижению заболеваемости бактериальными пневмониями [5, 6]. Так, в одном из исследований (США) [7] показано, что заболеваемость бактериальной пневмонией у ВИЧ-инфицированных пациентов снизилась — с 22,7 эпизода на 100 пациенто-лет в 1993 г. vs 9,1 эпизода на 100 пациенто-лет в 1997 г.

Однако заболеваемость ВП снижается гораздо медленнее, чем другие оппортунистические инфекции. В 2011 г. опубликованы результаты крупного ретроспективного когортного исследования за период 1999–2007 гг., в котором сравнивались данные ВИЧ-инфицированных ветеранов армии США и лиц без ВИЧ. Частота возникновения бактериальной пневмонии в группе ВИЧ-инфицированных была в 5 раз выше, чем в контрольной группе [8]. Такая ситуация объясняется тем, что заболеваемость ВП не так сильно связана с CD4-лимфопенией. В отли-

чие от вторичных заболеваний, которые, как правило, развиваются на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, бактериальные пневмонии могут развиваться в любой период заболевания и при любом количестве CD4-лимфоцитов [9–11]. Это связано с большей значимостью гуморального иммунитета по сравнению с клеточным в борьбе с традиционными возбудителями пневмоний. Однако во всех клинических классификациях мира развитие повторных (возвратных) бактериальных пневмоний в течение 1 года у ВИЧ-инфицированных пациентов является критерием синдрома приобретенного иммунодефицита [12–14].

Факторы риска развития ВП у ЛЖВ

Потребители инъекционных наркотиков вне зависимости от ВИЧ-статуса болеют ВП гораздо чаще, чем другие группы населения, но среди популяции ЛЖВ доля наркопотребителей составляет от 40 до 70 % в различных регионах страны, что делает этот критерий наиболее значимым из всех факторов риска [15, 16].

Дополнительными факторами риска служат табакокурение, хронические вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем, отсутствие АРВТ или перемены в лечении. Особо отмечается, что при отказе от курения существенно снижается риск возникновения бактериальной пневмонии [17–22]. А в развитии тяжелой бактериальной пневмонии основным фактором риска у ЛЖВ отмечены выраженный иммунодефицит и цирроз печени [23, 24].

Этиология ВП у ЛЖВ

Самой частой этиологической причиной ВП у больных ВИЧ-инфекцией является *Streptococcus pneumoniae*, реже — *Haemophilus influenzae* [25–30].

Среди инъекционных наркопотребителей наиболее актуальными возбудителем является *Staphylococcus aureus*. Замечено, что у больных ВИЧ-инфекцией чаще, чем в общей популяции регистрируются MRSA-штаммы *S. aureus*, особенно при низком содержании CD4-клеток [31, 32]. *Pseudomonas aeruginosa* также значительно чаще, чем у лиц без ВИЧ, выступает патогеном тяжелой ВП. В свою очередь, роль таких атипичных возбудителей, как *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* значительно скромнее в этиологии ВП у больных ВИЧ-инфекцией, чем у лиц без ВИЧ [27–31].

Клиническая картина, диагностика и прогноз ВП у ЛЖВ

Как правило, клинко-рентгенологические проявления ВП у больных ВИЧ-инфекцией не отличаются от таковых у больных с ВИЧ-негативным статусом, и зависят от возбудителя, объема поражения и наличия осложнений. Однако распространенные, осложненные и инвазивные формы пневмоний

у этой категории больных встречаются чаще, чем в популяции [28, 33, 34].

Отдельного внимания заслуживает инвазивная пневмококковая инфекция (ИПИ), которая более чем в 80 % наблюдений протекает с поражением легких и является одной из основных причин смерти среди ВИЧ-инфицированных пациентов [35–38]. В период до АРВТ пневмококковая бактериемия регистрировалась у ВИЧ-инфицированных более чем в 100 раз чаще, чем у людей без ВИЧ [39]. Выявлено, что в отличие от других патогенов, частота возникновения пневмококковой бактериемии особенно четко коррелирует со степенью иммуносупрессии, при этом низкий уровень CD4 служит прогностическим фактором отсроченного ответа на терапию [40]. Данные о влиянии АРВТ на снижение заболеваемости ИПИ носят противоречивый характер. По сведениям испанских исследователей, частота развития ИПИ значительно снизилась при использовании АРВТ — с 24,1 до 8,2 человеко-лет [18], а по результатам исследования, проведенного в США, показано, что заболеваемость ИПИ с течением времени меняется не принципиально [40].

В крупном исследовании [41] (США) показано, что заболеваемость ИПИ в эру АРВТ снизилась в 2 раза, но все же оставалась в 35 раз выше, чем у лиц сопоставимого возраста без ВИЧ-инфекции. Безусловно, описанные обстоятельства ухудшают прогноз для больных ВИЧ-инфекцией. Бактериальная пневмония ассоциируется с более высоким уровнем летальности, особенно у больных с иммунодефицитом [28, 33, 34, 42].

Наиболее значимыми предикторами смерти при ВП у больных ВИЧ-инфекцией признаны следующие: количество CD4 < 100 клеток / мкл; объем поражения, захватывающий несколько легочных долей; рентгенологическое ухудшение на фоне терапии (увеличение объема поражения, появление полостей распада, плеврального выпота); гипоксемия и шок [43].

Этиологическая расшифровка поражений легких у больных ВИЧ-инфекцией представляет значительные сложности. Более 20 оппортунистических инфекционных агентов, а также злокачественные и лимфопролиферативные заболевания (помимо традиционных) могут вызывать поражения легких. По данным анализа летальных исходов, среди взрослых больных ВИЧ-инфекцией (Москва) удельный вес клинически не распознанных заболеваний у пациентов, проходивших лечение в неспециализированных клиниках, составлял до 50 % [44].

В странах, эндемичных по туберкулезу (РФ относится к таким регионам), у больных ВИЧ-инфекцией бактериальную пневмонию наиболее часто приходится дифференцировать с пневмоцистной пневмонией и туберкулезом, особенно у лиц с подострым началом заболевания [45–47].

Известно, что риск развития активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в 30–50 раз превышает аналогичный показатель среди людей, не инфицированных ВИЧ, а бактериальной пневмонии —

в 5–10 раз. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, в 2014 г. заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации составила 59,5 на 100 тыс. населения, а ВП — 382,5 на 100 тыс. [48]. При несложных расчетах становится понятно, что у больных с ВИЧ-негативным статусом случай бактериальной пневмонии соотносится к случаю туберкулеза как 7 : 1, а у ВИЧ-инфицированных — как 2 : 1. Следовательно, в Российской Федерации у каждого лихорадящего ВИЧ-инфицированного пациента с поражением легких фтизиатрическая настороженность должна быть приоритетной в диагностическом поиске.

Принципиально подходы к диагностике бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией не отличаются от таковых у лиц с ВИЧ-негативным статусом. Любой материал, который можно получить от больного, должен быть исследован цитологически, бактериологически, а при получении ткани — и морфологически. Учитывая высокую вероятность бактериемии, бактериологическое исследование венозной крови желательно проводить всем пациентам. При возможности рекомендовано определение антигенурии *S. pneumoniae* [49].

К сожалению, только у примерно 35% ВИЧ-инфицированных удастся выявить возбудителя пневмонии, в остальных случаях терапия проводится эмпирически [50]. Учитывая, что особенностью пневмонии у ЛЖВ являются осложненное и тяжелое течение, для раннего начала интенсивной терапии важно своевременно выявить сепсис, полиорганную и острую дыхательную недостаточность при использовании современных шкал и классификаторов [50].

Антибактериальная терапия ВП у ЛЖВ

Базовые принципы лечения ВП одинаковы для всех пациентов вне зависимости от ВИЧ-статуса [49]. При принятии решения о госпитализации, помимо общепризнанных критериев, у больных ВИЧ-инфекцией признан еще дополнительный — количество CD4 < 200 клеток / мкл, т. к. риск летального исхода в этой группе больных значительно выше [42].

Антибактериальная терапия должна назначаться немедленно, даже при отсутствии результатов диагностического обследования. Согласно рекомендациям по лечению оппортунистических инфекций Департамента здравоохранения США (DHHS), эмпирическая терапия у больных ВИЧ-инфекцией без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* должна включать комбинацию β -лактамного антибактериального препарата (АБП) и макролида (даже у амбулаторных больных). У госпитализированных пациентов антибактериальная терапия должна назначаться внутривенно. В качестве альтернативного режима рекомендована монотерапия респираторным фторхинолоном последних генераций (левофлоксацин или моксифлоксацин) [49]. Аналогичные схемы терапии представлены и в Российских клинических рекомендациях по лечению ВП для лиц

без уточнения ВИЧ-статуса [50]. Важно отметить, что в лечении пациентов с респираторной инфекцией наибольшее значение принадлежит современным макролидам — азитромицину и кларитромицину в сравнении с другими препаратами из группы макролидов. Безопасность и эффективность этих препаратов подтверждена многочисленными клиническими исследованиями и многолетним опытом применения в клинической практике [51].

Однако в регионах с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ) назначение фторхинолона у больных с неисклученным туберкулезом имеет серьезные ограничения. В нескольких исследованиях показано, что в случае ошибочного первоначального диагноза за 10 дней монотерапии фторхинолоном МБТ формируют устойчивость к препарату [52–54].

К сожалению, Российская Федерация входит в число 3 стран с самым большим числом больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ. Респираторный фторхинолон является основным препаратом для лечения устойчивых форм туберкулеза, и при исключении его из режима химиотерапии ведение случая туберкулеза значительно осложняется, а стоимость увеличивается более чем в 3 раза. Помимо этого, при назначении фторхинолона у больных с подозрением на туберкулез осложняется дифференциальная диагностика, т. к. в случае нераспознанного туберкулеза клинический ответ на предполагаемую пневмонию маскируется ложноположительным результатом, в результате чего увеличиваются сроки установки диагноза.

β -Лактамные АБП не обладают противотуберкулезной активностью, а макролиды по причине чрезвычайно слабой активности в отношении МБТ исключены из списка препаратов для лечения туберкулеза Всемирной организацией здравоохранения в 2016 г. [55]. Поэтому у ВИЧ-инфицированных наиболее оправданным началом стартовой эмпирической терапии ВП является именно комбинация β -лактама АБП и современного макролида.

По результатам метаанализа результатов лечения пациентов без ВИЧ-инфекции с ВП ($n = 49\,942$) и ряда других исследований убедительно доказано, что добавление макролида к терапии β -лактамом АБП ассоциировалось со значительным снижением частоты летального исхода (на 41 %) у госпитализированных пациентов вне зависимости от тяжести заболевания, включая лиц с пневмококковой пневмонией, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, на искусственной вентиляции легких, с бактериемией и сепсисом [56–58].

При сравнении 2 базовых эмпирических режимов лечения ВП — монотерапии респираторным фторхинолоном и комбинации β -лактама АБП с макролидом — выживаемость наиболее тяжелых больных (относящихся к V классу риска по шкале PSI) была лучше при двухкомпонентной схеме лечения, для остальных больных различий в эффективности терапии не выявлено [59, 60].

Эмпирическая монотерапия макролидами у больных ВИЧ-инфекцией не рекомендуется. Однако если ВИЧ-инфицированный пациент получает макролид для профилактики инфекции, вызванной *Mycobacterium avium complex* (MAC), то при развитии бактериальной пневмонии препарат может остаться частью режима антибактериальной терапии (без коррекции дозы кларитромицина и с коррекцией азитромицина [61]).

Коррекция терапии после получения сведений о возбудителе и его лекарственной устойчивости проводится так же, как и у лиц без ВИЧ-инфекции. При мониторинге терапии следует обращать внимание на то, что у лиц с количеством $CD4 < 100$ клеток / мкл период достижения клинической стабильности может быть дольше [23].

Антиретровирусная терапия при развитии ВП у ЛЖВ

Если пациент, у которого развилась ВП, получает АРВТ, то последнюю следует продолжать. При этом важно обращать внимание на возможные лекарственные взаимодействия между препаратами. Если пациент не получал лечение ВИЧ-инфекции, то необходимо рекомендовать АРВТ всем больным с количеством $CD4 < 350$ клеток / мкл после достижения клинической стабильности. При развитии повторного эпизода ВП в течение 1 года необходимо рассмотреть вопрос о назначении АРВТ вне зависимости от количества $CD4^+$ -лимфоцитов [62]. Для оценки потенциальных лекарственных взаимодействий между антиретровирусными препаратами и другими лекарствами можно пользоваться специально разработанными компьютерными приложениями, например *Liverpool HIV iChart*, доступными для устройств *Android* и *iOS*.

В доступной литературе наблюдений развития бактериальной пневмонии как проявление синдрома восстановления иммунной системы (IRIS) на фоне начала АРВТ не встретилось.

Профилактика ВП у ЛЖВ

Согласно национальным рекомендациям, вакцинацию против пневмококковой инфекции рекомендовано проводить 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ-23) всем взрослым больным ВИЧ-инфекцией [63].

В отечественном исследовании [64] показано, что у привитых ВИЧ-инфицированных пациентов заболеваемость ВП в течение года снизилась в 1,8 раза, а у непривитых отмечено ее повышение в 3,2 раза.

Несмотря на то, что вакцинация ППВ-23 показана всем пациентам, накопленный международный опыт показывает, что наиболее высокий индекс профилактической эффективности отмечен у лиц с относительно сохранным иммунитетом, нежели у больных с количеством $CD4 < 200$ клеток / мкл [65–69]. Однако в исследовании [70] у пациентов с иммуносупрессией, получающих АРВТ, установлен не худший протективный эффект от вакцинации по

сравнению с лицами с большим содержанием CD4⁺-лимфоцитов.

Несмотря на то, что у больных ВИЧ-инфекцией не выявлено повышения заболеваемости гриппом и увеличения тяжести его течения в сравнении с общей популяцией, сезонная противогриппозная вакцинация все же рекомендована ЛЖВ [61]. Основной целью этого мероприятия является профилактика бактериальной пневмонии, которая может возникать как осложнение гриппа [71].

В свою очередь, профилактика ВП при использовании АБП не показана из соображений развития резистентности бактериальных патогенов и возможной токсичности при длительном приеме АБП [61].

Взгляды на профилактическое лечение котримоксазолом (триметоприм-сульфаметоксазол (ТМП-СМК)) с целью предупреждения бактериальной пневмонии носят противоречивый характер. В исследованиях [72, 73] отмечено протективное действие такой профилактики в отношении респираторных бактериальных инфекций. Однако в ряде исследований показана очень скромная роль ТМП-СМК в профилактике развития бактериальной пневмонии [35, 74]. Кроме того, отмечен немаловажный негативный фактор — риск развития резистентности у возбудителей не только к ТМП-СМК, но и к пенициллину, что ведет к ограничению выбора при назначении антибактериальной терапии. Поэтому в большинстве стран, не эндемичных по малярии (доказано, что при профилактическом приеме ТМП-СМК снижается заболеваемость малярией [75]), назначение профилактического лечения ТМП-СМК для лиц с количеством CD4 > 200 клеток / мкл не рекомендуется [49, 76].

К сожалению, в доступной литературе практически не встретилось национальных исследований по вопросам эпидемиологии, клинической картины, диагностики и лечения бактериальных пневмоний у больных ВИЧ-инфекцией.

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ООО «Эбботт Лэбораториз». Также авторы сообщают, что профессор В.Н.Зими́на выступала докладчиком на конференциях, поддерживаемых компанией ООО «Эбботт Лэбораториз». This publication is supported by Abbott Laboratories. The authors have declared that Prof. V.N.Zimina was a speaker in conferences supported by Abbott Laboratories.

Литература

1. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2014 г.». URL: http://www.hivrussia.ru/files/bul_40.pdf (дата обращения: 06.08.2016).
2. Литвинова Н.Г., Кравченко А.В., Шахильдян В.И. и др. Поражение нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2004; 4: 24–27.
3. Hirschtick R.E., Glassroth J., Jordan M.C. et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 28; 333 (13): 845–851.
4. Twigg H.L., Soliman D.M., Day R.B. et al. Lymphocytic alveolitis, bronchoalveolar lavage viral load, and outcome in human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (5, Pt 1): 1439–1444.
5. Jones J.L., Hanson D.L., Dworkin M.S. et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992–1997. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. CDC Surveill. Summ.* 1999; 16; 48 (2): 1–22.
6. Serraino D., Puro V., Boumis E. et al. Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993–2000. *AIDS*. 2003 26; 17 (14): 2109–2116.
7. Sullivan J.H., Moore R.D., Keruly J.C. et al. Effect of anti-retroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 64–67.
8. Crothers K., Huang L., Goulet J.L. et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 388–395. DOI: 10.1164/rccm.201006-0836OC.
9. Bordon J., Kapoor R., Martinez C. et al. CD4⁺-cell counts and HIV-RNA levels do not predict outcomes of community-acquired pneumonia in hospitalized HIV-infected patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (12): e822–e827. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.05.021.
10. Chew K.W., Yen I.H., Li J.Z. et al. Predictors of pneumonia severity in HIV-infected adults admitted to an Urban public hospital. *AIDS Patient Care STDS*. 2011; 13 25 (5): 273–277. DOI: 10.1089/apc.2010.0365.
11. Segal L.N., Methé B.A., Nolan A. et al. HIV-1 and bacterial pneumonia in the era of antiretroviral therapy. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011; 8 (3): 282–287. DOI: 10.1513/pats.201006-044WR.
12. WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease in Adults and Children. Geneva: World Health Organisation; 2007. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging.pdf> (дата обращения: 06.08.2016).
13. CDC. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection. United States, 2014. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.* 2014; 63 (RR-03): 1–10.
14. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 17.03.06 № 166 «Об утверждении инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного и статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». М.; 2006. URL: <http://www.webapteka.ru/phdocs/doc11200.html> (дата обращения: 06.08.2016).
15. Сведения о результатах тестирования представителей различных контингентов на антитела к ВИЧ в субъектах Российской Федерации на 2013–2014 гг. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 40. М.; 2015. URL: http://hivrussia.ru/files/bul_40.pdf (дата обращения: 06.08.2016).
16. Wallace J.M., Rao A.V., Glassroth J. et al. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148 (6, Pt 1): 1523–1529.
17. Gordin F.M., Roediger M.P., Girard P.M. et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (6): 630–636. DOI: 10.1164/rccm.200804-617OC.
18. Grau I., Pallares R., Tubau F. et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human

- immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (13): 1533–1540.
19. Jones J.L., Hanson D.L., Dworkin M.S. et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992–1997. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. CDC Surveill. Summ.* 1999; 48 (2): 1–22.
 20. Sullivan J.H., Moore R.D., Keruly J.C. et al. Effect of anti-retroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 64–67.
 21. Serraino D., Puro V., Boumis E. et al. Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993–2000. *AIDS.* 2003; 17 (14): 2109–2116.
 22. Bénard A., Mercié P., Alioum A. et al. Bacterial pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2007. *PLoS One.* 2010; 5 (1): e8896. DOI: 10.1371/journal.pone.0008896.
 23. Madeddu G., Fiori L.M., Mura S.M. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16 (3): 201–207. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283375825.
 24. Manno D., Puoti M., Signorini L. et al. Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-positive patients according to the presence of liver cirrhosis. *Infection.* 2009; 37 (4): 334–339. DOI: 10.1007/s15010-009-8140-5.
 25. Burack J.H., Hahn J.A., Saint-Maurice D. et al. Microbiology of community-acquired bacterial pneumonia in persons with and at risk for human immunodeficiency virus type 1 infection. Implications for rational empiric antibiotic therapy. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154 (22): 2589–2596.
 26. Miller R.F., Foley N.M., Kessel D. et al. Community acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. *Thorax.* 1994; 49 (4): 367–368.
 27. Mundy L.M., Auwaerter P.G., Oldach D. et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (4, Pt 1): 1309–1315.
 28. Afessa B., Green B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the Pulmonary Complications, ICU Support, and Prognostic Factors of Hospitalized Patients with HIV (PIP) Study. *Chest.* 2000; 117 (4): 1017–1022.
 29. Park D.R., Sherbin V.L., Goodman M.S. et al. The etiology of community-acquired pneumonia at an urban public hospital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity of illness. *J. Infect. Dis.* 2001; 184 (3): 268–277.
 30. Rimland D., Navin T.R., Lennox J.L. et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS.* 2002; 16 (1): 85–95.
 31. Tarp B., Jensen J.S., Ostergaard L. et al. Search for agents causing atypical pneumonia in HIV-positive patients by inhibitor-controlled PCR assays. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (1): 175–179.
 32. Diep B.A., Chambers H.F., Graber C.J. et al. Emergence of multidrug-resistant, community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in men who have sex with men. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148 (4): 249–257.
 33. Osmond D.H., Chin D.P., Glassroth J. et al. Impact of bacterial pneumonia and *Pneumocystis carinii* pneumonia on human immunodeficiency virus disease progression. Pulmonary Complications of HIV Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29 (3): 536–543.
 34. Kohli R., Lo Y., Homel P. et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43 (1): 90–98.
 35. Dworkin M.S., Ward J.W., Hanson D.L. et al. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32: 794–800.
 36. Nuorti J.P., Butler J.C., Gelling L. et al. Epidemiologic relation between HIV and invasive pneumococcal disease in San Francisco County, California. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 182–190.
 37. Jones N., Huebner R., Khoosal M. et al. The impact of HIV on *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia in a South African population. *AIDS.* 1998; 12 (16): 2177–2184.
 38. Hibbs J.R., Douglas J.M. Jr, Judson F.N. et al. Prevalence of human immunodeficiency virus infection, mortality rate, and serogroup distribution among patients with pneumococcal bacteremia at Denver General Hospital, 1984–1994. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 25 (2): 195–199.
 39. Redd S.C., Rutherford G.W., Sande M.A. et al. The role of human immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteremia in San Francisco residents. *J. Infect. Dis.* 1990; 162 (5): 1012–1017.
 40. Barry P.M., Zetola N., Keruly J.C. et al. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990–2003. *AIDS.* 2006; 20 (3): 437–444. DOI: 10.1097/01.aids.0000206507.54901.84.
 41. Heffernan R.T., Barrett N.L., Gallagher K.M. et al. Declining incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995–2000. *J. Infect. Dis.* 2005; 191 (12): 2038–2204.
 42. Curran A., Falcó V., Crespo M. et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome. *HIV Med.* 2008; 9 (8): 609–615. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2008.00603.x.
 43. Cordero E., Pachon J., Rivero A. et al. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus infected patients: validation of severity criteria. The Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (6): 2063–2068.
 44. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Флигиль Д.М. Дифференциальная диагностика деструктивных поражений легких при ВИЧ-ассоциированных инфекциях. *Архив патологии.* 2011; 1: 9–12.
 45. Horo K., Koné A., Koffi M.O. et al. Comparative diagnosis of bacterial pneumonia and pulmonary tuberculosis in HIV positive patients. *Rev. Mal. Respir.* 2016; 33 (1): 47–55. DOI: 10.1016/j.rmr.2015.01.004.
 46. Cilloniz C., Torres A., Polverino E. et al. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial aetiology and outcome. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1698–1708. DOI: 10.1183/09031936.00155813.
 47. Selwyn P.A., Pumerantz A.S., Durante A. et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS.* 1998; 12 (8): 885–893.
 48. Сайт Федеральной службы государственной статистики. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_

- main/rosstat.ru/statistics/population/healthcare/# (дата обращения 08.08.16).
49. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Chapter «Bacterial Respiratory Disease». 2014; 97–109. Available at <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/327/bacterial-respiratory> (дата обращения 08.08.2016).
50. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; 4: 13–48.
51. Гаращенко Т.И., Геппе Н.А., Гомберг М.А. и др. Роль и место современных макролидов в лечении бактериальных инфекций. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014; 16 (1); 78–84.
52. Porwal C., Kaushik A., Makkar N. et al. Incidence and risk factors for extensively drug-resistant tuberculosis in Delhi region. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e55299. DOI: 10.1371/journal.pone.0055299.
53. Chen T.C., Lu P.L., Lin C.Y. et al. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (3): e211–e216.
54. Devasia R.A., Blackman A., Gebretsadik T. et al. Fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: the effect of duration and timing of fluoroquinolone exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (4): 365–370. DOI: 10.1164/rccm.200901-0146OC.
55. These guidelines were developed in compliance with the process for evidence gathering, assessment and formulation of recommendations, as outlined in the WHO Handbook for Guideline Development. 2014. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update. March; Available at http://www.who.int/kms/handbook_2nd_ed.pdf
56. García Vázquez E., Mensa J., Martínez J.A. et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24 (3): 190–195.
57. Nie W., Li B., Xiu Q. β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (6): 1441–1446. DOI: 10.1093/jac/dku033.
58. Martin-Loeches I., Lisboa T., Rodriguez A. et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intens. Care Med.* 2010; 36 (4): 612–620. DOI: 10.1007/s00134-009-1730-y.
59. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Waterer G.W. et al. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (1): 153–159. DOI: 10.1183/09031936.00054108.
60. Lodise T.P., Kwa A., Cosler L. et al. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (11): 3977–3982.
61. Clinical Guidelines Portal. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Bacterial Respiratory Disease. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/327/bacterial-respiratory>
62. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. *Пульмонология: прил.* 2015; 25 (2): 1–20. http://www.pulmonology.ru/download/Prilogenie_2015_final.pdf (дата обращения 08.08.2016).
63. Фельдблюм И.В., Николенко В.В., Воробьева Н.Н. и др. Реактогенность, безопасность, иммуногенность и профилактическая эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013; 3: 52–60.
64. Gebo K.A., Moore R.D., Keruly J.C. et al. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis.* 1996; 173 (4): 857–862.
65. Guerrero M., Kruger S., Saitoh A. et al. Pneumonia in HIV-infected patients: a case-control survey of factors involved in risk and prevention. *AIDS*. 1999; 13 (14): 1971–1975.
66. Breiman R.F., Keller D.W., Phelan M.A. et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch. Int. Med.* 2000; 160 (17): 2633–2638.
67. Recommended Adult Immunization Schedule. United States, October 2007–September 2008. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2007; 56: Q1–Q4.
68. Hung C.C., Chen M.Y., Hsieh S.M. et al. Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Vaccine*. 2004; 22 (15–16): 2006–2012.
69. Peñaranda M., Falco V., Payaras A. et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45 (7): e82–e87.
70. Fiore A.E., Uyeki T.M., Broder K. et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.* 2010; 59 (RR-8): 1–62.
71. Sibanda E.L., Weller Ian V.D., Hakim J.G. et al. Does trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for HIV induce bacterial resistance to other antibiotic classes? Results of a systematic review. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (9): 1184–1194. DOI: 10.1093/cid/cir067.
72. Hirschtick R.E., Glassroth J., Jordan M.C. et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (13): 845–851.
73. Eigenmann C., Flepp M., Bernasconi E. et al. Low incidence of community-acquired pneumonia among Human Immunodeficiency Virus-infected patients after interruption of Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 917–921.
74. Hamel M.J., Greene C., Chiller T. et al. Does cotrimoxazole prophylaxis for the prevention of HIV-associated opportunistic infections select for resistant pathogens in

Kenyan adults? *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008; 79 (3): 320–330.

75. EACS. GUIDELINES. Version 8.0. October 2015. English. Available at: www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf (дата обращения 08.08.16).

Поступила 02.09.16

УДК [616.98:578.828.6]-06:616.24-002

References

1. Federal Research Center for AIDS Prevention and Control, Federal Research Center for Epidemiology. HIV-infection in Russia Federation to Dec 31, 2014. A report. Available at: http://www.hivrusia.ru/files/bul_40.pdf (in Russian).
2. Litvinova N.G., Kravchenko A.V., Shakhgil'dyan V.I., et al. Lower respiratory tract injury in patients with AIDS. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2004; 4: 24–27 (in Russian).
3. Hirschtick R.E., Glassroth J., Jordan M.C. et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 28; 333 (13): 845–851.
4. Twigg H.L., Soliman D.M., Day R.B. et al. Lymphocytic alveolitis, bronchoalveolar lavage viral load, and outcome in human immunodeficiency virus infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (5, Pt 1): 1439–1444.
5. Jones J.L., Hanson D.L., Dworkin M.S. et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992–1997. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. CDC Surveill. Summ.* 1999; 16; 48 (2): 1–22.
6. Serraino D., Puro V., Boumis E. et al. Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993–2000. *AIDS.* 2003 26; 17 (14): 2109–2116.
7. Sullivan J.H., Moore R.D., Keruly J.C. et al. Effect of anti-retroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 64–67.
8. Crothers K., Huang L., Goulet J.L. et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 388–395. DOI: 10.1164/rccm.201006-0836OC.
9. Bordon J., Kapoor R., Martinez C. et al. CD4⁺-cell counts and HIV-RNA levels do not predict outcomes of community-acquired pneumonia in hospitalized HIV-infected patients. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (12): e822–e827. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.05.021.
10. Chew K.W., Yen I.H., Li J.Z. et al. Predictors of pneumonia severity in HIV-infected adults admitted to an Urban public hospital. *AIDS Patient Care STDS.* 2011; 13 25 (5): 273–277. DOI: 10.1089/apc.2010.0365.
11. Segal L.N., Methé B.A., Nolan A. et al. HIV-1 and bacterial pneumonia in the era of antiretroviral therapy. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011; 8 (3): 282–287. DOI: 10.1513/pats.201006-044WR.
12. WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease in Adults and Children. Geneva: World Health Organisation; 2007. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging.pdf> (дата обращения: 06.08.2016).
13. CDC. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection. United States, 2014. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.* 2014; 63 (RR-03): 1–10.
14. The order No.166 “About conduction the yearly federal state statistic follow-up form No.61 for HIV-infected patients”. Moscow; 2006. Available at: <http://www.webapteka.ru/phdocs/doc11200.html> (in Russian).
15. Information on results of circulating anti-HIV antibodies measurements in different population cohorts in Russian Federation at 2013 – 2014. HIV-infection. Information Bulletin No.40. Moscow, 2015. Available at: http://hivrusia.ru/files/bul_40.pdf (in Russian).
16. Wallace J.M., Rao A.V., Glassroth J. et al. Respiratory illness in persons with human immunodeficiency virus infection. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148 (6, Pt 1): 1523–1529.
17. Gordin F.M., Roediger M.P., Girard P.M. et al. Pneumonia in HIV-infected persons: increased risk with cigarette smoking and treatment interruption. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (6): 630–636. DOI: 10.1164/rccm.200804-617OC.
18. Grau I., Pallares R., Tubau F. et al. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (13): 1533–1540.
19. Jones J.L., Hanson D.L., Dworkin M.S. et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992–1997. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. CDC Surveill. Summ.* 1999; 48 (2): 1–22.
20. Sullivan J.H., Moore R.D., Keruly J.C. et al. Effect of anti-retroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 64–67.
21. Serraino D., Puro V., Boumis E. et al. Epidemiological aspects of major opportunistic infections of the respiratory tract in persons with AIDS: Europe, 1993–2000. *AIDS.* 2003; 17 (14): 2109–2116.
22. Bénard A., Mercié P., Alioum A. et al. Bacterial pneumonia among HIV-infected patients: decreased risk after tobacco smoking cessation. ANRS CO3 Aquitaine Cohort, 2000–2007. *PLoS One.* 2010; 5 (1): e8896. DOI: 10.1371/journal.pone.0008896.
23. Madeddu G., Fiori L.M., Mura S.M. Bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16 (3): 201–207. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283375825.
24. Manno D., Puoti M., Signorini L. et al. Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-positive patients according to the presence of liver cirrhosis. *Infection.* 2009; 37 (4): 334–339. DOI: 10.1007/s15010-009-8140-5.
25. Burack J.H., Hahn J.A., Saint-Maurice D. et al. Microbiology of community-acquired bacterial pneumonia in persons with and at risk for human immunodeficiency virus type 1 infection. Implications for rational empiric antibiotic therapy. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154 (22): 2589–2596.
26. Miller R.F., Foley N.M., Kessel D. et al. Community acquired lobar pneumonia in patients with HIV infection and AIDS. *Thorax.* 1994; 49 (4): 367–368.
27. Mundy L.M., Auwaerter P.G., Oldach D. et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (4, Pt 1): 1309–1315.
28. Afessa B., Green B. Bacterial pneumonia in hospitalized patients with HIV infection: the Pulmonary Complications, ICU Support, and Prognostic Factors of Hospitalized Patients with HIV (PIP) Study. *Chest.* 2000; 117 (4): 1017–1022.
29. Park D.R., Sherbin V.L., Goodman M.S. et al. The etiology of community-acquired pneumonia at an urban public hos-

- pital: influence of human immunodeficiency virus infection and initial severity of illness. *J. Infect. Dis.* 2001; 184 (3): 268–277.
30. Rimland D., Navin T.R., Lennox J.L. et al. Prospective study of etiologic agents of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS.* 2002; 16 (1): 85–95.
31. Tarp B., Jensen J.S., Ostergaard L. et al. Search for agents causing atypical pneumonia in HIV-positive patients by inhibitor-controlled PCR assays. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (1): 175–179.
32. Diep B.A., Chambers H.F., Graber C.J. et al. Emergence of multidrug-resistant, community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone USA300 in men who have sex with men. *Ann. Intern. Med.* 2008; 148 (4): 249–257.
33. Osmond D.H., Chin D.P., Glassroth J. et al. Impact of bacterial pneumonia and *Pneumocystis carinii* pneumonia on human immunodeficiency virus disease progression. Pulmonary Complications of HIV Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29 (3): 536–543.
34. Kohli R., Lo Y., Homel P. et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV epidemiologic research (HER) study. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43 (1): 90–98.
35. Dworkin M.S., Ward J.W., Hanson D.L. et al. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32: 794–800.
36. Nuorti J.P., Butler J.C., Gelling L. et al. Epidemiologic relation between HIV and invasive pneumococcal disease in San Francisco County, California. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 182–190.
37. Jones N., Huebner R., Khoosal M. et al. The impact of HIV on *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia in a South African population. *AIDS.* 1998; 12 (16): 2177–2184.
38. Hibbs J.R., Douglas J.M. Jr, Judson F.N. et al. Prevalence of human immunodeficiency virus infection, mortality rate, and serogroup distribution among patients with pneumococcal bacteremia at Denver General Hospital, 1984–1994. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 25 (2): 195–199.
39. Redd S.C., Rutherford G.W., Sande M.A. et al. The role of human immunodeficiency virus infection in pneumococcal bacteremia in San Francisco residents. *J. Infect. Dis.* 1990; 162 (5): 1012–1017.
40. Barry P.M., Zetola N., Keruly J.C. et al. Invasive pneumococcal disease in a cohort of HIV-infected adults: incidence and risk factors, 1990–2003. *AIDS.* 2006; 20 (3): 437–444 DOI: 10.1097/01.aids.0000206507.54901.84.
41. Heffernan R.T., Barrett N.L., Gallagher K.M. et al. Declining incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995–2000. *J. Infect. Dis.* 2005; 191 (12): 2038–2204.
42. Curran A., Falcó V., Crespo M. et al. Bacterial pneumonia in HIV-infected patients: use of the pneumonia severity index and impact of current management on incidence, aetiology and outcome. *HIV Med.* 2008; 9 (8): 609–615. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2008.00603.x.
43. Cordero E., Pachon J., Rivero A. et al. Community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus infected patients: validation of severity criteria. The Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (6): 2063–2068.
44. Parkhomenko Yu.G., Zyuzya Yu.R., Fligil' D.M. Differential diagnosis of lung destruction in HIV-associated infections. *Arkhiv patologii.* 2011; 1: 9–12 (in Russian).
45. Horo K., Koné A., Koffi M.O. et al. Comparative diagnosis of bacterial pneumonia and pulmonary tuberculosis in HIV positive patients. *Rev. Mal. Respir.* 2016; 33 (1): 47–55. DOI: 10.1016/j.rmr.2015.01.004.
46. Cilloniz C., Torres A., Polverino E. et al. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial aetiology and outcome. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1698–1708. DOI: 10.1183/09031936.00155813.
47. Selwyn P.A., Pumerantz A.S., Durante A. et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS.* 1998; 12 (8): 885–893.
48. Federal State Statistics Service. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/# (in Russian).
49. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Chapter «Bacterial Respiratory Disease». 2014; 97–109. Available at <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/327/bacterial-respiratory> (дата обращения 08.08.2016).
50. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Russian Respiratory Society (RRO). Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia. *Pul'monologiya.* 2014; 4: 13–48 (in Russian).
51. Garashchenko T.I., Geppe N.A., Gomberg M.A. et al. A role of novel macrolides in treatment of bacterial infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2014; 16 (1); 78–84 (in Russian).
52. Porwal C., Kaushik A., Makkar N. et al. Incidence and risk factors for extensively drug-resistant tuberculosis in Delhi region. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e55299. DOI: 10.1371/journal.pone.0055299.
53. Chen T.C., Lu P.L., Lin C.Y. et al. Fluoroquinolones are associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (3): e211–e216.
54. Devasia R.A., Blackman A., Gebretsadik T. et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: the effect of duration and timing of fluoroquinolone exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (4): 365–370. DOI: 10.1164/rccm.200901-0146OC.
55. These guidelines were developed in compliance with the process for evidence gathering, assessment and formulation of recommendations, as outlined in the WHO Handbook for Guideline Development. 2014. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update. March; Available at http://www.who.int/kms/handbook_2nd_ed.pdf
56. García Vázquez E., Mensa J., Martínez J.A. et al. Lower mortality among patients with community-acquired pneumonia treated with a macrolide plus a beta-lactam agent versus a beta-lactam agent alone. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24 (3): 190–195.

57. Nie W., Li B., Xiu Q. β -Lactam/macrolide dual therapy versus β -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69 (6): 1441–1446. DOI: 10.1093/jac/dku033.
58. Martin-Loeches I., Lisboa T., Rodriguez A. et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intens. Care Med.* 2010; 36 (4): 612–620. DOI: 10.1007/s00134-009-1730-y.
59. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Waterer G.W. et al. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (1): 153–159. DOI: 10.1183/09031936.00054108.
60. Lodise T.P., Kwa A., Cosler L. et al. Comparison of beta-lactam and macrolide combination therapy versus fluoroquinolone monotherapy in hospitalized Veterans Affairs patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007; 51 (11): 3977–3982.
61. Clinical Guidelines Portal. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents Bacterial Respiratory Disease. Available at: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-oi-prevention-and-treatment-guidelines/327/bacterial-respiratory>
62. Chuchalin A.G., Bilichenko T.N., Osipova G.L. et al. Preventing Respiratory Diseases Using Vaccination in Primary Care. Clinical Guidelines. *Pul'monologiya*: Suppl. 2015; 25 (2): 1–20. Available at: http://www.pulmonology.ru/download/Prilogenie_2015_final.pdf (in Russian).
63. Fel'dblyum I.V., Nikolenko V.V., Vorob'eva N.N. et al. Reactogenicity, safety, immunogenicity and preventive efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2013; 3: 52–60 (in Russian).
64. Gebo K.A., Moore R.D., Keruly J.C. et al. Risk factors for pneumococcal disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis.* 1996; 173 (4): 857–862.
65. Guerrero M., Kruger S., Saitoh A. et al. Pneumonia in HIV-infected patients: a case-control survey of factors involved in risk and prevention. *AIDS*. 1999; 13 (14): 1971–1975.
66. Breiman R.F., Keller D.W., Phelan M.A. et al. Evaluation of effectiveness of the 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine for HIV-infected patients. *Arch. Int. Med.* 2000; 160 (17): 2633–2638.
67. Recommended Adult Immunization Schedule. United States, October 2007–September 2008. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2007; 56: Q1–Q4.
68. Hung C.C., Chen M.Y., Hsieh S.M. et al. Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Vaccine*. 2004; 22 (15–16): 2006–2012.
69. Peñaranda M., Falco V., Payeras A. et al. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45 (7): e82–e87.
70. Fiore A.E., Uyeki T.M., Broder K. et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.* 2010; 59 (RR-8): 1–62.
71. Sibanda E.L., Weller Ian V.D., Hakim J.G. et al. Does trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for HIV induce bacterial resistance to other antibiotic classes? Results of a systematic review. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (9): 1184–1194. DOI: 10.1093/cid/cir067.
72. Hirschtick R.E., Glassroth J., Jordan M.C. et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (13): 845–851.
73. Eigenmann C., Flepp M., Bernasconi E. et al. Low incidence of community-acquired pneumonia among Human Immunodeficiency Virus-infected patients after interruption of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 917–921.
74. Hamel M.J., Greene C., Chiller T. et al. Does cotrimoxazole prophylaxis for the prevention of HIV-associated opportunistic infections select for resistant pathogens in Kenyan adults? *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008; 79 (3): 320–330.
75. EACS. GUIDELINES. Version 8.0. October 2015. English. Available at: www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf (дата обращения 08.08.16).

Received September 02, 2016

UDC [616.98:578.828.6]-06:616.24-002

Информация об авторах

Зимина Вера Николаевна – д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; тел.: (495) 365-25-33; e-mail: vera-zim@eandex.ru

Астафьев Андрей Владимирович – к. м. н., менеджер проектов по клиническому развитию медицинского отдела ООО «Эбботт Лэбораториз»; тел.: (495) 258-42-80; e-mail: andrey.astafyev@abbott.com

Author information

Zimina Vera Nikolaevna, MD, Professor at Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Phthisiology, Medical Institute of Russian Federal Peoples' Friendship University; tel.: (495) 365-25-33; e-mail: vera-zim@eandex.ru

Astafyev Andrey Vladimirovich, PhD, a Project Manager on Clinical Development, Medical Division of Abbott Laboratories LLC; tel.: (495) 258-42-80; e-mail: andrey.astafyev@abbott.com

ДуоРесп Спиромакс® – новый интуитивный дозирующий порошковый ингалятор будесонида и формотерола

А.А.Визель, И.Ю.Визель

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

Резюме

Представленный обзор литературы посвящен применению фиксированной комбинации будесонида и формотерола в лечении бронхо-обструктивной патологии. Положительный эффект этой комбинации при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА) имеет высокий уровень доказательности. Одной из проблем в достижении клинического эффекта ингаляционной терапии является корректность применения дозирующего ингалятора. Представлена информация о новом дозирующем порошковом ингаляторе ДуоРесп Спиромакс®, простота применения которого близка к интуитивной. По результатам сравнительных исследований показано, что применение ДуоРесп Спиромакс® позволит повысить эффективность терапии и снизить затраты здравоохранения на лечение ХОБЛ и БА.

Ключевые слова: формотерол, будесонид, дозирующий порошковый ингалятор, ДуоРесп Спиромакс®.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-498-504

DuoResp Spiromax® is a new intuitive dosing dry powder inhaler of budesonide and formoterol

A.A. Vizeľ, I. Yu. Vizeľ

Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 49, Butlerova str., Kazan', 420012, Tatarstan Republic

Summary

A review of efficacy of budesonide/formoterol fixed combination in obstructive lung diseases has been done in the article. The efficacy of this combination in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma has been supported by high-level evidence. Clinical effect of inhalation therapy depends on proper use of the inhaler. Information on a new dosing dry powder inhaler DuoResp Spiromax® is given in the review. The ease of use of this inhaler is close to intuitive use. According to comparative trials, DuoResp Spiromax® is a promising inhaler which could improve the therapeutic efficacy and reduce cost of treatment of COPD and asthma.

Key words: formoterol, budesonide, dosing dry powder inhaler, DuoResp Spiromax®.

Обструктивные заболевания органов дыхания представляют собой одну из ведущих проблем здравоохранения, среди которых хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) имеет наиболее выраженную тенденцию к росту распространенности и смертности в России и в мире [1, 2]. Отмечается меньший рост эпидемиологических показателей бронхиальной астмы (БА), однако ключевая задача — полный контроль над заболеванием, при котором, в отличие от ХОБЛ, есть надежда на обратимость обструкции, — остается труднодостижимой. Согласно данным мультицентрового проспективного исследования, проведенного в 12 странах Европы, субоптимальный контроль над БА достигается только у 56,3 % больных [3]. Все это делает актуальным постоянное изучение и совершенствование лечения бронхообструктивного синдрома и нозологий, его вызывающих.

Значимость комбинации ингаляционного глюкокортикостероида с β_2 -адреномиметиком длительного действия

Согласно глобальным инициативам GINA и GOLD последнего пересмотра, фиксированные комбинации β_2 -адреномиметиков длительного действия (ДДБА)

и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) занимают лидирующее место в лечении БА и обладают существенным положительным влиянием при определенных фенотипах (ХОБЛ) [4].

Первенство формотерола среди ДДБА с 12-часовым действием обусловлено его высоким сродством к β_2 -адренергическим рецепторам и быстротой наступления устойчивой бронходилатации [6]. Будесонид применяется в клинической практике с 1982 г. и зарекомендовал себя как эффективный иГКС, обладающий низким системным эффектом [7]. Высокая клиническая эффективность комбинации будесонида и формотерола (БФ) — как фиксированной, так и при последовательном применении — доказана в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и в условиях реальной клинической практики при применении таких средств доставки, как дозирующие порошковые ингаляторы (ДПИ) — Турбухалер, Изихалер, Аэролайзер и дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) [8, 9]. Сочетанное применение БФ стало одной из лучших по эффективности и безопасности комбинацией ДДБА и иГКС, проверенной временем [9]. Особую практическую ценность комбинация БФ приобрела с внедрением в практику тактики единого ингалятора, или смарт-терапии — когда ингаляции БФ назначаются

на регулярной основе 2 раза в день и по требованию — при затруднении дыхания и усилении одышки [10]. Уникальность этого подхода состоит в том, что пациент сам контролирует свое состояние и «титрует» дозу иГКС. Опасения о передозировке гормона не оправдались — со снижением потребности в бронхолитическом препарате автоматически снижается и доза иГКС. В последней редакции GINA рекомендуется тактика единого ингалятора для препаратов, содержащих комбинацию формотерола как с будесонидом (смарт-терапия), так и беклометазоном (смарт-терапия) [4]. Согласно одному из систематических обзоров Кохрейновских экспертов, в РКИ, отвечающих всем требованиям доказательной медицины, опыт применения этой комбинации в режиме единого ингалятора — одного из самых эффективных режимов на 3–5-й ступенях лечения БА — учтены данные 9 130 больных [11].

Значимость устройств и техники ингаляций

Эффективность клинического эффекта ингаляционной терапии (в отличие от системного применения лекарств) в значительной степени зависит от человеческого фактора — способности правильно подготовить дозу и выполнить маневр вдоха из каждого из предлагаемых индустрией зарегистрированных устройств. В последней редакции GINA среди факторов риска плохого исхода БА отмечено неправильное или нерегулярное использование назначенного ингалятора. На каждом визите экспертами рекомендуется контролировать технику ингаляций и оценивать терапевтическое сотрудничество [4].

По результатам проведенного в Швеции наблюдательного исследования, в котором принимали участие больные БА ($n = 15\,169$), показано, что при лечении ингаляционным будесонидом перевод пациентов с одного ДПИ на другое сопровождался снижением уровня контроля над БА, увеличением частоты обострений и посещений медицинских учреждений [12]. Выбор устройства в каждом случае должен быть основан на тщательной оценке клинического состояния больного (степени обструкции, сопутствующей патологии), так же, как и способности к координации при выполнении вдоха с достижением достаточного инспираторного потока. Этот фактор, зависящий от пациента, должен быть учтен в соответствии с преимуществами и ограничениями каждого ингалятора. Кроме того, приверженность терапии зависит не только от пациента, но и от окружающих его медицинских работников [13].

В клинической практике широко применяются такие ДПИ, как Турбухалер, Изихалер, Хандихалер, Мультидиск. Наряду с созданием новых молекул и комбинаций в последние годы одобрены к применению новые ДПИ — Бризхалер, Элипта, Джелуэйр и т. п. [14], что свидетельствует об актуальности развития данного направления в лечении БА и ХОБЛ.

Сопоставлению ингаляторов разного типа в клинической практике посвящено много публикаций, хотя далеко не во всех проведено прямое сравнение

устройств в одной популяции у одной группы исследователей. Чаще встречаются обзоры и метаанализы, в которых сравниваются разные исследования. В публикации *B.L. Laube et al.* [15] такие сопоставления свидетельствовали о высокой вариабельности результатов. Так, при использовании ДАИ частота ошибок достигала 50–76 %, а ДПИ — от 4 до 94 %. Каждый 4-й больной не получил инструкций от медицинского работника. В этой работе сделан важнейший вывод о том, что врач обязан знать все типы устройств, доступных для доставки конкретного препарата, и не должен переводить больного на другое устройство без согласования с пациентом и последовательного обучения технике использования нового устройства доставки. При прямых сравнениях также были получены разнонаправленные результаты: при сравнении ингаляторов Аккухалер (Мультидиск), Турбухалер, Аэролайзер и ХандиХалер самым удобным для ингаляций пациентами определен Турбухалер, а наименьшая частота фатальных ошибок отмечена у устройства Аккухалер [16]. При подсчете всех ошибок при применении ДПИ их частота распределена следующим образом: 53, % — ХандиХалер, 34,9 % — Турбухалер, 26,7 % — Мультидиск и 9,1 % — Аэролайзер [17]. При анализе случаев применения разных ДПИ в 24 клиниках Италии ($n = 2\,288$) частота критических ошибок составила 12 % для ДАИ, 35 % — для ингаляторов Мультидиск и ХандиХалер и 44 % — для устройства Турбухалер [18]. В недавно опубликованной работе исследователей из Иордании [19] наилучшая техника ингаляций отмечена при применении ДАИ, тогда как для ингаляторов Аккухалер (Мультидиск) и Турбухалер она была хуже. Однако это не повлияло на уровень контроля над БА, поскольку устройства содержали бронхолитические препараты короткого действия.

При сравнении пригодности устройств разработаны и применяются тренирующие варианты ингаляторов, которые издают звук при использовании. При сравнении таких устройств показано, что при переходе с ДПИ Дискус на ДПИ Элипта дополнительно инструктировать больного не требуется, тогда как ДПИ Бризхалер также был пригоден для доставки препарата у больных со сниженной функцией, но требовалось обучение больного не делать слишком сильный вдох, превышающий уровень звучания тренирующего устройства [20].

В этом ряду особое место занимает ДПИ ДуоРесп Спиромакс®, с помощью которого предложено ингалировать сочетание БФ.

ДПИ ДуоРесп Спиромакс®

БФ ДуоРесп Спиромакс® был разработан в США (*Teva Branded Pharmaceutical Products Research and Development, США*) и выпущен в 3 дозировках — 100 / 6, 200 / 6 и 400 / 12 мкг, для которых доставленные дозы составляли 80 / 4,5, 160 / 4,5 и 320 / 9 мкг соответственно [21].

ДуоРесп Спиромакс® — оригинальный ДПИ, главными техническими особенностями которого явля-

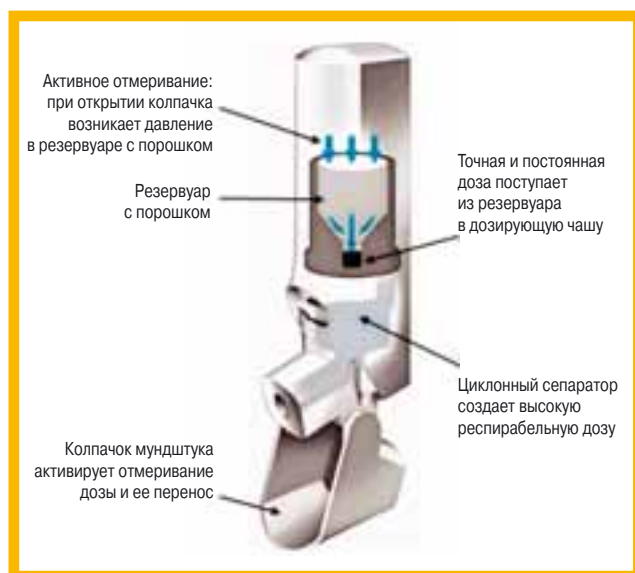


Рисунок. DuoРесп Спиромакс® от других ДПИ отличаются технологией X-ACT и циклонной сепарации
 Figure. Spiromax differs from other dosing dry powder inhaled by the active metering (X-ACT® system) and cyclone separation technologies

ются технология активного отмеривания (X-ACT) и циклонная сепарация (см. рисунок). X-ACT обеспечивает точность и постоянность дозирования на протяжении всего срока использования препарата вплоть до последней дозы. Отмеривание дозы препарата осуществляется при открытии колпачка устройства, при котором создается давление в резервуаре с порошком — т. е. отмеривание дозы происходит активно, а не пассивным просыпанием порошка. В отличие от других ДПИ, DuoРесп Спиромакс® меньше зависит от гравитации (это силфонный / воздушный насос), а отмеренная доза остается стабильной даже при существенном отклонении ингалятора от вертикальной оси во время подготовки устройства к ингаляции.

Уникальный циклонный сепаратор эффективно измельчает порошок, создавая высокую респираторную фракцию ультрамелкодисперсного препарата. На крышке сепаратора имеются выступающие пандусы, которые при вращении увеличивают турбулентность потока. Тангенциальные входные отверстия создают циклон внутри сепаратора. Циклон отделяет лактозный носитель от частиц препарата. Ультрамелкие частицы доставляются в легкие, а лактоза остается во рту как информация о доставленной дозе (сладковатый вкус).

Устройство DuoРесп Спиромакс® оснащено удобным загубником, его счетчик доз, отображающий каждую 2-ю принятую дозу, обеспечивает точную индикацию оставшегося препарата, сводя к минимуму риск использования пустого ингалятора.

В исследовании G.W.Canonica et al. [22] подчеркнуто, что средняя эмитируемая (выпущенная из ингалятора) доза БФ в начале, в середине и в конце периода использования ингалятора DuoРесп Спиромакс® при низкой, средней и высокой скоростях инспираторного потока существенно не менялась. Также в данном исследовании подтверждено, что при отклонении устройства от вертикального положения во

время подготовки дозы на $\pm 45^\circ$ и $\pm 90^\circ$ эмитируемая доза не менялась [22].

Разработка нового средства доставки DuoРесп Спиромакс® направлена на достижение максимальной простоты и понятности использования ДПИ больными БА и ХОБЛ. Техника применения этого ДПИ предельно проста и интуитивно понятна для больного — «открыл-вдохнул-закрыл».

Одним из наиболее убедительных исследований, в которых подтверждена терапевтическая эквивалентность оригинальной комбинации БФ (Симби-корт + Турбухалер) DuoРесп Спиромакс®, стало мультицентровое двойное слепое двойное заслепленное РКИ III фазы ASSET (*A Spiromax Safety and Efficacy Study*, зарегистрированное на сайте <http://www.clinicaltrials.gov/> как NCT01803555), в рамках которого в течение 12 нед. проводилось сравнение данных препаратов у больных персистирующей БА в возрасте 12 лет и старше.

Первичной целью исследования стало подтверждение того, что БФ DuoРесп Спиромакс® в дозе 160 / 4,5 мкг (в пересчете на эмитированную дозу) 2 раза в сутки не уступает по эффективности препарату БФ Турбухалер, назначенному в дозе 160 / 4,5 мкг (в пересчете на эмитированную дозу) 2 раза в сутки, при еженедельном сравнении результатов утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) перед следующей ингаляцией препарата. В качестве вторичных конечных точек определялись уровень удовлетворенности пациентов и оценка шкалы предпочтения устройств, изменения вечерней ПСВ относительно исходного значения, показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) перед следующей ингаляцией препарата, процент бессимптомных дней и дней без приема бронхолитических препаратов короткого действия по потребности, а также безопасность препаратов. В исследовании использован специализированный вопросник PASAPQ (*Patient Satisfaction And Preference Questionnaire For Inhalation Devices*), разработанный компанией Boehringer Ingelheim (2004) для оценки удовлетворенности пациента и его предпочтении в выборе средства ингаляции.

В исследование были включены больные, получавшие БФ DuoРесп Спиромакс® ($n = 290$) и БФ Турбухалер ($n = 284$). В наименьшем квартиле изменений утренней ПСВ относительно исходных данных к 12-й неделе лечения значение ПСВ для БФ DuoРесп Спиромакс® составило 18,8 л / мин, а для БФ Турбухалер — 21,8 л / мин. Доказано, что БФ DuoРесп Спиромакс® не менее эффективен, чем БФ Турбухалер (нижний предел 95%-го двустороннего доверительного интервала составлял $-9,02$ л / мин, что было больше, чем -15 л / мин (достижение критерия эквивалентности по меньшей эффективности)). После 1-й ингаляции у большего числа больных, получавших БФ DuoРесп Спиромакс®, чем БФ Турбухалер, в течение 6 ч произошло увеличение ОФВ₁ на $\geq 12\%$ _{исх.} (94 % vs 71 % соответственно). В то же время по скорости достижения эффекта различий не отмечено, а длительность была сопоставимой (4,4 ч vs 3,8 ч соответственно).

При сравнении результатов применения вопросника по оценке удовлетворенности пациента и предпочтении в выборе средства ингаляции (PASAPQ) среднее различие в доменах общей оценки препарата БФ ДуоРесп Спиромакс® vs БФ Турбухалер составило 0,248 балла в исходной точке и 0,353 балла – на 12-й неделе (в обеих точках различия были достоверными; $p < 0,001$), что свидетельствовало о статистически значимом преимуществе комбинации БФ в системе доставки ДуоРесп Спиромакс®. Оценка по шкалам «Предпочтение устройства» и «Желание продолжать пользоваться устройством» свидетельствовали о преимуществе БФ ДуоРесп Спиромакс® в исходной точке и спустя 12 нед. ($p = 0,0005$ по сравнению с БФ Турбухалер). Статистически значимых различий по другим конечным точкам не получено. Оба варианта лечения хорошо переносились больными, не различаясь по частоте и тяжести развития нежелательных явлений и обострений БА.

По эффективности и безопасности лечения БА БФ ДуоРесп Спиромакс® 160 / 4,5 мкг (в пересчете на эмитированную дозу) был сходен с БФ Турбухалер 200 / 6 мкг (в пересчете на эмитированную дозу), однако специфические домены инструмента PASAPQ указывали на преимущество ингалятора ДуоРесп Спиромакс® как средства доставки. Пациентами отмечено, что ДуоРесп Спиромакс® более понятен и прост в применении, они делали меньше критических ошибок, однако окончательное заключение о преимуществе одного из этих устройств покажет реальная клиническая практика и ее последующий анализ. На основании исследования ASSET был сделан вывод о том, что препарат БФ ДуоРесп Спиромакс® не уступает комбинации БФ Турбухалер по эффективности и безопасности лечения БА у больных 12 лет и старше. Что же касается сравнения самих ДПИ, то большая часть пациентов отдали предпочтение ДуоРесп Спиромакс® в сравнении с ингалятором Турбухалер, выразив желание продолжать использовать этот ингалятор после завершения 12-недельного периода исследования [23].

Исследование ASSET было не единственным, в котором сравнивались свойства ингаляционных систем ДуоРесп Спиромакс® и Турбухалер как средств доставки фиксированной комбинации БФ. Поскольку целью создания ДПИ ДуоРесп Спиромакс® было преодоление проблем с техникой ингаляции и повышение уровня приверженности пациентов проводимой терапии, интересны результаты исследования интуитивного освоения техники ингаляции при использовании дозированных ингаляционных устройств.

Так, в рамках рандомизированного открытого перекрестного исследования, выполненного *W. Azouz et al.* [24], в которое были включены больные БА дети ($n = 23$), подростки ($n = 27$), взрослые ($n = 50$), а также взрослые с ХОБЛ ($n = 50$) и здоровые добровольцы ($n = 50$). Все участники исследования ранее не использовали ДПИ ДуоРесп Спиромакс® и Турбухалер. Им предлагалось продемонстрировать ингаляционную технику при использовании обоих ингаляторов после кратких объяснений и изучения ин-

формационного листка для пациента (от производителя устройства), а также после проведения специального инструктажа с применением устройства *In-Check Dial device™* (Clement Clarke International), позволяющего оценить ингаляционный маневр. На всех этапах исследования для объективной оценки технических характеристик ингаляторов и параметров вдоха, влияющих на эффективность доставки препарата в легкие, выполнялась оценка пиковой объемной скорости вдоха (ПОС_{вд.}, л / мин), объема ингаляции (л) и его длительности (с), перепадов давления (ΔP , кПа), возникающих в ингаляционном устройстве на протяжении вдоха, а также уровня начального ускорения инспираторного потока (кПа / с)⁻¹. Внутреннее сопротивление каждого устройства измерялось по методике, предложенной *Clark* и *Hollingsworth*. Внутреннее сопротивление пустого ДПИ ДуоРесп Спиромакс® составило 0,0313 кПа^{1/2} (л / мин)⁻¹, а используемого в исследовании ДПИ Турбухалер – 0,0355 кПа^{1/2} (л / мин)⁻¹. Полученные значения соответствуют сопротивлению доступных для приобретения в аптеке ингаляторов ДуоРесп Спиромакс® и Турбухалер. После изучения информационного листка участниками исследования продемонстрированы более высокие показатели ПОС_{вд.}, ΔP (разница между максимальным и минимальным давлением в ингаляторе на протяжении вдоха), а также объема ингаляции при использовании ДПИ ДуоРесп Спиромакс® vs Турбухалер (для всех групп больных $p < 0,05$). Следует отметить высокую статистическую значимость различий ПОС_{вд.}, развиваемую при использовании ингаляторов ДуоРесп Спиромакс® и Турбухалер во всех 5 группах ($p \leq 0,0001$). Проведенный всем участникам усиленный тренинг с использованием устройства *In-Check Dial device™* позволил существенно улучшить значения ПОС_{вд.}, уровень начального ускорения инспираторного потока, ингаляционного объема и ΔP во всех группах для обоих ингаляторов ($p < 0,05$). При детализированном тренинге наибольшее значение продемонстрировано в отношении устройства Турбухалер, что подчеркивает интуитивный характер корректного использования ДПИ ДуоРесп Спиромакс® и его меньшую зависимость от обучения ингаляционной технике. Важно, что и после проведенного тренинга преимущества по всем исследуемым показателям по-прежнему сохранял ДуоРесп Спиромакс®, за исключением значения максимального изменения давления в ингаляционном устройстве на вдохе (ΔP) у больных ХОБЛ. Следует также отметить, что после первичного освоения навыков вдоха только 1 взрослый больной БА и 1 пациент с ХОБЛ развивали объемную скорость вдоха < 30 л / мин через ДуоРесп Спиромакс® в сравнении с 1 взрослым больным БА и 5 пациентами с ХОБЛ, у которых при использовании ингалятора Турбухалер ПОС_{вд.} < 30 л / мин. Однако после детального инструктажа все больные при использовании обоих ДПИ достигли ПСВ ≥ 30 л / мин. Сделан вывод о том, что оба ДПИ имели сходное сопротивление

вдыхаемому потоку, и, вероятно, равным был перепад давления на входе (обеспечивающий энергию турбулентности). Более высокие значения инспираторного потока у DuoРесп Спиромакс® в сравнении с ингалятором Турбухалер после первичного инструктажа и прочтения информационного листка указывали на то, что ДПИ DuoРесп Спиромакс® обладал преимуществами интуитивного использования в отношении «человеческого фактора», значимого для реальной практики. После последующего обучения различия в инспираторном потоке сохранились, но достаточный для адекватной доставки БФ поток был достигнут на обоих ДПИ. В исследовании также показано, что существенную роль для больных ХОБЛ в эффективности применения ДПИ играет дополнительное обучение пациентов технике применения конкретного устройства доставки [24].

Преимущества интуитивного применения ДПИ DuoРесп Спиромакс® также были продемонстрированы по результатам опроса специалистов здравоохранения и пациентов, проведенного в 9 европейских странах. Участникам исследования впервые было предложено вдохнуть из ДПИ DuoРесп Спиромакс®, не читая инструкцию. В результате 74 % больных и 77 % врачей оценили ингалятор DuoРесп Спиромакс® как «идеальный», а 76 % больных и 87 % специалистов здравоохранения совершили корректный ингаляционный маневр из устройства, не читая инструкцию [25].

Учеными из Финляндии и Нидерландов проведено исследование по оценке корректности ингаляционной техники и определению предпочтений пациентов при использовании 3 ДПИ — DuoРесп Спиромакс®, Изихалер и Турбухалер. Исследование FINHALER проведено в 1 медицинском центре, в рамках 1 визита, при перекрестном использовании устройств. При использовании пустых устройств здоровыми финскими волонтерами фиксировались ошибки и оценивались предпочтения. Ранее не пользовавшиеся ингаляторами взрослые добровольцы были обследованы работником здравоохранения в 3 этапа:

- 1) интуитивное использование устройства (без прочтения инструкции);
- 2) после прочтения приложенной к препарату инструкции;
- 3) после обучения медицинским работником.

Работник здравоохранения отслеживал и фиксировал ошибки, характерные для каждого устройства. После завершения исследования участники заполняли вопросник по предпочтениям и удовлетворенности каждым из 3 устройств. Правильно использован на 1-м и 2-м этапах был DuoРесп Спиромакс® (37,5 и 93,3 % участников), Изихалер — 0 и 58,2 %, Турбухалер — 9,2 и 76,7 % соответственно. На 3-м этапе все 3 устройства правильно применяли > 95 % участников. Наиболее типичной ошибкой, совершаемой больными при использовании DuoРесп Спиромакс®, была неправильная ориентация устройства. Отсутствие встряхивания было типично для устройства

Изихалер. Ошибка в подготовке устройства к ингаляции встречалась наиболее часто в применении ингалятора Турбухалер. По критерию «Наиболее простое устройство для применения» 73,1 % участников назвали DuoРесп Спиромакс®, 14,3 % — Турбухалер и 12,6 % — Изихалер. Отмечено, что прочтение инструкции существенно улучшает технику ингаляций из всех устройств. Сделан вывод о том, что в сравнении с ингаляторами Изихалер и Турбухалер применение DuoРесп Спиромакс® в большем числе случаев было правильным среди «наивных» добровольцев. Среди недостатков исследования FINHALER отмечен высокий уровень образования участников. Отмечено также, что перед назначением средства доставки целесообразно сравнить способность их использования каждым пациентом [26].

Данными клинических исследований подтверждены результаты экспериментальной работы, проведенной с применением моделирования ингаляций лекарственного порошка. Традиционно *in vitro*-тестирование эмитируемой дозы из ДПИ подразумевает использование вакуумного насоса для симуляции ингаляции. В исследовании методика адаптирована путем применения системы с ингаляционным профилем пациента и анатомической гортанью. Использовались 3 анатомических профиля гортани и 3 ингаляционных профиля, которые были смоделированы в соответствии с 10-м, 50-м и 90-м перцентилями инспираторного потока и уровня начального ускорения инспираторного потока в популяции больных ХОБЛ ($n = 50$), вдыхавших из пустых устройств DuoРесп Спиромакс® и Турбухалер. При комбинировании результатов эмиссии для 3 размеров глотки средняя доза мелких частиц будесонида ($M \pm SD$) из устройства DuoРесп Спиромакс® 320 / 9 мкг составила 78,91 (20,18), 79,91 (15,36) и 75,10 (19,91) мкг, а общая эмитируемая доза будесонида — 263,69 (40,74), 261,20 (21,65) и 261,61 (45,65) мкг. Для аналогичной дозы из устройства Турбухалер 320 / 9 мкг были 22,45 (3,24), 52,20 (12,57) и 69,11 (75,10) мкг и 143,80 (14,90), 149,50 (26,61) и 158,61 (43,04) мкг соответственно. DuoРесп Спиромакс® обеспечивал большую стабильность эмитируемой дозы в сравнении с ингалятором Турбухалер при различных профилях инспираторного потока. По результатам подтверждены не только различия в характеристиках 2 устройств, но и показана значимость нового метода для оценки эмитируемой дозы из ДПИ, которую будет получать пациент в реальной жизни при использовании своего устройства [27].

На основании базы данных *Farmadati Italia*, цен *Tariffario Regione Lombardia* учеными из Великобритании и Италии смоделирован прогноз расходов при внедрении ДПИ DuoРесп Спиромакс®. В Италии у 85 442 из 196 419 взрослых пациентов, получавших ежегодно БФ Турбухалер®, и у 174 451 из 505 564 — флутиказон / сальметерол Дискус®, отмечена низкая техника ингаляций. При применении в этой ситуации DuoРесп Спиромакс® с гипотетической частотой

той до 10,1 % в год и предполагаемой в Италии цены, в течение 5 лет прогнозируется экономия затрат на лекарства на сумму 53,66 млн евро. Более того, станет возможным избежать 33 948 внеплановых обращений к врачу (в сравнении с применением других ДПИ), что позволит сэкономить еще 4,12 млн евро. Иначе говоря, при внедрении в практику DuoРесп Спиромакс® может оказаться сберегающей бюджет технологией, в основе которой лежит значительное увеличение доли пациентов, правильно применяющих новое устройство, по сравнению с применяющимися в настоящее время ДПИ [28].

Заключение

По результатам анализа данных литературы показано, что фиксированная комбинация БФ, применяемая при БА и ХОБЛ, по-прежнему сохраняет свою клиническую значимость. На эффективность применения этой комбинации существенное влияние оказывает выбор дозирующего порошкового ингалятора и правильность его использования. У больных с недостаточным эффектом от проводимой терапии или его отсутствием при каждом посещении врача в первую очередь следует проверять технику ингаляционного маневра.

Проведенные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что DuoРесп Спиромакс® не уступает по клинической эффективности существующим лекарственным средствам, содержащим ту же фиксированную комбинацию БФ. При этом использование интуитивно понятного ДПИ DuoРесп Спиромакс® обеспечивает большую уверенность в корректном применении ингалятора, что объясняет высокую частоту предпочтений данного ингаляционного устройства больными БА и ХОБЛ для регулярной терапии.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться в ООО «Тева»: 115054, Москва, ул. Валовая, 35. Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35; e-mail: www.teva.ru

There is no conflict of interests to declare.

The publication is supported by TEVA LLC Company.

Additional information is available at TEVA LLC Company Office: 35, Valovaya str., Moscow, 115054, Russia; tel.: +7(495) 644-22-34; fax: +7 (495) 644-22-35; e-mail: www.teva.ru

Литература / References

1. Chuchalin A.G., Khaltayev 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: 963–974.
2. Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2015; 5 (2): 020415.
3. Braidio F., Brusselle G., Guastalla D. et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The international cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (LIAISON) study. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 51.
4. Global initiative for asthma (GINA). A pocket guide for health professionals: Updated 2016.
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016.
6. Baker J.G. The selectivity of beta-adrenoceptor agonists at human beta1-, beta2- and beta3-adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 160 (5): 1048–1061.
7. Willey R.F., Godden D.J., Carmichael J. et al. Comparison of twice daily administration of a new corticosteroid budesonide with beclomethasone dipropionate four times daily in the treatment of chronic asthma. *Br. J. Dis. Chest.* 1982; 76 (1): 61–68.
8. Lähelmä S., Sairanen U., Haikarainen J. et al. Equivalent lung dose and systemic exposure of budesonide/formoterol combination via Easyhaler and Turbuhaler. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (6): 462–473.
9. Latorre M., Novelli F., Vagaggini B. et al. Differences in the efficacy and safety among inhaled corticosteroids (ICS) / long-acting beta2-agonists (LABA) combinations in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Role of ICS. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 30: 44–50.
10. Hozawa S., Terada M., Haruta Y., Hozawa M. Comparison of early effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone furoate/vilanterol for asthma patients requiring step-up from inhaled corticosteroid monotherapy. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 37: 15–23.
11. Kew K.M., Karner C., Mindus S.M., Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 12: CD009019.
12. Ekberg-Jansson A., Svenningsson I., Rågdell P. et al. Budesonide inhaler device switch patterns in an asthma population in Swedish clinical practice (ASSURE). *Int. J. Clin. Pract.* 2015; 69 (10): 1171–1178.
13. Scichilone N., Benfante A., Bocchino M. et al. Which factors affect the choice of the inhaler in chronic obstructive respiratory diseases? *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 31: 63–67.
14. Cohen J.S., Miles M.C., Donohue J.F., Ohar J.A. Dual therapy strategies for COPD: the scientific rationale for LAMA + LABA. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2016; 11: 785–797.
15. 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.
16. Wilson D.S., Gillion M.S., Rees P.J. Use of dry powder inhalers in COPD. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61 (12): 2005–2008.
17. Wieshammer S., Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: Which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration.* 2008; 75: 18–25.
18. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir. Med.* 2011; 105 (6): 930–938.
19. Basheti I.A., Obeidat N.M., Ammari W.G., Reddel H.K. Associations between inhaler technique and asthma control among asthma patients using pressurised MDIs and DPIs. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2016; 20 (5): 689–695.
20. Kondo T., Tanigaki T., Hibino M. et al. Resistances of dry powder inhalers and training whistles and their clinical significance. *Arerugi.* 2014; 63 (10): 1325–1329.
21. Wolthers O.D., Shah T.A. Comparison of short-term growth during treatment with two dry powder combinations of inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (3): 182–188.

22. Canonica G.W., Arp J., Keegstra J.R., Chrystyn H. Spiromax, a new dry powder inhaler: dose consistency under simulated real-world conditions. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (5): 309–319.
23. Virchow J.C., Rodriguez-Roisin R., Papi A. et al. A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16: 42.
24. Azouz W., Chetcuti P., Hosker H. et al. Inhalation characteristics of asthma patients, COPD patients and healthy volunteers with the Spiromax® and Turbuhaler® devices: a randomised, cross-over study. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 47.
25. Plusa T. Pijos P. Features of the ideal inhaler in testing a new inhaler devices. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. Family Med.* 2015; 21 (1): 21–24.
26. Sandler N., Holländer J., Långström D. et al. Evaluation of inhaler handling-errors, inhaler perception and preference with Spiromax, Easyhaler and Turbuhaler devices among healthy Finnish volunteers: a single site, single visit crossover study (Finhaler). *Br. Med. J. Open Respir. Res.* 2016; 3 (1): e000119.
27. Chrystyn H., Safioti G., Keegstra J.R., Gopalan G. Effect of inhalation profile and throat geometry on predicted lung deposition of budesonide and formoterol (BF) in COPD: An in-vitro comparison of Spiromax with Turbuhaler. *Int. J. Pharm.* 2015; 491 (1–2): 268–276.
28. Torvinen S., Nicolai J., Pulimeno S. et al. The budget impact of DuoResp® Spiromax® compared with commonly prescribed dry powder inhalers for the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Italy: estimated impact of inhalation technique. *Value Health.* 2015; 18 (7): A496.

Поступила 26.08.16
УДК 615.23-032.2
Received August 26, 2016
UDC 615.23-032.2

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна – к. м. н., профессор РАЕ, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (9872) 96-25-99; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Author information

Vizel' Aleksandr Andreevich, MD, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Vizel' Irina Yur'evna, PhD, Assistant Lecturer at the Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9872) 96-25-99; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Место фиксированной комбинации бронходилататоров длительного действия тиотропий / олодатерол в стартовой терапии хронической обструктивной болезни легких

Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества

С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов, А.С.Белевский, К.А.Зыков, И.В.Лещенко, С.И.Овчаренко, Е.И.Шмелев, В.В.Архипов, Ю.Ю.Горблянский, А.В.Емельянов, Г.Л.Игнатова, В.А.Казанцев, Н.А.Кароли, С.В.Колбасников, Л.М.Куделя, Н.А.Кузубова, А.И.Синопальников, И.Э.Степанян, И.Н.Трофименко, Р.С.Фассахов, Р.Ф.Хамитов, Н.Л.Шапорова

A role of long-acting bronchodilator tiotropium / olodaterol fixed combination as the first-line therapy of chronic obstructive pulmonary disease

A Consensus of Expert Board of Russian Respiratory Society

S.N.Avdeev, Z.R.Aisanov, A.S.Belevskiy, K.A.Zykov, I.V.Leshchenko, S.I.Ovcharenko, E.I.Shmelev, V.V.Arhipov, Yu.Yu.Gorblyanskiy, A.V.Emel'yanov, G.L.Ignatova, V.A.Kazantsev, N.A.Karoli, S.V.Kolbasnikov, L.M.Kudelya, N.A.Kuzubova, A.I.Sinopal'nikov, I.E.Stepanyan, I.N.Trofimenko, R.S.Fassakhov, R.F.Khamitov, N.L.Shapорова

25 июня 2016 г. состоялся Совет экспертов Российского респираторного общества под председательством профессоров *С.Н.Авдеева* и *А.С.Белевского*, посвященный проблемам стартовой терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Его итогом явилось формирование заключения Совета экспертов. Тексты разделов документа подготовлены докладчиками (указаны в скобках после названия каждого из разделов). Заключение принято на Совете экспертов и утверждено после редактирования и доработки авторским коллективом.

Актуальные проблемы стартовой терапии ХОБЛ (Лещенко И.В.)

Цели терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — уменьшение симптомов и снижение риска обострений [1]. Независимо от тяжести течения, ХОБЛ характеризуется наличием одышки, кашля и продукцией мокроты [2]. Большинство пациентов при обращении к врачу сообщают о наличии хотя бы одного из следующих симптомов: одышка, кашель, мокрота, свистящие хрипы или чувство сдавливания в грудной клетке. Пациенты с наличием симптомов имеют худший прогноз и большее снижение качества жизни (общее самочувствие, депрессия, тревожность, качество сна) [2]. Выживаемость при ХОБЛ хуже у больных с выраженными симптомами, несмотря на относительно сохранную функцию дыхания (постбронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ₁ ≥ 50 % от должной величины) — группа В, по сравнению с пациентами, у которых симптомы невыраженные, но ОФВ₁ < 50 %_{долж.} — группа С [3].

Наиболее распространенными симптомами у пациентов с легкой и среднетяжелой ХОБЛ являются кашель и мокрота, тогда как у пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ преобладает одышка. Одыш-

ка, являясь субъективным ощущением пациента, — один из основных симптомов, отражающих тяжесть ХОБЛ (оценка по модифицированной шкале mMRC (*Modified Medical Research Council*) в соответствии с GOLD (2011–2016)) [1]. По данным наблюдательного исследования ASSESS ($n = 2\,441$), больные ХОБЛ (от легкой до тяжелой степени) на фоне лечения продолжают испытывать одышку в 84–94 % случаев [2]. Именно одышка как основная причина ограничения физической активности и прогрессирующего ухудшения качества жизни при ХОБЛ является прогностически важным симптомом [4]. Ограничение физической активности происходит уже при легкой и среднетяжелой ХОБЛ (на 13 и 29 % соответственно по сравнению со здоровыми лицами) [5]. У больных ХОБЛ на ранних стадиях снижение физической активности сопровождается наиболее быстрым падением ОФВ₁ [6]. Установлена прямая зависимость между физической активностью и 5-летней выживаемостью [4]. В открытом наблюдательном 4,5-летнем исследовании показано достоверное ($p < 0,001$) повышение вероятности выживания пациентов с ХОБЛ ($n = 170$; ОФВ₁ — 56 %_{долж.}) при сохранном уровне физической активности (по кри-

териям Всемирной организации здравоохранения) по сравнению с пациентами с малоподвижным или крайне неактивным образом жизни [7].

Симптомы ХОБЛ могут недооцениваться больными и врачами, что ведет к недостаточно адекватной стартовой терапии, при этом лечение нередко ограничивается бронхолитиками короткого действия. В связи с этим наибольшее клинико-функциональное значение имеет адекватная стартовая терапия пациентов на ранних стадиях ХОБЛ. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ХОБЛ и программе GOLD, бронходилататоры длительного действия (БДД) составляют основу регулярной терапии больных ХОБЛ [1, 8].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) широко используются при лечении больных ХОБЛ, несмотря на то, что они рекомендованы только пациентам с частыми обострениями при отсутствии клинического эффекта от комбинированной терапии БДД [1, 8]. Перед решением вопроса о регулярной терапии иГКС больные ХОБЛ должны быть фенотипированы по основному заболеванию и по характеру обострений на основании медицинской документации. Так, например, лечение иГКС / ДДБА не приводит к клиническому или функциональному улучшению у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ [9].

При назначении иГКС должны учитываться ожидаемые положительные эффекты и нежелательные явления. Назначение иГКС больным ХОБЛ на старте терапии в долгосрочной перспективе не оказывает существенного влияния на одышку по сравнению с плацебо (52-недельное исследование TRISTAN) [10], уступая фиксированной комбинации ДДБА и длительно действующего антихолинэргического препарата (ДДАХП) (26-недельное рандомизированное исследование ILLUMINATE) [11]. Также иГКС не замедляют падения ОФВ₁ (3-летние многоцентровые рандомизированные исследования ISOLDE и ISEEC) [12, 13], не имеют преимуществ по сравнению с тиотропием по предупреждению обострений [14] и достоверно реже их предотвращают по сравнению с фиксированной комбинацией ДДБА / ДДАХП [15]. В то же время лечение иГКС / ДДБА у больных ХОБЛ повышает риск развития остеопороза [16], инфекционных обострений, в т. ч. пневмоний [17, 18], и сахарного диабета [19].

Вывод. При обращении к врачу у пациентов с ХОБЛ, как правило, уже имеется клинически значимая одышка, приводящая к ограничению физической активности. Выраженность симптомов ХОБЛ и возможность их коррекции могут недооцениваться, при этом терапия нередко ограничивается бронхолитиками короткого действия. Использование иГКС в составе стартовой терапии чаще всего неоправданно.

Возможности антихолинэргических препаратов длительного действия в качестве стартовой терапии ХОБЛ (Овчаренко С.И.)

Бронходилататоры длительного действия (ДДАХП и ДДБА) являются основой базисной терапии боль-

ных ХОБЛ и применяются на регулярной основе для предупреждения и уменьшения симптомов и обострений [1].

ДДАХП, в т. ч. тиотропий, остаются препаратами первого выбора для пациентов с выраженными симптомами (группы В и D), а также для пациентов с невыраженными симптомами, но имеющими высокий риск обострений (группа С). Они могут быть и препаратами альтернативного выбора для пациентов с редкими обострениями и маловыраженными симптомами (группа А), когда короткодействующие бронходилататоры оказываются неэффективными [1]. Тиотропий имеет преимущества перед другими ДДАХП, обеспечивая самое большое число положительных эффектов, что позволяет наиболее широко назначать его в качестве монотерапии. Другие ДДАХП (аклидиний, гликопирроний) оказывают сходное с тиотропием действие на функцию легких и одышку, однако их влияние на другие исходы, в т. ч. обострения и летальность, менее изучено [1].

Чрезвычайно важным аргументом в пользу применения тиотропия в качестве стартовой монотерапии является его способность предотвращать обострения ХОБЛ [20]. Обострения – чрезвычайно неблагоприятные события в жизни пациентов с ХОБЛ, которые определяют прогноз заболевания, отягощают течение болезни и приводят к снижению ОФВ₁ [21].

В клинических рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества «Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений» (2015) указывается, что больным среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ рекомендуется назначать ДДАХП, использование которых помогает предотвратить развитие среднетяжелых и тяжелых обострений (класс рекомендаций 1А), их назначение предпочтительнее, чем ДДБА [22, 23].

Как показали многочисленные исследования (UPLIFT, TIOSPIR и др.), тиотропий имеет самую большую доказательную базу по влиянию на обострения ХОБЛ [24–27]. Так, тиотропий предотвращает обострения эффективнее, чем ДДБА салметерол и индакатерол [26, 28]. Тиотропий не уступает комбинации иГКС / ДДБА флутиказон / салметерол по влиянию на обострения и риск смерти от всех причин (INSPIRE) [14]. Очень важны результаты исследования IGNITE, в котором показано, что тиотропий не уступает комбинации индакатерол / гликопирроний в отношении среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ [29].

Все это делает возможным обсуждать использование ДДАХП, в первую очередь тиотропия, в качестве стартовой монотерапии в группе нетяжелых больных, имеющих маловыраженные симптомы (оценка по шкале САТ ≤ 10) и умеренную бронхиальную обструкцию (ОФВ₁ > 50 % долж.).

Вывод. Бронхолитики длительного действия (ДДАХП или ДДБА) в настоящее время широко применяются в качестве препаратов первой линии для лечения ХОБЛ, при этом ДДАХП (тиотропий) и ДДБА оказывают одинаковое влияние на ОФВ₁ и симптомы заболевания. Тиотропий уменьшает частоту обострений

ХОБЛ в большей степени, чем ДДБА, и не уступает комбинациям иГКС / ДДБА, а также снижает риск смерти больных ХОБЛ от всех причин. Другие ДДАХП (аклидиний и гликопирроний) оказывают сходное с тиотропием действие на функцию легких и одышку, однако намного менее изучено их влияние на другие исходы, такие как обострения и летальность.

Комбинация бронходилататоров длительного действия тиотропий / олодатерол: доказательная база (Авдеев С.Н.)

В настоящее время убедительно доказано взаимно потенцирующее действие ДДБА и ДДАХП [1]. Относительно недавно были созданы фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью единого ингалятора. В большинстве исследований, изучавших комбинации ДДБА / ДДАХП, было продемонстрировано, что они превосходят по эффективности монотерапию входящими в их состав бронходилататорами. Одним из новых комбинированных препаратов ДДБА / ДДАХП является Спиолто Респимат (тиотропий / олодатерол).

По данным исследования VIVACITO, комбинированная терапия препаратом тиотропий / олодатерол существенно увеличивала максимальный (на 411 мл) и минимальный (на 201 мл) ОФВ₁ у больных ХОБЛ. Различия были статистически достоверны ($p < 0,0001$) при сравнении как с плацебо, так и с монотерапией тиотропием или олодатеролом [30].

Тиотропий / олодатерол достоверно улучшал функцию легких независимо от того, получали ли больные ХОБЛ до или в период наблюдения иГКС, а также ДДБА или ДДАХП до включения в исследование [31, 32]. Важно отметить, что улучшение функции легких на фоне терапии тиотропием / олодатеролом было более значимым у пациентов с меньшей тяжестью заболевания (II степень по GOLD), что подтверждает обоснованность более раннего назначения бронхолитической терапии пациентам с ХОБЛ [32].

Тиотропий / олодатерол достоверно уменьшал гиперинфляцию легких (исследование VIVACITO [30]). Через 2,5 ч после ингаляции тиотропия / олодатерола функциональная остаточная емкость уменьшалась в среднем на 495 мл, а остаточный объем — на 605 мл по сравнению с плацебо. По влиянию на гиперинфляцию комбинация достоверно превосходила не только плацебо, но и монотерапию тиотропием.

В исследованиях TONADO 1 и 2 было показано, что тиотропий / олодатерол в большей степени влияет на качество жизни больных ХОБЛ, чем тиотропий и олодатерол по отдельности. Это подтвердилось достоверным улучшением качества жизни по вопроснику SGRQ: на –1,69 балла по сравнению с олодатеролом и на –1,23 балла по сравнению с тиотропием [31].

Результаты исследований ОТЕМТО 1 и 2 [33] продемонстрировали существенное уменьшение одышки у больных ХОБЛ при терапии тиотропием / олодатеролом: прирост по шкале динамического

индекса одышки (TDI) на 2,05 и на 1,2 балла по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Важно подчеркнуть, что это улучшение является клинически значимым (порог минимальной клинической значимости для шкалы TDI — 1 балл).

В исследованиях TONADO 1 и 2 также была продемонстрирована положительная тенденция к снижению риска обострений ХОБЛ на фоне терапии тиотропием / олодатеролом по сравнению с терапией тиотропием и достоверные различия по сравнению с олодатеролом [31].

В ряде исследований, проведенных *in vitro*, показано усиление противовоспалительного действия тиотропия при совместном назначении с олодатеролом. Тиотропий уменьшает нейтрофильное воспаление при ХОБЛ, а добавление к нему олодатерола усиливает данный эффект [34].

Согласно результатам исследований TONADO 1 и 2, длившихся 52 нед., частота развития нежелательных явлений была сходной в группах пациентов, получавших комбинированную терапию тиотропием / олодатеролом и тиотропий или олодатерол по отдельности. Большинство нежелательных явлений относились к категории легкой и средней степени тяжести [34].

Общепризнано, что залогом успешной ингаляционной терапии являются не только свойства лекарственного препарата, но и выбор оптимальной системы для его доставки. Средством доставки тиотропия / олодатерола является ингалятор Респимат — устройство, позволяющее получать водный аэрозоль, не содержащий пропеллентов. Этот ингалятор функционирует за счет механической энергии, которую генерирует сжимаемая пружина. Респимат обеспечивает высокий (> 50 %) уровень депозиции действующего вещества в легких независимо от скорости вдоха, снижает вероятность развития парадоксального бронхоспазма, вызываемого вспомогательными веществами, обеспечивает хорошую координацию вдоха и активации ингалятора и уменьшает вероятность ошибок при ингаляции [35]. Все это существенно повышает эффективность ингаляционной терапии и комплаентность у больных ХОБЛ.

Вывод. Фиксированная комбинация двух бронхолитиков длительного действия тиотропий / олодатерол, сохраняя преимущества тиотропия в отношении влияния на прогноз заболевания, значительно превосходит монотерапию тиотропием по влиянию на бронхиальную обструкцию, гиперинфляцию легких, одышку и качество жизни у больных ХОБЛ II–IV степени тяжести. Комбинация тиотропий / олодатерол сопоставима по безопасности с монотерапией тиотропием. Ингаляционное устройство Респимат обеспечивает высокую легочную депозицию независимо от тяжести бронхиальной обструкции.

Применение комбинации бронходилататоров длительного действия в качестве стартовой терапии ХОБЛ (Айсанов З.Р.)

Назначение наиболее эффективной стартовой терапии у больных ХОБЛ чрезвычайно важно для дальнейшей динамики заболевания и его прогноза.

Стартовая терапия наиболее часто назначается на ранних стадиях заболевания, поэтому сравнение эффективности монотерапии БДД и их комбинаций у этой категории больных позволяет судить о целесообразности назначения каждого из этих режимов. Именно с этой целью была проведена серия дополнительных (*post-hoc*) анализов исследований ОТЕМТО и TONADO.

Дополнительный анализ исследования ОТЕМТО [36] ставил своей целью изучить, как влияет выраженность исходной симптоматики на изменение легочной функции и качество жизни под влиянием комбинированной терапии тиотропием / олодатеролом по сравнению с монопрепаратами и плацебо. Для этого была оценена устойчивость полученных результатов к ошибкам основного анализа с применением других пороговых уровней оценки симптоматики (по шкале mMRC — < 3 и > 3 , по шкале BDI — < 5 и > 5 , а также < 6 и > 6). Полученные результаты продемонстрировали, что улучшение легочной функции (минимального предбронходилатационного ОФВ₁) и качества жизни по вопроснику Госпиталя Святого Георгия (SGRQ) на ранних стадиях ХОБЛ происходит при терапии комбинацией тиотропий / олодатерол у пациентов как с выраженными, так и с маловыраженными симптомами.

О целесообразности назначения комбинации тиотропий / олодатерол в качестве стартовой терапии ХОБЛ свидетельствует и то, что при назначении комбинации у достоверно большего числа больных ХОБЛ II степени тяжести произошло клинически значимое уменьшение одышки по шкале TDI и улучшение качества жизни (SGRQ) по сравнению с тиотропием (исследование ОТЕМТО) [33].

В одном из субанализов исследования TONADO показано, что улучшение легочной функции при комбинированной терапии тиотропием / олодатеролом по сравнению с монотерапией является особенно существенным у больных ХОБЛ II степени тяжести [32]. При этом наибольшее (2-кратное) увеличение прироста минимального ОФВ₁ при комбинированной терапии было достигнуто у пациентов, ранее не получавших монотерапии БДД. Эти данные убедительно говорят в пользу использования комбинации тиотропий / олодатерол именно в качестве стартовой терапии.

Целью другого субанализа исследования TONADO [37] было сравнение комбинации тиотропий / олодатерол с монотерапией тиотропием в отношении риска клинически важных ухудшений у больных ХОБЛ категории В (с выраженной симптоматикой и низким риском обострений). Для этого была использована методология оценки времени до первого клинически важного ухудшения, сходная с применявшейся ранее в исследовании UPLIFT. Анализ проводился по композитной конечной точке, включавшей любое из 4 событий: снижение минимального ОФВ₁ на ≥ 100 мл, ухудшение качества жизни по SGRQ на ≥ 4 балла, возникновение тяжелого обострения или летальный исход. Показано, что комбинация тиотропий / олодатерол увеличивает время до

клинически важного ухудшения у больных ХОБЛ категории В (за счет предотвращения падения ОФВ₁ и ухудшения качества жизни), позволяя на 35 % снизить риск прогрессирования ХОБЛ по сравнению с текущим стандартом лечения — тиотропием.

Вывод. Выраженные клинические преимущества фиксированной комбинации тиотропий / олодатерол перед монотерапией бронхолитиком длительного действия наблюдаются в т. ч. на ранних стадиях заболевания. Старт длительной терапии ХОБЛ с назначения фиксированной комбинации тиотропий / олодатерол позволяет уменьшить выраженность симптомов, увеличить переносимость физических нагрузок, улучшить качество жизни и снизить риск клинически значимого прогрессирования ХОБЛ (снижения минимального ОФВ₁ и ухудшения качества жизни).

Остается ли место для монотерапии бронходилататорами длительного действия? (Шмелев Е.И., Зыков К.А.)

Основным клиническим симптомом, вынуждающим больного ХОБЛ обращаться к врачу, является одышка, которая в основном отражает выраженность гиперинфляции легких. В формировании гиперинфляции легких у больных ХОБЛ участвуют как аднергические, так и холинергические механизмы, на которые направлено действие бронходилататоров. Хорошо известно взаимно потенцирующее действие ДДБА и ДДАХП, их комбинации превосходят по эффективности монотерапию входящими в их состав бронходилататорами. В связи с этим закономерно возникают сомнения, можно ли добиться успеха при воздействии лишь на один из двух механизмов, т. е. с помощью монотерапии?

Снижение выраженности гиперинфляции легких позволяет уменьшить одышку при ХОБЛ, повысить толерантность к физической нагрузке и улучшить качество жизни. Решение «отложить на будущее» назначение комбинации ДДБА и ДДАХП может привести к тому, что будет упущен момент достижения максимальной выгоды для пациента, когда он еще может восстановить свою физическую активность.

Безусловно, при выборе между комбинацией и монотерапией на старте лечения пациентов с ХОБЛ необходимо учитывать тяжесть симптомов, доступность лекарственного препарата, а также профиль безопасности препаратов.

В серии масштабных исследований [30–33] были продемонстрированы преимущества фиксированной комбинации тиотропий / олодатерол перед монотерапией ее компонентами в отношении спирометрических показателей, гиперинфляции легких, одышки и качества жизни пациентов. При этом частота развития нежелательных явлений в группах комбинированной и монотерапии не различалась.

Важно отметить, что в целом у пациентов с ХОБЛ преимущества комбинации были отмечены вне зависимости от наличия предшествующей терапии, что обосновывает использование фиксированной комбинации тиотропий / олодатерол в качестве стартовой терапии ХОБЛ. Однако в рамках *post-hoc*

анализа данных, полученных в исследовании ОТЕМТО, было показано, что у пациентов группы А (невыраженная симптоматика и сохранная легочная функция) комбинация тиотропий / олодатерол и монотерапия тиотропием достоверно не различались по влиянию на динамику минимального ОФВ₁, площадь под кривой ОФВ₁ за 3 ч и одышку. Необходимо отметить, что у этих пациентов также не отличалась динамика качества жизни по вопроснику SGRQ [38].

Ключевым параметром, определяющим большую эффективность комбинированной бронходилатационной терапии по сравнению с монотерапией, является выраженность симптомов у пациентов с ХОБЛ. В исследовании ОТЕМТО она измерялась с помощью шкалы mMRC, при этом динамика качества жизни у пациентов с невыраженной одышкой (mMRC < 2) через 12 нед. терапии достоверно не различалась в группах больных, получавших монотерапию тиотропием или комбинацию тиотропий / олодатерол. Авторы анализа сделали вывод, что эффективность комбинированной терапии выше, чем монотерапии, у пациентов с выраженными симптомами [36]. Таким образом, стартовая терапия одним бронхолитиком длительного действия возможна в случаях невыраженных симптомов у больных с легкой / умеренной бронхиальной обструкцией.

Подавляющее большинство пациентов с ХОБЛ имеют коморбидные состояния, ведущими среди которых являются заболевания сердечно-сосудистой системы [39]. По данным многоцентровых клинических исследований, современные пролонгированные бронходилататоры (ДДАХП и ДДБА) имеют хороший профиль безопасности. Наиболее полной клинической базой в отношении безопасности обладает тиотропий. Так, в 4-летнем плацебо-контролируемом исследовании UPLIFT продемонстрировано, что тиотропий достоверно снижает частоту инфарктов миокарда у больных ХОБЛ на 29 %, а кардиологическую смертность — на 14 % [40]. Хороший профиль безопасности тиотропия был подтвержден исследованием TIOSPIR, включавшим более 17 000 пациентов (в т. ч. с кардиологической патологией). Смертность среди пациентов с аритмией и без таковой при применении различных средств доставки тиотропия (ХандиХалер и Респимат) не различалась, как не различалась и частота развития аритмий [41].

В исследовании TIOSPIR установлены высокие стандарты обследования пациентов с ХОБЛ, в особенности, направленных на оценку безопасности используемой терапии [42]. Пациенты с выраженной сердечно-сосудистой патологией в большинстве случаев не включаются в клинические исследования при ХОБЛ, в то время как именно эта группа больных является наиболее уязвимой для нежелательных эффектов бронхолитиков. В большей степени эти опасения связаны с применением ДДБА, при использовании которых у небольшого числа пациентов (зачастую одновременно принимающих большое количество других препаратов, что увеличивает риск лекарственных взаимодействий) могут возникать

сердцебиение, тремор, гипокалиемия, нарушения углеводного обмена, ишемические изменения, удлинение интервала QT или аритмии [43, 44]. Таким образом, стартовая терапия одним бронхолитиком длительного действия целесообразна также при наличии ограничений к назначению комбинации (чаще ДДБА).

Вывод. Назначение фиксированной комбинации тиотропий / олодатерол показано пациентам, обратившимся за медицинской помощью по поводу ХОБЛ, уже со старта плановой терапии для облегчения симптомов и сохранения физической активности. Стартовая терапия одним бронхолитиком длительного действия целесообразна только в случаях маловыраженных симптомов у пациентов с легкой / умеренной бронхиальной обструкцией, а также при наличии противопоказаний к назначению комбинации (чаще ДДБА).

Рекомендации по применению комбинации бронходилататоров длительного действия в терапии ХОБЛ (Белевский А.С.)

Фиксированные комбинации ДДАХП / ДДБА — наиболее новый и перспективный класс препаратов для лечения ХОБЛ. Хотя данные препараты относительно недавно появились в арсенале практических врачей, они уже включены в международные рекомендации по лечению ХОБЛ [1]. В рекомендациях GOLD (2016) рассматриваются фиксированные комбинации ДДАХП / ДДБА (в частности, комбинация тиотропий / олодатерол) в качестве альтернативных препаратов для категорий больных В, С и D (рис. 1) [1]. Эти категории объединены клинически значимыми симптомами ХОБЛ (В и D) и / или высоким риском обострений (С и D). Назначение комбинации ДДАХП / ДДБА позволяет достичь лучших результатов в отношении симптомов ХОБЛ по сравнению с монотерапией ДДАХП или ДДБА. Появляющиеся данные о том, что терапия комбинацией тиотропий / олодатерол способна замедлять прогрессирование ХОБЛ (данные получены при *post-hoc*-анализе крупного исследования TONADO [37]), заставляют экспертов задуматься о пересмотре стандартов лечения, включающих монотерапию БДД или комбинацию иГКС / ДДБА, в пользу более эффективной терапии комбинацией ДДАХП / ДДБА.

Другой важный аспект проблемы — отсутствие четких и при этом доступных для использования врачом первичного звена алгоритмов терапии ХОБЛ. В настоящее время врач может выбрать любой из нескольких вариантов стартовой терапии ХОБЛ для пациента с одинаковой тяжестью симптомов и риском обострений, а ясные ориентиры для принятия решения отсутствуют.

В сложившейся практике врачи необоснованно часто назначают комбинации, содержащие иГКС, больным ХОБЛ (в т. ч. категории В), и уже через 2–3 года после установления диагноза большинство пациентов получают тройную терапию.

Для упрощения подходов к стартовой терапии ХОБЛ предложен алгоритм терапии, который в настоящее время обсуждается в рамках подготовки российских рекомендаций по лечению ХОБЛ



Рисунок. Алгоритм терапии ХОБЛ для практического врача
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца.
Figure. Algorithm of therapy of COPD for practitioners

(см. рисунок). Этот подход предлагает врачу у всех пациентов с клинически значимыми симптомами ХОБЛ (прежде всего, одышкой) добиваться максимальной бронходилатации с помощью комбинации ДДАХП / ДДБА, что позволит облегчить симптомы, сохранить активность и улучшить качество жизни пациентов.

Если двойная терапия ДДАХП / ДДБА не была назначена ранее, то она может применяться и для усиления недостаточно эффективной бронхолитической терапии. Старт терапии с одного БДДД может рассматриваться только у пациентов с невыраженными симптомами или при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации.

Вывод. Применение фиксированной комбинации тиотропий / олодатерол может быть рекомендовано для всех пациентов с клинически значимыми симптомами ХОБЛ (прежде всего, одышкой) в качестве стартовой терапии или для усиления недостаточно эффективной бронхолитической терапии.

Выводы экспертного совета целесообразно учитывать при подготовке рекомендаций по лечению ХОБЛ.

Заключение Совета экспертов

1. При обращении к врачу у пациентов с ХОБЛ, как правило, уже имеется клинически значимая одышка, приводящая к ограничению физической активности. Выраженность симптомов ХОБЛ и возможность их коррекции могут недооцениваться, при этом терапия нередко ограничивается бронхолитиками короткого действия. Использование иГКС в составе стартовой терапии чаще всего неоправданно.
2. Бронхолитики длительного действия (ДДАХП или ДДБА) в настоящее время широко применяются в качестве препаратов первой линии для лечения ХОБЛ, при этом ДДАХП (тиотропий) и ДДБА оказывают одинаковое влияние на ОФВ₁ и симптомы заболевания. Тиотропий уменьшает частоту обострений ХОБЛ в большей степени, чем ДДБА, и не уступает комбинациям иГКС / ДДБА, а также снижает риск смерти больных ХОБЛ от всех причин. Другие ДДАХП (аклидиний и гликопирроний) оказывают сходное с тиотропием действие на функцию легких и одышку, однако намного менее изучено их влияние на другие исходы, такие как обострения и летальность.
3. Фиксированная комбинация двух бронхолитиков длительного действия тиотропий / олодатерол, сохраняя преимущества тиотропия в отношении влияния на прогноз заболевания, значительно превосходит монотерапию тиотропием по влиянию на бронхиальную обструкцию, гиперинфляцию легких, одышку и качество жизни у больных ХОБЛ II–IV степени тяжести. Комбинация тиотропий / олодатерол сопоставима по безопасности с монотерапией тиотропием. Ингаляционное устройство Респимат обеспечивает высокую легочную депозицию независимо от тяжести бронхиальной обструкции.

4. Выраженные клинические преимущества фиксированной комбинации тиотропий / олодатеол перед монотерапией бронхолитиком длительного действия наблюдаются в т. ч. на ранних стадиях заболевания. Старт длительной терапии ХОБЛ с назначения фиксированной комбинации тиотропий / олодатеол позволяет уменьшить выраженность симптомов, увеличить переносимость физических нагрузок, улучшить качество жизни и снизить риск клинически значимого прогрессирования ХОБЛ (снижения минимального ОФВ₁ и ухудшения качества жизни).
5. Назначение фиксированной комбинации тиотропий / олодатеол показано пациентам, обратившимся за медицинской помощью по поводу ХОБЛ, уже со старта плановой терапии для облегчения симптомов и сохранения физической активности. Стартовая терапия одним бронхолитиком длительного действия целесообразна только в случаях маловыраженных симптомов у пациентов с легкой / умеренной бронхиальной обструкцией, а также при наличии противопоказаний к назначению комбинации (чаще ДДБА).
6. Применение фиксированной комбинации тиотропий / олодатеол может быть рекомендовано для всех пациентов с клинически значимыми симптомами ХОБЛ (прежде всего, одышкой) в качестве стартовой терапии или для усиления недостаточно эффективной бронхолитической терапии.
7. Выводы экспертного совета целесообразно учитывать при подготовке рекомендаций по лечению ХОБЛ.
7. 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.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–61.
9. Lee J.-H., Lee Y.K., Kim E.-K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir. Med.* 2010; 104: 542–549.
10. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 8 (361): 449–456.
11. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60.
12. Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al. Randomized, double blind placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE-trial. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7245): 1297–1303.
13. Soriano J.B., Sin D.D., Zhang X. et al. A pooled analysis of FEV₁ decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest*. 2007; 131 (3): 682–689.
14. Wedzicha J.A., Calverley P., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 19–26.
15. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K. R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
16. Incalzi R.A., Caradonna P., Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2000; 94 (11): 1079–1084.
17. Singh S., Amin A.V., Loke Y.K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Int. Med.* 2009; 169: 219–229.
18. Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 295–304.
19. Lapi F., Kezouh A., Suissa S., Ernst P. The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 79–86.
20. Tashkin D.P. et al. UPLIFT study investigators. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
21. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD*. 2014; 9: 963–974.
22. Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений. Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества (часть 1-я). *Пульмонология*. 2016; 2: 155.
23. Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений. Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества (часть 2-я). *Пульмонология*. 2016; 3: 170.
24. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 1171–1178.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции. This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2016. www.goldcopd.org
2. Miravittles M., Worth H., Soler Cataluña J.J. et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir. Res.* 2014; 15: 122–127.
3. Lange P., Marott J.L., Vestbo J. et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (10): 976–981.
4. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002; 121: 1434–1440.
5. Troosters T., Sciurba F., Battaglia S. et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multicenter pilot-study. *Respir. Med.* 2010; 104: 1005–1011.
6. Donaire-Gonzalez D., Gimeno-Santos E., Balcells E. Physical activity in COPD patients: patterns and bouts. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 993–1002.

25. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD: The TIOSPIR Trial. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (10): 1491–501.
26. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1103.
27. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one year trial of tiotropium Respimat® plus usual therapy in COPD patients. *Resp. Med.* 2010; 104: 1460–1472.
28. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (7): 524–533.
29. 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.
30. Beeh K.-M., Westerman J., Kirsten A.-M. et al. The 24-h lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 32: 53–59.
31. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 969–979.
32. Ferguson G.T., Flezar M., Korn S. et al. Efficacy of tiotropium + olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv. Ther.* 2015; 32: 523–536.
33. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109: 1312–1319.
34. Profita M., Bonanno A., Montalbano A.M. et al. β_2 -Long-acting and anticholinergic drugs control TGF β_1 -mediated neutrophilic inflammation in COPD. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1822: 1079–1089.
35. Авдеев С.Н. Новые возможности использования тиотропия бромидом с помощью аэрозольного устройства доставки — ингалятора Респимат. *Пульмонология.* 2013; 5: 70–80.
36. Martinez F.J., Abrahams R., Ferguson G.T. et al. Effects of symptom severity at baseline on lung-function and SGRQ responses in the OTEMTO® studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193: A6787.
37. Buhl R., McGarvey L., Korn S. et al. Benefits of tiotropium + olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193: A6779.
38. Singh D., Gaga M., Schmidt O. et al. Effects of tiotropium + olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEMTO® studies. *Respir. Res.* 2016; 17: 73.
39. Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). *Системные гипертензии.* 2013; 10 (1): 5–34.
40. Celli B., Decramer M., Kesten S. et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 948–955.
41. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–501.
42. Jenkins C.R. More than just reassurance on tiotropium safety. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1555–1556.
43. Cave A.C., Hurst M.M. The use of long acting β_2 -agonists, alone or in combination with inhaled corticosteroids, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a risk-benefit analysis. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130: 114–143.
44. Lahousse L., Verhamme K., Stricker B., Brusselle G. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4: 149–164.

Поступила 07.09.16
УДК 616.24-036.12-085.23

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2016. www.goldcopd.org
2. Miravittles M., Worth H., Soler Cataluña J.J. et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir. Res.* 2014; 15: 122–127.
3. Lange P., Marott J.L., Vestbo J. et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (10): 976–981.
4. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest.* 2002; 121: 1434–1440.
5. Troosters T., Sciurba F., Battaglia S. et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multicenter pilot-study. *Respir. Med.* 2010; 104: 1005–1011.
6. Donaire-Gonzalez D., Gimeno-Santos E., Balcells E. Physical activity in COPD patients: patterns and bouts. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 993–1002.
7. 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.
8. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya.* 2014; 3: 15–61 (in Russian).
9. Lee J.-H., Lee Y.K., Kim E.-K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir. Med.* 2010; 104: 542–549.
10. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9361): 449–456.
11. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60.
12. Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. et al. Randomized, double blind placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE-trial. *Br. Med. J.* 2000; 320 (7245): 1297–1303.
13. Soriano J.B., Sin D.D., Zhang X. et al. A pooled analysis of FEV₁ decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest.* 2007; 131 (3): 682–689.
14. Wedzicha J.A., Calverley P., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 19–26.
15. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K. R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
16. Incalzi R.A., Caradonna P., Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2000; 94 (11): 1079–1084.
17. Singh S., Amin A.V., Loke Y.K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Int. Med.* 2009; 169: 219–229.

18. Yawn B.P., Li Y., Tian H. et al. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 295–304.
19. Lapi F., Kezouh A., Suissa S., Ernst P. The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 79–86.
20. Tashkin D.P. et al. UPLIFT study investigators. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
21. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD.* 2014; 9: 963–974.
22. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Preventing Acute Exacerbations. Clinical Guidelines of American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline (part 1). *Pul'monologiya.* 2016; 2: 155 (in Russian).
23. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Preventing Acute Exacerbations. Clinical Guidelines of American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline (part 2). *Pul'monologiya.* 2016; 3: 170 (in Russian).
24. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374: 1171–1178.
25. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD: The TIOSPIR Trial. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (10): 1491–501.
26. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1093–1103.
27. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one year trial of tiotropium Respimat® plus usual therapy in COPD patients. *Resp. Med.* 2010; 104: 1460–1472.
28. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (7): 524–533.
29. 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.
30. Beeh K.-M., Westerman J., Kirsten A.-M. et al. The 24-h lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 32: 53–59.
31. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 969–979.
32. Ferguson G.T., Flezar M., Korn S. et al. Efficacy of tiotropium + olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv. Ther.* 2015; 32: 523–536.
33. Singh D., Ferguson G.T., Bolitschek J. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir. Med.* 2015; 109: 1312–1319.
34. Profita M., Bonanno A., Montalbano A.M. et al. β_2 -Long-acting and anticholinergic drugs control TGF β_1 -mediated neutrophilic inflammation in COPD. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1822: 1079–1089.
35. Avdeev S.N. New abilities of treatment with tiotropium bromide delivered via Respimat aerosol device. *Pul'monologiya.* 2013; 5: 70–80 (in Russian).
36. Martinez F.J., Abrahams R., Ferguson G.T. et al. Effects of symptom severity at baseline on lung-function and SGRQ responses in the OTEMTO® studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193: A6787.
37. Buhl R., McGarvey L., Korn S. et al. Benefits of tiotropium + olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2016; 193: A6779.
38. Singh D., Gama M., Schmidt O. et al. Effects of tiotropium + olodaterol versus tiotropium or placebo by COPD disease severity and previous treatment history in the OTEMTO® studies. *Respir. Res.* 2016; 17: 73.
39. Chazova I.E., Chuchalin A.G., Zykov K.A., Ratova L.G. Diagnosis and Treatment of Patients with Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Guidelines of Russian Medical Society on Hypertension and Russian Respiratory Society). *Sistemnye gipertenzii.* 2013; 10 (1): 5–34 (in Russian).
40. Celli B., Decramer M., Kesten S. et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 948–955.
41. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–501.
42. Jenkins C.R. More than just reassurance on tiotropium safety. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1555–1556.
43. Cave A.C., Hurst M.M. The use of long acting β_2 -agonists, alone or in combination with inhaled corticosteroids, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a risk-benefit analysis. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130: 114–143.
44. Lahousse L., Verhamme K., Stricker B., Brusselle G. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4: 149–164.

Received September 07, 2016
UDC 616.24-036.12-085.23

Только Спиролто® Респимат® превосходит тиотропий по влиянию на все клинические исходы:

- уменьшение гиперинфляции легких¹
- облегчение одышки²
- снижение риска прогрессирования ХОБЛ^{3*}



* У больных категории В риск клинически значимого ухудшения ХОБЛ (одно из событий: снижение минимального ОФВ₁ на ≥ 100 мл, снижение качества жизни по шкале SGRQ на ≥ 4 балла, тяжелое обострение, смерть) при терапии Спиролто® Респимат® был на 35% меньше, чем при терапии тиотропием³. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду. 1. Beeh K.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease // Pulm. Pharmacol. Ther. 2015; 32: 53-9; 2. Singh D. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life // Respir. Med. 2015; 109 (10): 1312-9; 3. Buhl R. et al. Benefits of tiotropium + olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016; 193: A6779.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Спиролто® Респимат®. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Регистрационный номер: ЛП-003164. **Торговое название:** Спиролто Респимат. **МНН:** олодатерол + тиотропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций дозированных. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит: олодатерол – 0,0025 мг (олодатерола гидрохлорид 0,002736 мг) и тиотропий 0,0025 мг (тиотропия бромид моногидрат 0,003124 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** бронхолитическое средство комбинированное (β₂-адреномиметик длительного действия + м-холиноблокатор). **Показания:** для длительной поддерживающей терапии пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим бронхитом, эмфиземой легких, для уменьшения обструкции дыхательных путей и сопутствующей одышки; уменьшения частоты обострений; улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни. **Противопоказания:** гиперчувствительность к олодатеролу, тиотропию бромиду или к любому компоненту препарата; гиперчувствительность к атропину или его производным, например ипратропию и окситропию; возраст младше 18 лет. Препарат не должен применяться у беременных и у кормящих грудью женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода или ребенка. **Побочное действие:** назофарингит; дегидратация; головокружение, бессонница; повышение внутриглазного давления, глаукома; нечеткое зрение; мерцательная аритмия, ощущение сердцебиения, тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, повышение артериального давления; кашель, носовое кровотечение, фарингит, дисфония, бронхоспазм, ларингит, синусит; незначительная сухость во рту, запор, кандидоз полости рта, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, гингивит, глоссит, стоматит; кишечная непроходимость, включая паралитическую; кожные инфекции и язвы на коже, сухость кожи; сыпь, зуд, ангионевротический отек, крапивница, гиперчувствительность; артралгия, припухлость в области суставов, боль в спине; дизурия, задержка мочи, инфекция мочевыводящих путей. Возможны нежелательные эффекты, характерные для всего класса β-адреномиметиков: аритмия, ишемия миокарда, стенокардия, гипотензия, тремор, головная боль, нервность, тошнота, мышечные спазмы, усталость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия и метаболический ацидоз. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляции спрея из ингалятора Респимат один раз в день, в одно и то же время суток. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 3 года. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.



Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Первая и единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей* и взрослых

* от 2 месяцев

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13
(вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

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

ОПИСАНИЕ:

Гомогенная суспензия белого цвета. Назначение: Профилактика пневмококковых заболеваний, включая инвазивные инфекции (в том числе менингит, бактериемию, сепсис), пневмонии и средние отиты, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
– Повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
– Острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2 мес-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

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

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяца независимо от массы тела ребенка с интервалом 1 месяц между дозами. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 были подтверждены для пожилых пациентов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Петензии потребителей направлять по адресу:

- 1) Представительство корпорации Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн, 123317 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Тел.: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
- 2) ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
- 3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

На правах рекламы
WRUPRAMO15025

ООО «Пфайзер», Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.





МЫ ВМЕСТЕ СТРОИМ МИР БЕЗ ИНФЕКЦИЙ!

ЗАЩИТА ОТ ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ



ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

SPRU.SAPAS.16.09.008



Вакцины для защиты
от **20** инфекций



> **1,6** млрд
доз в год



> **500** млн
привитых в год



17 вакцин
в разработке