



Дидковский Николай Антонович
доктор мед. наук, зав. лабораторией
клинической иммунологии НИИ физико-
химической медицины Росздрава,
профессор кафедры клинической
иммунологии и аллергологии ММА
им. И.М.Сеченова, заслуженный врач РФ

Редакционная колонка

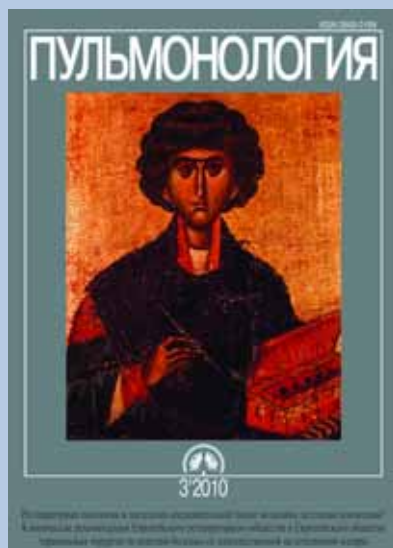
Уважаемые читатели!

Очередной, 3-й, номер журнала "Пульмонология" открывает передовая статья зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины Омской государственной медицинской академии проф. *Нечаевой Г.И.* и соавт. "Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция?", в которой представлены различные, в т. ч. дискуссионные, аспекты этой серьезной проблемы. Приводится история изучения дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и роль в ней отечественных ученых. Под ДСТ большинство исследователей понимают системный прогредиентный процесс, в основе которого лежат генетически детерминированные дефекты волокнистых структур и основного вещества межклеточного матрикса соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем. Авторы подчеркивают, что до сих пор нет единой классификации, учитывающей как молекулярно-генетические, так и клинические аспекты заболевания. В настоящее время принято выделять дифференцированные и недифференцированные формы ДСТ. Последние имеют полигенно-мультифакториальную природу, т. е. возникают вследствие как мутаций большого числа генов в различных сочетаниях, так и воздействия разнообразных факторов внешней среды. Клинические проявления недифференцированной ДСТ не соответствуют ни одному из известных наследственных синдромов, хотя иногда могут иметь с ними сходство. Принято выделять марфаноподобный и элерсиподобный фенотипы в зависимости от соединительно-тканых структур, вовлеченных в процесс. Врачам хорошо известны кардиологические проявления ДСТ, которые легко диагностируются и важны для прогноза и лечения больных. В то же время ДСТ в пульмонологии недостаточно исследована. Авторы статьи подчеркивают, что решение данной проблемы невозможно без создания единой концепции ДСТ, которая до сих пор не имеет статуса нозологической формы и не упоминается в Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Определенные надежды возлагаются также на создание российских национальных рекомендаций по ДСТ.

Журнал продолжает публиковать клинические рекомендации международных респираторных обществ по актуальным проблемам современной пульмонологии. Данный раздел представлен Клиническими рекомендациями Европейского респираторного общества и Европейского общества торакальных хирургов по ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры. Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП), ранее считавшаяся редким заболеванием, является высокоагрессивной опухолью, и в последние годы эта проблема становится все более значимой. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что главным этиологическим фактором ЗМП является воздействие асбестовой пыли (слово "асбест" — греческое и буквально означает "неразрушимый, неиссякающий, неослабевающий"). Асбест относится к группе природных тонковолокнистых минералов класса силикатов и в связи с высокой огнестойкостью в настоящее время широко применяется в различных областях промышленности. Несмотря на запрет на использование асбеста в Европе с 2005 г., многие страны продолжают производить его в большом объеме. Среди них на 1-м месте — Россия, за нею следуют Китай, Казахстан, Бразилия и др. В Интернете можно встретить множество предложений о продаже асбеста китайского производства по сниженным ценам. Учитывая длительный латентный период развития ЗМП после воздействия асбеста (часто 15 лет и более), даже в случае резкого ограничения или запрета на использование этого минерала заболеваемость ЗМП в России по-прежнему будет расти и достигнет пика в течение ближайших 10 лет. К сожалению, данная проблема еще недостаточно широко обсуждается на междисциплинарном уровне с участием экологов, клиницистов, организаторов здравоохранения. Большинство оригинальных публикаций данного номера посвящены различным аспектам бронхиальной астмы, проблемам туберкулеза и хронической обструктивной болезни легких.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



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

Святой Пантелеимон, ок. 1300 г.

День памяти великомученика и целителя Пантелеимона – 9 августа. Жил он в Никомидии в конце III в. Мать воспитывала мальчика в христианской вере, но рано умерла, и отец отдал его в языческую школу, а затем – на обучение к знаменитому врачу Евфросину. Но юноша познакомился с христианским священником Ермолаем, который много рассказывал ему о Спасителе. Встретив на дороге ужаленного змеею ребенка, Пантелеимон исцелил его, призвав имя Христово. После этого он окончательно уверовал и принял крещение. Однажды св. Пантелеимон излечил слепого, и после этого его отец тоже принял крещение вместе с исцеленным, а вскоре умер. Богатое наследство Пантелеимон начал раздавать бедным, а сам врачевал больных не столько лекарствами, сколько силою Божию. Само его имя переводится с греческого как "всем сострадающий". Он стал так знаменит, что император Максимиан захотел видеть его при дворе, а, узнав, что св. Пантелеимон исповедует христианство, решил его переубедить. Юноша проявил твердость и бесстрашие и отказался отречься от истинного Бога. Он предложил устроить своеобразное состязание: призвать неизлечимого больного и проверить, кто исцелит его – он или языческие жрецы. Сколь ни молились языческим богам, исцеления не последовало, но, лишь св. Пантелеимон призвал имя Христово, больной излечился. Император, ожесточившись, приказал подвергнуть юношу мучениям. Но святой всякий раз оказывался жив и невредим. Наконец Максимиан приказал обезглавить мученика, а тело его сжечь. Но тело его не пострадало в огне, и христиане похоронили его с благоговением. Это было в 305 г. Мощи святого были перенесены в Константинополь. Части их находятся в монастыре св. Пантелеимона-мученика на Афоне, в Никольской улице в Москве, – в часовне его имени и в других местах. Св. Пантелеимон изображается молодым человеком, держащим в руках ларец с лекарственными снадобьями и ложку или скальпель.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Нечаева Г.И., Вершинина М.В., Говорова С.Е.

Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция?5

Клинические рекомендации

Шерперил А., Астул П., Баас П., Бергманс Т., Клейсон Х., де Вуйст П., Динеманн Х., Галатье-Салле Ф., Хеннеквин К., Хиллердал Дж., Ле Пешо К., Мутти Л., Пейрон Дж.-К., Стайел Р., ван Хутте П., ван Меербек Дж., Уоллер Д., Ведер В.

Клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества торакальных хирургов по ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры11

Оригинальные исследования

Авдеев С.Н., Батын С.З., Мерзжоева З.М., Чучалин А.Г.

Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме31

Огородова Л.М., Кобякова О.С., Абашина Л.В.

Оценка эффективности ведения больных бронхиальной астмой на уровне первичного звена здравоохранения39

Хантхаева Г.Э., Чучалин А.Г., Пустовалов А.А., Зыков К.А., Колганова Н.А.

Респираторная инфекция и роль сывороточных биомаркеров при обострении атопической бронхиальной астмы46

Колосов В.П., Пирогов А.Б., Семиряч Ю.О., Перельман Ю.М.

Показатели контроля бронхиальной астмы у больных с холодовой гиперреактивностью бронхов53

Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Оспельникова Т.П., Чучалин А.Г.

Экспрессия цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и ее взаимосвязь с клинико-функциональными показателями бронхиальной астмы57

Султанова Н.Г.

Анализ межсистемного взаимодействия ряда нейроиммунных показателей при атопической бронхиальной астме у детей62

Лаврова О.В., Петрова М.А., Федосеев Г.Б., Иващенко Т.Э., Шаповалова Е.А., Андреева О.С., Захарова М.Н., Вахарловская М.В.

Система профилактики аллергических заболеваний у детей, рожденных матерями, страдающими бронхиальной астмой67

Аксенова В.А., Бирон М.Г., Корнилова З.Х., Пунга В.В., Кордубайло К.А., Клевню Н.И., Маковей Ю.В., Сайдуллаев А.А.

Клиническое значение лечебно-диетической коррекции белково-энергетической недостаточности у детей, подростков и взрослых, больных туберкулезом органов дыхания73

Позднякова А.С., Леви Д.Т.

Уровень туберкулиновой чувствительности у больных туберкулезом детей и подростков в современных условиях79

Кирик Б.С., Челнокова О.Г., Таххан А., Баранов А.А.

Острое прогрессирование как фаза туберкулезного процесса82

Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В., Виктор Н.Н., Калинин А.В., Амосова Е.А., Хужин Н.А.

Дифференциальная диагностика внебольничной пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких Диаскинтестом®89

Иванишкина Е.В., Подопригорова В.Г.

Саногенетические эффекты электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в лечении внебольничной пневмонии92

Ландышев Ю.С., Бабич М.В. Фармакоэкономическая оценка эффективности антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких	97
Волкова Л.И., Тимофеева А.В., Смолина Е.С., Аминова З.Р. Влияние тиотропия бромида на переносимость физической нагрузки и качество жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких	102
Постникова Л.Б., Кубышева Н.И., Миндубаев Р.З., Болдина М.В., Соодаева С.К. Особенности содержания эндотелина-1 и эндобронхиальной концентрации метаболитов оксида азота при хронической обструктивной болезни легких	108
Лекции	
Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Иванов В.А. Рецепторы к интерлейкину-4 и -13: строение, функция и генетический полиморфизм	113
Обзоры	
Порахонько Н.А., Лаптева И.М. Патогенетические особенности хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы	120
Заметки из практики	
Дубова Е.А., Щеголев А.И. Альвеолярная аденома легкого	124
Хроника. Информация	
Резолюция совета экспертов Российского респираторного общества	127
Новости ERS	

Contents

Editorial	
Nechaeva G.I., Vershinina M.V., Govorova S.E. Respiratory pathology and dysplasia of the connective tissue: is the sole concept achievable?	5
Clinical guidelines	
Scherpereel A., Astoul P., Baas P., Berghmans T., Clayton H., de Vuyst P., Dienemann H., Galateau-Salle F., Hennequin C., Hillerdal G., Le Pechoux C., Mutti L., Pairen J.-C., Stahel R., van Houtte P., van Meerbeeck J., Waller D., Weder W. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma	11
Original studies	
Ardeev S.N., Batyn S.Z., Merzhoeva Z.M., Chuchalin A.G. High doses of N-acetylcysteine in acute respiratory distress syndrome	31
Ogorodova L.M., Kobyakova O.S., Abashina L.V. Efficiency of asthma treatment in primary care	39
Khaptkhaeva G.E., Chuchalin A.G., Pustovalov A.A., Zykov K.A., Kolganova N.A. Respiratory infection and a role of serum biomarkers in exacerbation of atopic asthma	46
Kolosov V.P., Pirogov A.B., Semirech J.O., Perelman J.M. Values of bronchial asthma control in patients with cold-induced bronchial hyperreactivity	53
Dugarova I.D., Anaev E.Kh., Ospelnikova T.P., Chuchalin A.G. Cytokine expression in exhaled breath condensate and its relations with clinical and functional parameters in asthma	57
Sultanova N.G. Analysis of intersystem interaction of some neuroimmune parameters in atopic asthma in children	62

Редакционная коллегия журнала

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

Айсанов З.Р., Васильева О.С., Величковский Б.Т., Волков И.К., Геппе Н.А., Гущин И.С., Дворецкий Л.И., Илькович М.М., Козлов Р.С., Кокосов А.Н., Котляров П.М., Медников Б.Л., Овчаренко С.И., Перельман М.И., Пискунов Г.З., Приймак А.А., Стручков П.В., Федосеев Г.Б., Чернеховская Н.Е., Черняев А.Л., Шмелев Е.И.

Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань), Визель А.А. (Казань), Кириллов М.М. (Саратов), Лещенко И.В. (Екатеринбург), Луценко М.Т. (Благовещенск), Масуев К.А. (Махачкала), Перельман Ю.М. (Благовещенск), Сидорова Л.Д. (Новосибирск), Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург), Суханова Г.И. (Владивосток), Трубников Г.В. (Барнаул), Шойхет Я.Н. (Барнаул), Dierkesmann R. (Германия), Massard G. (Франция), Voisin C. (Франция)

Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32, к. 4
 ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России,
 редакция журнала "Пульмонология"
 телефон / факс: 465-48-77
 e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://www.pulmonology.ru>

Журнал "Пульмонология" включен в систему Российского индекса научного цитирования и в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory".

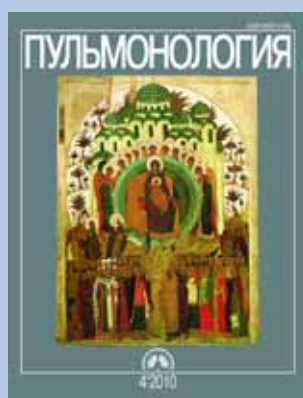
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

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

Подписано в печать 30.06.2010. Формат 60 x 90 1/8.
 Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 21
 ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
 Отпечатано с готовых диапозитивов
 ООО "Столичная типография"
 © Пульмонология, 2010

<i>Lavrova O.V., Petrova M.A., Fedoseev G.B., Ivashchenko T.E., Shapovalova E.A., Andreeva O.S., Zakharova M.N., Vakharlovskaya M.V.</i> Prevention of allergic diseases in children of mothers with asthma	67
<i>Aksenova V.A., Biron M.G., Kornilova Z.Kh., Punga V.V., Kordubaylo K.A., Klevno N.I., Makovey Yu.V., Saydullaev A.A.</i> Clinical value of dietary correction of protein and energetic deficiency in children, adolescents and adults with pulmonary tuberculosis	73
<i>Pozdnyakova A.S., Levi D.T.</i> Current tuberculin sensitivity in children and adolescents with tuberculosis	79
<i>Kibrik B.S., Chelnokova O.G., Takhkhan A., Baranov A.A.</i> Acute progressive as phase of tuberculosis process	82
<i>Borodulina E.A., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V., Victor N.N., Kalinkin A.V., Amosova E.A., Khuzhin N.A.</i> Differential diagnosis of community-acquired pneumonia and infiltrative pulmonary tuberculosis using Diaskintest®	89
<i>Ivanishkina E.V., Podoprigorova V.G.</i> Sanogenetic effects of millimeter-range electromagnetic radiation in community-acquired pneumonia	92
<i>Landyshev Y.S., Babich M.V.</i> Pharmacoeconomic evaluation of antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive lung disease	97
<i>Volkova L.I., Timofeeva A.V., Smolina E.S., Aminova Z.R.</i> Effects of tiotropium bromide on physical tolerance and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease	102
<i>Postnikova L.B., Kubysheva N.I., Mindubaev R.Z., Boldina M.V., Soodaeva S.K.</i> Concentrations of serum endothelin-1 and endobronchial nitric oxide metabolites in chronic obstructive pulmonary disease	108
Lections	
<i>Mineev V.N., Sorokina L.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Ivanov V.A.</i> Interleukin-4 and interleukin-13 receptors: structure, function and genetic polymorphism	113
Reviews	
<i>Porakhonko N.A., Lapteva I.M.</i> Pathogenic features of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma	120
Practical notes	
<i>Dubova E.A., Shchegolev A.I.</i> Alveolar adenoma of the lung	124
Current events. Information	
Decision of the expert panel of Russian Respiratory Society	127
ERS news	



Читайте в следующем номере:

Диагностика и лечение бронхоэктазов: рекомендации Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов

Папилломатоз трахеи: клинко-морфологическое исследование
Двораковская И.В., Платонова И.С., Молодцова В. П. и др.

Устранение неизбежности аллергического ответа
Гущин И.С.

Г.И.Нечаева, М.В.Вершинина, С.Е.Говорова

Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция?

ГОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия Росздрава": 644099, Омск, ул. Ленина, 12

G.I.Nechaeva, M.V.Vershinina, S.E.Govorova

Respiratory pathology and dysplasia of the connective tissue: is the sole concept achievable?

Key words: heritable collagen disorder, connective tissue dysplasia, lungs.

Ключевые слова: наследственная коллагенопатия, дисплазия соединительной ткани, легкие.

Термин "дисплазия соединительной ткани" (ДСТ) появился в 80-х гг. прошлого века и за неполные 30 лет подтвердил свое право на существование. Наличие взаимосвязи между здоровьем человека и особенностями его телосложения было известно еще мыслителям древности, а поиск причин, объясняющих эту взаимосвязь, составил одно из интереснейших направлений истории медицины. Основа современного представления о ДСТ была заложена в работах проф. А.А.Богомольца, который в 1924 г. опубликовал фундаментальный труд "Конституция и мезенхима", а в 1928 г. — монографию "Введение в учение о конституциях и диатезах". А.А.Богомолец подчеркивал: "Поливалентность зародышевой соединительной ткани является причиной того, что мутирующие влияния на эмбриональные элементы мезенхимы фенотипически проявляются клеточными элементами зрелой соединительной ткани в столь разнообразных формах. При тщательном патологическом анализе в большинстве подобных случаев удастся обнаружить системное конституциональное нарушение" [1]. Учение о соединительной ткани получило дальнейшее развитие в трудах А.Бремера и С.И.Давиденкова, которые в 60-х гг. XX в. выделили комплекс признаков, обозначенный ими как *status dysgraphicus*, а также в последующих фундаментальных трудах В.В.Серова, А.Б.Шехтера и В.П.Казначеева [2, 3].

Впервые определение и классификационная концепция ДСТ были представлены в работах ученых Омской научной школы под руководством проф. В.М.Яковлева [4]. С 1990 по 1995 гг. в Омске прошли 5 симпозиумов, посвященных ДСТ. Обсуждались вопросы терминологии, классификации, были сформулированы диагностические критерии и обозначены принципы ведения пациентов, ежегодно публиковались результаты клинических исследований, касающихся различных аспектов ДСТ. Концепция ДСТ привлекла внимание генетиков, в результате чего появились данные о молекулярно-генетических механизмах данной патологии, блестяще представленные в монографии Т.И.Кадуриной "Наследственные коллагенопатии" [5]. В настоящее время над

проблемой ДСТ работают научные коллективы Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Ставрополя, Екатеринбурга, Твери, Нижнего Новгорода, Волгограда, Луганска и других городов России и ближнего зарубежья. С 2005 г. в Омске проводятся Всероссийские конференции, во время которых исследователи имеют возможность обсудить полученные результаты. Последняя, 3-я по счету, Всероссийская конференция "Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани" состоялась в Омске 23–24 апреля 2009 г. Там была представлена монография Т.И.Кадуриной и В.Н.Горбуновой "Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей", обобщающая опыт по диагностике и лечению заболеваний различных органов и систем у больных ДСТ [6].

Традиционно особое внимание уделяется кардиологическим проявлениям ДСТ как наиболее ярким, легко диагностируемым и, несомненно, имеющим наибольшее прогностическое значение [7]. Именно кардиологические проблемы пациентов с ДСТ послужили основанием для создания секции ВНОК "Дисплазия соединительной ткани" под председательством проф. Э.В.Земцовского. В настоящее время рабочая группа ВНОК ведет активную работу над проектом первых российских рекомендаций по ДСТ [8].

Несколько иная ситуация складывается в отношении пульмонологических аспектов ДСТ. С одной стороны, воздействие на дыхательную систему при ДСТ не вызывает сомнения, что подтверждается результатами научных исследований, число которых возрастает с каждым годом. С другой стороны, ни в одном современном руководстве по респираторной медицине не встречается упоминания о ДСТ даже на уровне дискуссии. Не возобновляются попытки включения сообщений по проблеме ДСТ в программы Национальных конгрессов по болезням органов дыхания. В результате отсутствия единого методологического подхода работы исследователей носят разрозненный, а иногда и противоречивый характер.

Решение данной проблемы невозможно без создания единой концепции, которая позволила бы

обозначить место ДСТ в классификационных подходах, устоявшихся в современной респираторной медицине. С учетом этой задачи в данном обзоре предпринята попытка систематизировать уже имеющуюся информацию и привлечь внимание специалистов к пульмонологическим аспектам ДСТ для определения дальнейших направлений научных исследований.

Определение ДСТ

Несмотря на некоторые разногласия по поводу термина ДСТ, большинство исследователей в настоящее время придерживаются следующей трактовки: ДСТ — системный прогрессирующий процесс, в основе которого лежат генетически детерминированные дефекты волокнистых структур и основного вещества межклеточного матрикса соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем и определяющие особенности ассоциированной патологии [4].

Классификация ДСТ

Для исследователей, занимающихся проблемой ДСТ, классификационные подходы остаются самым спорным вопросом. До сих пор не удалось создать классификацию, в равной мере учитывающую молекулярно-генетические основы и клинические аспекты заболевания. В зависимости от особенностей этиологического фактора принято выделять дифференцированные и недифференцированные формы ДСТ [9].

К дифференцированным (синдромным) формам ДСТ относят болезни монофакторного характера с установленным генным дефектом, известным типом наследования и, как правило, с выраженной и четко очерченной клинической симптоматикой. Классическими примерами синдромных форм ДСТ являются синдромы Марфана и Элерса—Данло, несовершенный остеогенез, синдром Стиклера, *cutis laxa* и др.

Недифференцированные формы ДСТ имеют полигенно-мультифакториальную природу, т. е. в их возникновении играют роль как мутации большого числа генов в различных сочетаниях, так и воздействие разнообразных факторов внешней среды. Клинические проявления недифференцированной ДСТ не укладываются ни в один из известных дифференцированных наследственных синдромов, хотя иногда могут их напоминать. Предполагая единую генетическую сущность данных состояний, принято выделять марфаноподобный и элерсоподобный фенотипы в зависимости от соединительно-тканых структур, вовлеченных в процесс [5]. Существуют и другие, более сложные, подходы к классификации ДСТ.

Клинические проявления ДСТ

Фенотипические проявления ДСТ принято разделять на группы в зависимости от органов и систем, вовлеченных в процесс. К типичным костно-сустав-

ным изменениям относят долихостеномелию (непропорционально длинные сегменты тела), деформацию грудной клетки и позвоночника, гипермобильность суставов, астенический тип конституции, некоторые варианты деформации черепа, арахнодактилию, деформацию конечностей и стоп. Со стороны кожи и мышц можно обнаружить гиперрастяжимость кожи, атрофические стрии, не связанные с выраженными изменениями массы тела, беременностью или частым локальным механическим воздействием, тонкую просвечивающую кожу, мышечную гипотонию и / или гипотрофию, вентральные грыжи, заживление шва в виде "папиросной бумажки", вялую дряблую кожу, келлоидные рубцы. Характерны изменения органов зрения: подвывих (вывих) хрусталика, миопия, плоская роговица. Особый интерес вызывают признаки ДСТ сердечно-сосудистой системы: пролапс клапанов сердца, расширение корня аорты, легочной артерии, дилатация фиброзных колец, аневризмы межпредсердной или межжелудочковой перегородки, аневризмы крупных сосудов, варикозное расширение вен, флебопатия. Распространены и признаки ДСТ пищеварительной системы: изменения размеров и длины полых органов, дивертикулы полых органов, к которым относят нарушения фиксации органов (висцероптоз), моторно-тонические нарушения (рефлюксы), а также изменения со стороны мочеполовой системы: нефроптоз, пролапс женских половых органов и т. д. Имеются убедительные данные об изменениях при ДСТ показателей системы крови и иммунной системы.

Состояние органов дыхания и ДСТ

У исследователей никогда не возникало сомнений относительно вовлеченности респираторной системы при наследственных моногенных синдромах, таких как синдром Марфана или Элерса—Данло [10–13]. Первые систематизированные данные о поражении органов дыхания при недифференцированных ДСТ были опубликованы в монографии В.М.Яковлева и Г.И.Нечаевой "Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани" [4]. Результаты, полученные авторами при детальном обследовании 280 пациентов с ДСТ, стали классическими, и именно на них до настоящего времени ссылаются все исследователи, занимающиеся данной проблемой. Была выделена группа диспластикозависимых изменений органов дыхания, в основе которых, по мнению авторов, лежали генетически обусловленные дефекты фибриллогенеза. К этой группе были отнесены трахеобронхомегалия, трахеобронхомаляция, синдром Вильямса—Кемпбелла, кистозная гипоплазия, бронхоэктазы, эмфизема и трахеобронхиальная дискинезия. В более поздних редакциях в группу диспластикозависимых изменений органов дыхания был добавлен спонтанный пневмоторакс. В работе оговаривалось, что состояние органов дыхания при ДСТ определяется не только повышенной эластичностью бронхиального дерева и альвеолярной

ткани, но и внелегочными факторами, прежде всего наличием торакодифрагмального синдрома, а также состоянием вегетативной нервной системы и системы иммунитета. Особо были выделены заболевания, ассоциированные с ДСТ, т. е. приобретенные, течение которых на фоне диспластического процесса приобретало определенные особенности, хотя этиопатогенетические факторы этих заболеваний не имели прямого отношения к дефектам фибриллогенеза.

Постановка проблемы ДСТ приобрела не только важнейшее теоретическое значение, но и открыла новые перспективы лечения. Именно клиницисты активно поддержали идею выделения пациентов с ДСТ в особую группу, т. к., несмотря на кажущееся разнообразие жалоб и характера выявляемой патологии, принципы ведения больных во многом совпадали [14]. Практическую значимость изучения пульмонологических аспектов ДСТ подтвердили работы педиатров под руководством С.М.Гавалова [15]. Огромное значение имели исследования научного коллектива, возглавляемого Г.Н.Верещагиной, которые стали основой отдельного направления по изучению спонтанного пневмоторакса как проявления диспластического легкого [16]. Все большее внимание уделяется изучению патогенеза эмфиземы легких в аспекте особенностей состояния соединительной ткани [17, 18].

Однако и сегодня, рассказывая пациенту о сути его заболевания, специалисты-пульмонологи на свой страх и риск пишут в диагнозе слово "ДСТ". Что же мешает однозначному принятию концепции ДСТ в современной респираторной медицине? На наш взгляд, для этого имеются свои субъективные и объективные причины. Субъективные причины, связанные с определенной инерцией специалистов при принятии новых фактов, относительно легко преодолимы [19]. Объективные же требуют более тщательного рассмотрения.

Мощнейшей преградой на пути врача становится тот факт, что ДСТ до сих пор не имеет статуса нозологической формы и не упоминается в Международной классификации болезней 10-го пересмотра. К сожалению, хотя еще в 1989 г. М. J. Glesby и R. E. Pyeritz охарактеризовали клиническое разнообразие проявлений наследственной патологии соединительной ткани как *phenotypic continuum*, включающий в себя широкий спектр патологических состояний [20], проблема ДСТ за рубежом развивается лишь в аспекте отдельных редко встречающихся моногенных синдромов, оставляя в стороне массу пациентов, у которых не удалось идентифицировать генетический дефект [21–23]. Отсутствие работ по ДСТ в англоязычной литературе ставит российских исследователей в весьма сложную ситуацию, вынуждая либо полностью отказаться от отечественного опыта, либо подтвердить право ДСТ на нозологическую самостоятельность путем исследований высокого уровня доказательности. Определенные надежды возлагаются также на создание российских национальных рекомендаций по ДСТ.

В то же время даже при отсутствии формальных препятствий диагностика диспластикозависимых поражений органов дыхания ставит перед врачом-пульмонологом много вопросов. Прежде всего, на сегодняшний день она представляет собой процесс комплексной оценки разнообразных фенотипических критериев, поэтому врач должен владеть как определенными знаниями о сущности ДСТ, так и технологией выявления конкретных симптомов и их интерпретации. К сожалению, существующие биохимические методы диагностики ДСТ не обладают высокой чувствительностью и специфичностью при первичной диагностике и используются скорее для мониторинга состояния соединительной ткани в ходе лечения, а молекулярно-генетические методы диагностики продолжают оставаться в стадии разработки и мало доступны в клинической практике [5].

Нельзя не учитывать, что синдромы, формирующиеся вследствие генетических дефектов волокнистых структур и последующего снижения стромальной устойчивости соединительной ткани, не являются строго специфичными и могут иметь различную природу. Например, хорошо известно, что первичный пневмоторакс чаще всего развивается у лиц астенического телосложения, у которых при целенаправленном поиске выявляются разнообразные проявления ДСТ [16]. Однако врач должен принять во внимание и другие факторы риска развития буллезной эмфиземы: дефицит ингибиторов эластазы, мутацию генов экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы, длительное курение, воздействие поллютантов окружающей среды, особенности профессиональной деятельности, перенесенные инфекционные заболевания и т. д. Наконец, самым спорным и методологически сложным вопросом остается сам принцип выделения синдромов и состояний, которые можно было бы отнести к ДСТ респираторной системы.

К группе диспластикозависимых изменений органов дыхания были отнесены как врожденные пороки развития легких (кистозная гипоплазия, синдром Вильямса–Кемпбелла и т. д.), так и состояния, которые имеют наследственный характер, но, как правило, отсутствуют при рождении и формируются уже в процессе функционирования дыхательной системы, например бронхоэктазы или спонтанный пневмоторакс, осложняющий буллезную эмфизему. Напомним, что данные состояния были расценены как диспластикозависимые не только из-за гипотезы общности морфологического субстрата, но и в связи с реалиями клинической практики: их частота среди пациентов с ДСТ была гораздо выше, чем в общей популяции [4]. Более того, при изучении частоты встречаемости ДСТ в выборке детей с врожденными пороками легких, были получены данные, однозначно подтверждающие, что признаки ДСТ сопровождали врожденные пороки легких практически в 100 % случаев. При этом речь шла о весьма выраженных проявлениях ДСТ, приводящих к тяжелому поражению различных органов и систем [24]. Такая высокая частота признаков ДСТ при врожденных пороках

легких закономерно ставила вопрос о ее нозологической самостоятельности.

Кроме того, соединительная ткань так широко распространена в организме, а функции ее столь важны и разнообразны, что признаки нарушения ее развития встречаются практически при любой наследственной патологии. Многие симптомы, которые традиционно расценивались исследователями как фенотипические критерии ДСТ, с точки зрения генетиков, являются неспецифическими признаками эмбрионального дисморфогенеза (малые аномалии развития), отражающими либо наличие наследственной патологии, либо отклонения, вызванные тератогенными факторами, либо небольшие отклонения в гомеостазе развития [6]. Попытки диагностировать ДСТ на основании этих признаков несомненно приводят к гипердиагностике.

Возникшая проблема коснулась далеко не только респираторной медицины и потребовала уточнения места ДСТ в существующих классификационных концепциях. Эксперты активно обсуждали эти вопросы в процессе создания российских рекомендаций по ДСТ и сошлись во мнении, что данное заболевание не является врожденным, т. е. генетические дефекты при ДСТ реализуются не к моменту рождения ребенка, а только после начала активного функционирования систем органов под влиянием условий среды [8]. Это полностью соответствует данным о возрастной динамике признаков ДСТ, согласно которым манифестация ДСТ начинается в дошкольном и раннем школьном возрасте, достигая максимума к периоду полового созревания, а также результатам проспективных наблюдений за проявлениями ДСТ в зависимости от методов курации пациента [14].

Таким образом, изменения респираторной системы при ДСТ необходимо отличать от врожденных пороков развития легких, являющихся результатом остановки или извращения формирования легкого на одном из этапов онтогенеза, а также от аномалий развития, т. е. совокупности отклонений от нормального строения органа, не сопровождающихся нарушением функции легких, также, несомненно, имеющих врожденный характер. В связи с этим к собственно ДСТ нецелесообразно относить врожденные пороки легких, такие как простая или кистозная гипоплазия, врожденная трахеобронхомегалия и др., ранее считавшиеся проявлениями ДСТ. Частое сочетание врожденных пороков развития легочных структур и фенотипических признаков ДСТ, которое неоднократно отмечали исследователи, скорее отражает общность нарушений эмбриогенеза, чем наличие причинно-следственных связей.

С нашей точки зрения, нарушение опорной функции соединительной ткани при ДСТ проявляется генетически детерминированной "слабостью" каркаса всех легочных образований (bronхов, сосудов, альвеол), которая реализуется в постнатальном периоде под действием внешних воздействий в виде различных клинических синдромов и имеет прогрессирующее течение [25]. Чаще всего при диспласти-

ческом процессе происходит снижение тонуса бронхиальной стенки с формированием трахеобронхиальной дискинезии и бронхоэктазов [26, 27]. Нарушение фибриллогенеза альвеолярных структур приводит к появлению буллезной эмфиземы, часто осложняющейся спонтанным пневмотораксом. Выраженность данных проявлений зависит как от характера генетического дефекта, так и от условий внешней среды, определяющих состояние иммунной системы [28].

ДСТ представляет собой системный процесс с вовлечением многих органов и систем, что нельзя не учитывать при оценке состояния органов дыхания. Отсутствие диспластикозависимых изменений органов дыхания еще не означает полного благополучия респираторной системы. Важнейшими внелегочными факторами, определяющими состояние органов дыхания при ДСТ, являются наличие деформации грудной клетки и позвоночника, слабость дыхательных мышц, особенности регуляции дыхания, а также состояние легочной гемодинамики.

Результат взаимодействия внелегочных факторов реализуется различными вариантами нарушения респираторной функции. На сегодняшний день в литературе имеются данные об особенностях легочной вентиляции при деформациях грудной клетки и позвоночника, заключающиеся в постепенном, но неуклонном снижении статических легочных емкостей и объемов, объясняемых авторами как истинным уменьшением объема плевральных полостей, так и развитием тугоподвижности в реберно-позвоночно-грудинных сочленениях и формированием функциональной слабости дыхательных мышц [29–31]. Большое значение придается особенностям регуляции дыхания и развитию нейрогенных дыхательных расстройств [32, 33]. Активно развивается направление, связанное с изучением ассоциированной патологии у пациентов с ДСТ. Неоднократно демонстрировалось, что клиническая картина заболеваний органов дыхания, протекающих у лиц с ДСТ, имеет определенные особенности, затрудняющие своевременную диагностику и требующие коррекции лечения. Такие данные получены в отношении внебольничной пневмонии [34], бронхиальной астмы [33, 35], туберкулеза легких [36], хронического обструктивного бронхита [37].

Несмотря на индивидуальный характер сочетания легочных и внелегочных проявлений, жалобы пациентов с ДСТ при обращении к пульмонологу достаточно однотипны. Как правило, это одышка, ощущаемая как "нехватка дыхания" при нагрузках, в результате чего пациенты сознательно ограничивают физическую активность. Частой причиной обращения становятся проявления гипервентиляционного синдрома, развитие которого очень характерно для ДСТ. При скрининговом обследовании лиц с ДСТ анамнестические указания на эпизоды "нехватки кислорода", "неполноценности дыхания" встречаются в 15–20 % случаев [33]. Пациенты с ДСТ часто предъявляют жалобы на хронический кашель, который чаще всего удается связать с трахеобронхи-

альной дискинезией либо с наличием ассоциированной респираторной инфекции. Отдельную группу наблюдения составляют пациенты с буллезной эмфиземой и рецидивирующим спонтанным пневмотораксом.

Практический опыт показывает, что диагностика ДСТ в любых ее проявлениях существенно меняет тактику ведения пациента. Как правило, повод, заставивший пациента обратиться к врачу, является лишь верхушкой айсберга. Невозможно добиться успеха, пытаясь скорректировать лишь одно проявление полисистемной патологии, каковой является ДСТ. Ведение пациента с ДСТ — сложный и длительный процесс, предполагающий координирующую роль лечащего врача, активное участие больного в процессе лечения, непрерывность и регулярность выполнения рекомендаций. Основные направления терапии — консультирование и обучение пациента, подбор адекватного режима дня и двигательной активности, диетотерапия, восстановительное лечение, в т. ч. лечебная физкультура, массаж, физиотерапия, психотерапия, метаболическая медикаментозная терапия и, наконец, лечение выявленных клинических синдромов [14]. Оптимальным вариантом является создание восстановительных центров, куда при необходимости врач-пульмонолог или торакальный хирург может направить пациента после оказания ему специализированной или неотложной помощи [38].

В заключение следует отметить, что концепция ДСТ остается живой, динамично развивающейся, и диалог здесь всегда возможен. Вопросы этиопатогенеза, классификации, патоморфологии и лечения респираторных проявлений ДСТ требуют изучения и уточнения, что открывает широкие перспективы для дальнейшего научного поиска.

Литература

1. Богомолец А.А. Введение в учение о конституциях и диатезах. М.; 1928.
2. Казначеев В.П., Маянский Д.Н. Соединительная ткань и стромально-паренхиматозные взаимоотношения при патологии. Пат. физиол. 1988; 4: 79–83.
3. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина; 1981.
4. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск: ОГМА; 1994.
5. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб.: Невский диалект; 2000.
6. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб; 2009.
7. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце: Аналит. обзор. СПб.: Ольга; 2007.
8. Земцовский Э.В. (ред.) Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани: Российские рекомендации. Проект. М.; 2009.
9. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция. В кн.: Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума. Омск: ОмГМА; 2002. 3–10.
10. Лисиченко О.В. Синдром Марфана. Новосибирск: Наука; 1986.
11. Путов Н.В., Гембицкая Т.Е. Поражение легких при наследственных заболеваниях. В кн.: Палеев Н.Р. (ред.). Болезни органов дыхания. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1990. 190–196.
12. Дворецкий Л.И., Агеев Т.А., Аксюк З.Н. Рецидивирующий спонтанный пневмоторакс как проявление синдрома Марфана. Пульмонология 1994; 3: 88–91.
13. Шахназарова М.Д., Розина Н.Н. Поражение бронхолегочной системы при моногенных заболеваниях соединительной ткани. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2004; 4 (49): 11–13.
14. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Бланком; 2007.
15. Гавалов С.М., Зеленская В.В. Диморфогенез соединительной ткани и его влияние на течение некоторых хронических заболеваний у детей. Сиб. консилиум 2000; 1 (11): 27–32.
16. Василенко Г.П., Верещагина Г.Н., Долганова Д.Н. Спонтанный пневмоторакс как проявление диспластического легкого. Сиб. консилиум 2000; 1 (11): 33–36.
17. Нечаев В.И. Эмфизема легких: системные проявления болезни. Пульмонология 1999; 1: 54–58.
18. Бессонова С.В. Особенности взаимоотношения старческой эмфиземы легких с соединительнотканной дисплазией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2007.
19. Разумов В.В. О причинности некоторой отчужденности для клинической медицины представлений о стромально-паренхиматозных взаимодействиях (аналитический обзор). В кн.: Нечаева Г.И. (ред.). Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани. Материалы 1-й Всероссийской науч.-практ. конф. Омск: ОмГМА; 2005. 9–15.
20. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association and systemic abnormalities of connective tissue. J.A.M.A. 1989; 262: 523–528.
21. Rigante D. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bullous dysplasia. Respiration 2001; 68 (6): 621–624.
22. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. Am. J. Med. Genet. 1998; 77 (1): 31–37.
23. De Paepe A., Devereux R.B., Deitz H.C. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am. J. Med. Genet. 1996; 62: 417–426.
24. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Викторова С.И. и др. Повторные пневмонии у детей с дисплазией соединительной ткани: ретроспективное клинко-морфологическое исследование. Пульмонология 2004; 5: 61–66.
25. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В. и др. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. Пульмонология 2004; 2: 116–120.
26. Клеменов А.В. Внекардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Клини. мед. 2003; 10: 4–7.
27. Кучмаева Т.Б. Роль экспираторного стеноза трахеи и главных бронхов в развитии дыхательной недостаточности у больных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владикавказ; 2008.

28. Глотов А.В. Клинико-иммунологическая характеристика некоторых форм ДСТ: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Новосибирск; 1991.
29. Потапов В.В. Клинико-функциональная оценка кардиореспираторной системы при некоторых проявлениях наследственной дисплазии соединительной ткани (синдроме Марфана и врожденных деформациях грудной клетки): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 1994.
30. Домницкая Т.М., Фисенко А.П., Остроумова О.Д. и др. Исследование функции внешнего дыхания у взрослых и детей с аномально расположенными хордами сердца. Тер. арх. 1999; 3: 54–57.
31. Хоменя А.А., Говорова С.Е., Вершинина М.В. и др. Клинико-функциональные показатели состояния органов дыхания у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. Омск. науч. вестн. 2008; 1 (65): 199–203.
32. Кахновский И.М., Маринин В.Ф., Иванова И.Л. Гипервентиляционный синдром у больного с наследственной мезенхимальной дисплазией. Тер. арх. 1997; 3: 45–47.
33. Друк И.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: особенности течения заболевания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск; 2004.
34. Вершинина М.В. Особенности внебольничной пневмонии у больных с признаками дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск; 2004.
35. Зеленская В.В. Особенности бронхиальной астмы у детей с дисплазиями соединительной ткани: Автореф. дис.... канд. мед. наук. Новосибирск; 1998.
36. Васнева С.А. Особенности инфильтративного туберкулеза легких у больных с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск; 2005.
37. Нестеренко З.В. Врожденная дисплазия соединительной ткани и обструктивные бронхиты у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1999.
38. Яковлев В.М., Дубилей Г.С. Восстановительное лечение при дисплазии соединительной ткани. Омск: ОГМА; 1996.

Информация об авторах

Нечаева Галина Ивановна – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины Омской государственной медицинской академии; тел. / факс: (3812) 23-67-00; e-mail: profnechaeva@yandex.ru

Вершинина Мария Вячеславовна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины Омской государственной медицинской академии; тел. / факс: (3812) 23-67-00; e-mail: mver@yandex.ru

Говорова Светлана Евгеньевна – клинический ординатор кафедры внутренних болезней и семейной медицины Омской государственной медицинской академии; тел. / факс: (3812) 23-67-00; e-mail: ctd2009@yandex.ru

Поступила 18.08.09
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.2-06:616-018.2-007.23

А.Шерперил, П.Астул, П.Баас, Т.Бергманс, Х.Клейсон, П.де Вуйст, Х.Динеманн, Ф.Галатье-Салле, К.Хеннеквин, Дж.Хиллердал, К.Ле Пешо, Л.Мутти, Дж.-К.Пейрон, Р.Стайел, П.ван Хутте, Дж.ван Меербек, Д.Уоллер, В.Ведер

Клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества торакальных хирургов по ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры

A.Scherpereel, P.Astoul, P.Baas, T.Berghmans, H.Clayson, P.de Vuyst, H.Dienemann, F.Galateau-Salle, C.Hennequin, G.Hillerdal, C.Le Pechoux, L.Mutti, J.-C.Pairon, R.Stahel, P.van Houtte, J.van Meerbeeck, D.Waller, W.Weder

Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma

Источник: Scherpereel A., Astoul P., Baas P. et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. ERS / ESTS Task Force. Eur. Respir. J. 2010; 35: 479–495.

Злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП), ранее считавшаяся редким заболеванием, является высокоагрессивной опухолью и в последние годы превратилась в очень значимую проблему [1]. Основным фактором патогенеза ЗМП является воздействие асбеста, что объясняет рост заболеваемости ЗМП после 60-х гг. прошлого века. Несмотря на запрет на использование асбеста в Европе с 2005 г., как и в большинстве других развитых стран, эпидемиологические расчеты показывают, что распространенность ЗМП по-прежнему растет и достигнет пика в течение ближайших 10 лет [1, 2]. Кроме того, многие страны продолжают производить большие количества асбеста: в "пятерку" входят Россия (наибольший объем), Китай, Казахстан, Бразилия и Канада. Асбест используется в этих странах и некоторых других (например, в Индии и менее развитых) [3].

Диагностика ЗМП трудна, поскольку болезнь может развиваться спустя 30–40 лет после воздействия асбеста, и в некоторых случаях даже биопсия плевры и иммуногистохимические методы не позволяют отличить ЗМП от доброкачественного поражения плевры либо метастазов аденокарциномы [4, 5]. Поскольку прогноз ЗМП неблагоприятный и даже в недавно опубликованных клинических рекомендациях Франкоязычного общества врачей торакальной медицины (SPLF), Британского торакального общества (BTS) и Европейского общества медицинских онкологов не определено оптимальное лечение [4–7], ЗМП еще долго будет оставаться серьезной проблемой здравоохранения.

Европейское респираторное общество (ERS) вместе с Европейским обществом торакальных хирургов (ESTS) в период с мая 2007 г. по ноябрь 2008 г. собрали экспертов по мезотелиоме из разных научных организаций для разработки клинических рекоменда-

ций, чтобы предоставить клиницистам конкретные современные сведения по ведению данной категории больных.

Методы

Экспертами был выполнен систематический анализ литературы с 1990 по 2009 гг. в базах данных *Medline* (Национальная медицинская библиотека США), *Embase* (*Elsevier*, Нидерланды), библиотеки *Cochrane* (Великобритания), *National Guideline Clearinghouse* (США), НТА (Международная сеть агентств по оценке медицинских технологий), Национального института здоровья (США) и Международной программы по мезотелиоме плевры (Всемирная организация здравоохранения — ВОЗ). Поиск проводился по следующим ключевым словам: плевра, рак, мезотелиома, рекомендации, асбестоз, лечение, хирургия, химиотерапия, лучевая терапия. Литературу по химиотерапии подбирали за период 1965–2009 гг.

Все рекомендации были классифицированы экспертами на основании официальной градации Американского колледжа Торакальных врачей (ACCP) [8]. Сила любой рекомендации ACCP зависела от соотношения пользы, риска и затрат (очевидно для 1-й категории и неочевидно для 2-й категории) и от качества доказательств эффективности лечения. Эффективность терапии подтверждалась следующим образом: в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) с одинаковыми результатами, обсервационных исследованиях с очень выраженным эффектом лечения, РКИ с ограничениями, обсервационных исследованиях без исключительной доказательности, сериях случаев. Таким образом, система ACCP разделяет рекомендации на очень

сильные (бесспорное соотношение польза—риск, высококачественные доказательства — класс рекомендаций 1А) до очень слабых (сомнительное соотношение польза—риск, низкое качество доказательств — класс 2С). Каждая рекомендация оценивалась при голосовании экспертов. Если единое мнение высказывали < 85 % экспертов, рекомендацию модифицировали после повторного обсуждения.

Согласно АССР, "независимо от уровня рекомендаций клиницисты обязаны использовать их с учетом местной ситуации и индивидуальных обстоятельств пациента для принятия решения в каждом конкретном случае". Вместе с тем следует отдавать предпочтение более доказательным рекомендациям [8]. Это объясняет, почему эксперты ERS / ESTS применяли разные термины (например, "желательно" или "обязательно") при описании силы рекомендаций в клинической практике.

Эпидемиология ЗМП

Факторы риска

Асбест

Асбест является главным этиологическим фактором ЗМП. Этим термином обозначают группу из 6 кремниевых минералов, которые могут образовывать очень тонкие волокна: хризотил, кроцидолит, амозит, антофиллит, тремолит и актинолит. Хризотил принадлежит к серпентиновым, остальные — к амфиболовым минералам. Он проявляет в легких меньшую биологическую активность, чем другие вещества. Хризотил, амозит и кроцидолит широко используются в промышленности.

Первые исследования взаимосвязи между асбестом и ЗМП опубликованы в 60-х гг. прошлого века [9]. Поскольку большинство случаев воздействия асбеста происходит на рабочем месте, мезотелиома преимущественно считается профессиональным заболеванием. Частота контакта с асбестом в других ситуациях крайне низка. Так как контакт с асбестом более характерен для работ, выполняемых мужчинами, частота ЗМП среди них выше по сравнению с женщинами. Например, в соответствии с французской Национальной программой по исследованию мезотелиомы атрибутивный риск профессионального контакта с асбестом достигает > 80 % для мужчин и < 40 % — для женщин [10]. В других странах также опубликованы сообщения о разнице в атрибутивном риске профессионального воздействия асбеста у мужчин и женщин.

В последнее 10-летие профессиональные характеристики больных мезотелиомой изменились: это и рабочие, непосредственно занятые в производстве асбеста (обработка сырого минерала), и конечные потребители, часто подвергающихся воздействию при использовании или обработке асбестосодержащих материалов (например, представители строительных специальностей, электрики, водопроводчики, рабочие, обслуживающие отопительные системы). И если профессии с наибольшим риском развития мезоте-

лиомы связаны с использованием асбеста, то в настоящее время риск ЗМП намного выше среди лиц, занятых в обработке асбестосодержащих материалов.

Мезотелиома, формирующаяся под влиянием окружающей среды, обусловлена либо "природным" воздействием асбеста в районах, где этот минерал (в основном тремолит) или является геологическим компонентом почвы (Турция, Корсика, Кипр, Новая Каледония), или часто используется для побелки стен домов, либо близостью асбестовых шахт или фабрик [11, 12]. Описано парапрофессиональное воздействие асбеста на членов семей рабочих, контактирующих с этим минералом, — в основном из-за частиц, осевших на одежде.

Для мезотелиомы существует зависимость доза—эффект, но отсутствует "порог" кумулятивной дозы, ниже которого не будет риска развития заболевания [13]. Таким образом, все лица, контактирующие с асбестом, входят в популяцию высокого риска. Средний латентный период для ЗМП после воздействия асбеста составляет ~ 40 (от 15 до 67) лет. В анализе 1 690 случаев латентный период в 99 % был > 15 лет [14].

Среди используемых в современной промышленности волокон кроцидолит и амозит более канцерогенны в отношении плевры, чем хризотил. В настоящее время нельзя исключать канцерогенную активность и коротких волокон асбеста.

ЗМП может развиваться у лиц, подвергшихся воздействию асбеста, но не имеющих других связанных с ним заболеваний (легочного фиброза, фиброза плевры). В большинстве случаев признаком предшествующего контакта с асбестом является локальное утолщение плевры, и, как сообщается, оно же связано с наибольшим риском развития ЗМП. Действительно, предполагается, что мезотелиома чаще встречается у лиц, имевших локальные утолщения плевры, чем в популяции в целом, поскольку оба эти состояния тесно коррелируют с воздействием асбеста. Эта связь прослеживается в ряде когортных исследований и исследований аутопсийного материала. В то же время в других когортных исследованиях такая зависимость не обнаружена. На кроцидолитовых шахтах в Виттенуме (Австралия) локальное утолщение плевры не было связано с повышением риска ЗМП после коррекции по времени от начала воздействия, кумулятивному времени воздействия и возрасту в рамках программы профилактики рака [15]. Те же авторы сообщают о большом числе случаев перитонеальной мезотелиомы в этой популяции [15]. Таким образом, в целом отсутствуют четкие доказательства того, что локальные утолщения плевры связаны с риском ЗМП.

Доказательства

Общая атрибутивная доля ЗМП среди случаев асбестоза превышает 80 % у мужчин, но гораздо меньше у женщин. Для асбестоза и ЗМП четко установлена дозозависимая связь, но это заболевание может развиваться и у лиц с низкой кумулятивной дозой асбеста. ЗМП в основном наблюдается после профессионального контакта с асбестом, но может встречаться

и после парaproфессионального и "природного" воздействия. Большинство амфиболовых волокон, особенно кроцидолит, но также амозит и тремолит, более канцерогенны по отношению к плевре, чем хризотил. Большинство рабочих подвергаются смешанному воздействию разных видов асбеста. ЗМП связана с воздействием хризотила, но в большинстве случаев хризотил загрязнен амфиболовыми волокнами. В настоящее время нельзя исключить канцерогенную активность и коротких асбестовых волокон. В большинстве случаев отсутствуют четкие доказательства того, что локальные утолщения плевры повышают риск ЗМП. ЗМП может встречаться у лиц, подвергшихся воздействию асбеста, но не имеющих других связанных с асбестом заболеваний.

Положения

Низкая доля ЗМП, вызванной асбестом, у женщин пока не находит окончательного объяснения и требует дальнейшего изучения, в т. ч. исследований скрытого воздействия асбеста и / или поиска других этиологических факторов (класс рекомендаций 2В).

Другие факторы

Кроме асбеста, необходимо изучить и другие потенциальные факторы риска или кофакторы ЗМП, например воздействие других природных (эрионита и фтор-эденита) или искусственных (огнеупорных керамических) волокон, ионизирующей радиации, вируса SV40. Известно, что табакокурение не влияет на развитие мезотелиомы. В опубликованной литературе отсутствуют доказательства канцерогенной активности у человека искусственно созданного стекловолокна (минеральной и стеклянной ваты, шлаковолокна). В развитии ЗМП могут участвовать генетические факторы, как в случаях семейной мезотелиомы. В 1 исследовании высказано предположение, что генетическая предрасположенность влияет на канцерогенез при контакте с минеральным волокном в Карайне (Турция), где очень высокую частоту заболевания связывают с воздействием эрионита [16, 17].

Доказательства

Для некоторых факторов уровень доказательств их причинной роли в развитии ЗМП достаточно высок, например для эрионита и облучения (при раке молочной железы или лимфогранулематозе). Для других факторов и ситуаций доказательства по-прежнему противоречивы или имеют низкий уровень, например для огнеупорного керамического волокна и вируса SV40. В публикациях отсутствуют доказательства канцерогенной активности в отношении плевры минеральных волокон (минеральной и стекловаты, шлаковолокна). Табакокурение не является канцерогенным фактором заболеваний плевры.

Направления в изучении эпидемиологии ЗМП

Существует значительная разница в частоте ЗМП в разных странах мира [18], которая варьируется от

7 на 1 млн (Япония) до 40 на 1 млн (Австралия) случаев в год [19]. В Европе частота ЗМП составляет ~ 20 случаев на 1 млн населения. Логично предположить, что эта разница связана в первую очередь с различиями в историческом импорте и потреблении асбеста, но следует также учитывать влияние уровня диагностики и информированности населения.

В ближайшие 10-летия эпидемиологи ожидают, что частота ЗМП достигнет пика. Предварительные расчеты, сделанные в 90-х гг. XX в., недавно были заново оценены, и в целом пиковая частота и реальная распространенность оказались ниже, чем ожидалось ранее [2, 20–22]. Пиковая частота заболеваемости ЗМП в Европе ожидается между 2015 и 2020 гг. [19] и уже сегодня может регистрироваться в некоторых странах (США и Швеция).

Доказательства

Частота ЗМП различается между странами, что в первую очередь отражает разницу в использовании асбеста в этих странах за последние 10-летия. В связи с длительным латентным периодом и особенностями использования асбеста или полным его запретом достижение пика заболеваемости ЗМП не поддается точному прогнозу и может отличаться в разных странах. Эпидемиологические расчеты предполагают, что в ближайшие 10 лет частота ЗМП в Европе по-прежнему может увеличиваться и будет расти там, где продолжают применять асбест.

Оценка воздействия асбеста

Существует несколько методов оценки кумулятивного воздействия асбеста, например профессиональные вопросники и матрицы профессия–воздействие. В связи с длительным латентным периодом заболевания и недостатком информации о концентрации асбестовых волокон в атмосферном воздухе точный анализ может быть затруднен, особенно для специалистов, не являющихся опытными гигиенистами или профпатологами.

Минералогическое исследование биологического материала (бронхоальвеолярного смыва (БАС) и биоптатов легочной ткани) с помощью световой или электронной микроскопии помогает установить дозу инкорпорированного асбеста, в первую очередь для амфиболовых минералов, которые дольше, чем хризотил, персистируют в легких. Из-за длительного латентного периода ЗМП и того факта, что заболевание может формироваться при низкодозовом воздействии, минералогический анализ выявляет высокую концентрацию асбестовых волокон или асбестовых телец не во всех случаях. Однако он позволяет установить ее, если информация о контакте с асбестом отсутствует или воздействие трудно оценить (например, при непрямом контакте). При помощи минералогического анализа также обнаруживают специфические волокна природного асбеста (например, тремолита) [23].

В большинстве случаев ЗМП обусловлена предшествующим профессиональным контактом с асбестом,

поэтому в большинстве, если не во всех, государственных схем выплаты компенсаций рабочим это заболевание расценивается как профессиональное. Поскольку ЗМП обычно имеет тяжелое течение с летальным исходом, для пациента и его родственников социальная защита очень важна. Как и при других профессиональных формах рака, имеет место гиподиагностика мезотелиомы, поэтому рекомендуется систематически оценивать профессиональный анамнез пациентов с ЗМП в соответствии с практикой выплаты компенсаций или другими формами социальной защиты [10].

Доказательства

Воздействие асбеста у больных ЗМП может оцениваться различными методами, в основном с использованием специальных профессиональных и экологических вопросников.

Рекомендации

Оценка воздействия асбеста (главным образом, с помощью специальных вопросников) достаточно информативна и должна проводиться с социальными и медико-юридическими целями в соответствии с существующей государственной практикой (класс рекомендаций 1A).

Положения

Оценка воздействия также важна, с точки зрения науки. Однако она не имеет практического значения и может быть затруднена. Целесообразным будет участие гигиениста или профпатолога (совета экспертов).

Вышеизложенные принципы также применимы к минералогическому анализу биологического материала (количественная оценка асбестовых телец или волокон в БАС или биоптатах легочной ткани). В клиническом ведении больных с мезотелиомой минералогический анализ не требуется.

Скрининг при выявлении ЗМП

С медицинской точки зрения, скрининговые программы оправданы, если диагностика заболевания на ранней стадии позволяет провести более эффективное лечение и улучшить прогноз. Сегодня в соответствии с данными о ЗМП (распространенности, исходе, терапии) и чувствительностью и специфичностью потенциальных скрининговых методов медицинская эффективность широкомасштабного скрининга не доказана [4, 5].

Пока не подтверждено, что низкодозовая компьютерная томография (КТ) является эффективным скрининговым методом для выявления ранних стадий ЗМП: так, при исследовании 1 045 рабочих, контактировавших с асбестом, не обнаружено ни одного случая ЗМП [24]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) используются в клиническом ведении злокачественных заболеваний плевры и позволяют дифференцировать злокачественное и доброкачест-

венное поражение плевры, но не применяются для скрининга.

В настоящее время активно изучаются биомаркеры, такие как растворимые пептиды семейства мезотелина (*soluble mesothelin related peptides* — SMRP) и остеопонтин [25]. Однако с учетом их чувствительности и специфичности и распространенности заболевания число ложно-положительных результатов может в несколько раз превышать число истинных больных ЗМП, поэтому анализ биомаркеров не может служить скрининговым методом [4, 5]. В 1 недавнем исследовании оценивали значение SMRP для скрининга: проспективно обследовали 538 лиц, профессионально контактировавших с асбестом, при этом специфичность метода низкой, а количество ложно-положительных результатов — высоким [26]. ЗМП не была обнаружена, но были выявлены 1 случай рака легкого и 1 подозрение на опухоль сердца, хотя уровень SMRP был повышен у 15 человек (~ 3 %). Такое обследование может привести к необходимости наблюдать в течение многих лет большие когорты рабочих с применением дорогостоящих и потенциально опасных для здоровья методов [27]. Наконец, отсутствуют доказательства того, что установление ЗМП на раннем сроке гарантирует излечение пациента или хотя бы значительное повышение выживаемости. Исследователи пришли к выводу, что SMRP не должен использоваться для скрининга до получения результатов крупных проспективных исследований, в которых оценивается не только диагностическая точность данного биомаркера, но и взаимосвязь между уровнем SMRP, выживаемостью и смертностью при ЗМП [26].

Рекомендации

Сегодня отсутствуют методы скрининга ЗМП (класс рекомендаций 1B). Целесообразность использования имидж-методов и / или биомаркеров нуждается в дальнейшем изучении в популяциях с высокой экспозицией (класс рекомендаций 1B).

Диагностика ЗМП

Клиническая точка зрения

Клинические диагностические критерии

Рекомендации

Клинические проявления ЗМП, как правило, неспецифичны и формируются постепенно, поэтому не должны использоваться изолированно от других диагностических критериев даже в случае предшествующего воздействия асбеста (класс рекомендаций 1A).

Специфические диагностические имидж-критерии

Рекомендации

Посредством рентгенографии грудной клетки обычно выявляют 1-сторонний плевральный выпот или утолщение. Рентгенограмма грудной клетки не должна использоваться для диагностики ЗМП, ее

результаты следует подтверждать другими методами исследования (класс рекомендаций 1A) [28].

Одной лишь КТ органов грудной клетки недостаточно для окончательного диагноза ЗМП, но диффузные или нодулярные плевральные утолщения позволяют заподозрить это заболевание (класс рекомендаций 1A) [28, 29].

Положения

МРТ не является методом диагностики ЗМП (класс рекомендаций 1A) [29]. ПЭТ в настоящее время также не информативна для диагностики ЗМП (класс рекомендаций 1C) [29–31].

Торакоскопия в диагностике ЗМП

При подозрении на ЗМП по клиническим или рентгенологическим признакам торакоскопия является наилучшим методом диагностики. Более подробная информация представлена ниже.

Рекомендации

За исключением случаев противопоказаний к операции или наличия плевральных сращений, следует выполнять торакоскопию для диагностики ЗМП (класс рекомендаций 1A).

Патологоанатомическая точка зрения

Окончательный диагноз ЗМП — злокачественной опухоли из мезотелиальных клеток, выстилающих серозные полости, — устанавливается по результатам гистологического исследования. Однако диагностика может быть затруднена, поскольку мезотелиома весьма вариабельна, что может ввести патологов в заблуждения. Более того, метастазы часто локализуются в плевре.

Макроскопические аспекты мезотелиомы меняются в зависимости от стадии ее патогенеза, поэтому определяются временем ее выявления. По мере прогрессирования заболевания появляются характерные признаки ЗМП, хотя черты псевдомезотелиомы свойственны и другим опухолям (тимоме, карциноме, лимфоме, ангиосаркоме и др.). Микроскопические характеристики ЗМП подробно описаны в новой международной классификации плевральных опухолей [32]. Однако в большом проценте случаев проявления ЗМП переменчивы, что может привести к ложному диагнозу. Мезотелиома способна иметь признаки доброкачественной опухоли или метастазов, которые встречаются в общей популяции гораздо чаще. Таким образом, чаще всего метастатическое поражение плевры встречается при раке легкого или молочной железы (в 7–15 % и 7–11 % соответственно), морфологические черты которых могут быть ошибочно приняты за мезотелиому на стандартных срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Диагностические трудности могут возникать и при частых воспалительных либо реактивных поражениях плевры, которые возникают у больных приблизительно в том же возрасте, что и ЗМП (при плевральном выпоте вследствие застойной сердечной недо-

статочности, ревматических заболеваниях, пневмонии, заболеваниях пищеварительного тракта, например циррозе печени, и т. д.). Эти виды патологии нередко носят вторичный характер и вызывают атипичную гиперплазию мезотелия, которая и является причиной диагностических ошибок. При тестировании морфологов, проведенном во Франции в рамках Национальной программы по изучению мезотелиомы (1998–2007 гг.), такая ошибка возникала в 13 % первоначально диагностированных случаев [10].

Исследование биологических материалов

Поскольку плевральный выпот — это, как правило, первое проявление ЗМП, цитологическое исследование плевральной жидкости должно быть первой диагностической процедурой.

Рекомендации

Не следует устанавливать диагноз мезотелиомы только по результатам цитологического исследования, т. к. велик риск диагностической ошибки (класс рекомендаций 1B).

Цитологическое подозрение на мезотелиому должно подтверждаться гистологическим исследованием (класс рекомендаций 1B).

Диагноз рецидива заболевания и метастазов может выставляться только по результатам цитологического исследования. Эти рекомендации согласуются с предложениями Международной группы экспертов по мезотелиоме (класс рекомендаций 1B).

Диагноз мезотелиомы на основании тонкоигольной биопсии (иглой Абрахама или Кастелайна) связан с теми же проблемами, что и цитологическое заключение. ЗМП может быть констатирована, если получен репрезентативный для опухоли материал в достаточном объеме, позволяющем выполнить иммуногистохимическое исследование, и при соответствующих клинических, рентгенологических и / или хирургических данных.

Торакоскопия является предпочтительной диагностической процедурой, позволяющей полностью визуально обследовать плевру, провести множественную глубокую и обширную биопсию (желательно с захватом жировой и / или мышечной ткани для оценки инвазии опухоли) и поставить диагноз в > 90 % случаев (класс рекомендаций 1A).

Не рекомендуется первоначально выполнять тонкоигольную биопсию для диагностики мезотелиомы из-за низкой (~ 30 %) чувствительности метода (класс рекомендаций 1A).

Рекомендуется проводить биопсию как здоровой, так и визуально измененной плевры (класс рекомендаций 1C). Не следует выставлять диагноз мезотелиомы только по исследованию замороженных тканевых срезов (класс рекомендаций 1B).

Классификация ЗМП

Рекомендации

Для мезотелиальных опухолей рекомендуется использовать классификацию ВОЗ 2004 г. [32] (класс рекомендаций 1A). Она дает полноценную основу

для диагностики, прогноза и ведения больного. В 2009 г. ожидается создание обновленной классификации Международной группой по мезотелиоме.

Целесообразность иммуногистохимического исследования

Рекомендации

Диагноз ЗМП должен основываться на иммуногистохимическом исследовании (класс рекомендаций 1А).

Международная группа экспертов по мезотелиоме разработала различные рекомендации. Иммуногистохимический подход зависит от эпителиоидного или саркоматоидного гистологического подтипа мезотелиомы.

Для дифференцирования эпителиоидной мезотелиомы и аденокарциномы рекомендуется исследовать 2 маркера с положительной диагностической значимостью (ядерные маркеры, такие как антитела к кальретину и антитела к антигену-1 опухоли Вильмса, или мембранные маркеры — антитела к эпителиальному мембранному антигену (ЕМА); для эпителиоидной мезотелиомы — антитела к цитокератину (СК5/6), антитела D2-40 (к подошмине) или антитела к мезотелину и т. д.) и 2 маркера с отрицательной диагностической значимостью (антитела Вег-ЕР4 — мембранный маркер, антиреоеидный транскрипционный фактор-1 — ядерный маркер либо моноклональные антитела к карциноэмбриональному антигену, антитела В72-3, МОС-31, анти-

тела к эстрогену и прогестерону, к эпителиальному мембранному антигену, цитоплазматическое окрашивание) (класс рекомендаций 1А). Среди различных источников антител следует использовать те, которые обладают чувствительностью $\geq 60-70\%$. Для диагностики мезотелиомы нежелательно применять антитела СК7 / СК20 (класс рекомендаций 1А). Требования к антителам сведены в табл. 1.

Для дифференцирования саркоматоидной мезотелиомы и плоскоклеточного или переходного-клеточного рака (табл. 2) рекомендуется использовать 2 антитела к цитокератину широкого спектра и 2 маркера с отрицательной прогностической значимостью (такие как CD34 и антитела к маркеру 2 В-клеточной лимфомы, антитела к десмину, S100) (класс рекомендаций 1А). Отрицательное иммуногистохимическое окрашивание с 1 антителом не исключает диагноза мезотелиомы (класс рекомендаций 1С).

Что касается атипичной гиперплазии мезотелия (поверхностной пролиферации мезотелия), то сегодня отсутствуют иммуногистохимические маркеры, позволяющие идентифицировать доброкачественную или злокачественную природу обнаруженных клеток.

Электронная микроскопия и молекулярно-биологические методы

Рекомендации

Электронная микроскопия и молекулярно-биологические методы не должны использоваться в повсе-

Таблица 1

Иммуногистохимические исследования для дифференцирования эпителиоидной мезотелиомы и аденокарциномы

Антитела	Значимость	Мезотелиома	Положительное значение	Аденокарцинома	Положительное значение
Мезотелиома					
Кальретинин	Высокая	Положительные (ядерные и цитоплазматические)	Обычно отрицательные	80–100 %	5–10 %, положительная цитоплазматическая окраска при аденокарциноме легкого
Кератин СК5/6	Целесообразно	Положительные (цитоплазматические)	60–100 %	Обычно отрицательные	2–10 %, очаговая положительная окраска
WT-1	Целесообразно	Положительные (ядерные)	43–93 %	При аденокарциноме легкого – отрицательные	0 %
ЕМА	Целесообразно	Положительные (мембранные)	60–100 %	Положительные (цитоплазматические)	70–100 %
Подошмин	Целесообразно	Положительные (мембранные)	80–100 %	Обычно отрицательные	7 %, очаговая положительная окраска
Аденокарцинома легкого					
CEA моноклональные	Очень целесообразно	Почти без исключений отрицательные	0 %	Положительные (цитоплазматические)	50–90 %
CD15	Целесообразно	Никогда не экспрессируются при мезотелиоме	0 %	Положительные (мембранные)	50–70 %, очаговая положительная окраска
Вег-ЕР4	Очень целесообразно	Положительные или отрицательные (мембранные)	До 20 %, могут иметь очаговую положительную окраску	Положительные (мембранные)	95–100 %
TTF-1	Очень целесообразно	Никогда не экспрессируются	0 %	Положительные (ядерные)	70–85 %, аденокарцинома легкого
В72.3	Очень целесообразно	Редко положительные	< 1 %	Положительные (цитоплазматические)	70–85 %, аденокарцинома легкого
Рак молочной железы					
ER	Очень целесообразно	Никогда не экспрессируются при мезотелиоме	0 %	Положительная ядерная окраска	~ 70 %

Примечание: СК5/6 – цитокератин 5/6, WT-1 – антиген-1 опухоли Вильмса, ЕМА – эпителиальный мембранный антиген, CEA – карциноэмбриональный антиген, TTF-1 – тиреоидный транскрипционный фактор-1, ER – эндоплазматический ретикулярный маркер.

Таблица 2
Иммуногистохимические исследования для дифференцирования
эпителиоидной мезотелиомы и аденокарциномы

Антитела	Значимость	Мезотелиома	Положительное значение	Плоскоклеточный и переходноклеточный рак легкого	Положительное значение
Мезотелиома					
Кальретинин	Целесообразно	Положительный (выраженная ядерная и цитоплазматическая окраска)	80–100 %	Обычно положительная цитоплазматическая	5–40 %
Кератин CK5/6	Нецелесообразно	Положительная (цитоплазматическая)	60–100 %	Положительная цитоплазматическая	100 %
WT-1	Очень целесообразно	Положительная (ядерная)	43–93 %	Отрицательная	0 %
Плоскоклеточный рак легкого					
p63	Очень целесообразно	Почти всегда отрицательная	0 %	Положительная (ядерная)	~ 100 %
Вег-EP4	Целесообразно	Положительная или отрицательная	До 20 % – положительные	Положительная (цитоплазматическая)	80–100 %
МОС 31	Целесообразно	Положительная или отрицательная (очаговая мембранная окраска)	2–10 %	Положительная (мембранная)	97–100 %

Примечание: WT-1 – антиген-1 опухоли Вильмса.

дневной практике для подтверждения диагноза мезотелиомы (класс рекомендаций 1А).

Положения

Отсутствуют диагностические или лечебные причины для замораживания тканей плевральных опухолей (класс рекомендаций 1А).

Консилиум при подозрении на ЗМП

Рекомендации

Следует создавать консилиум из независимых экспертов для подтверждения диагноза, особенно в рамках клинических исследований или в других случаях, когда существуют сомнения в диагнозе (класс рекомендаций 1В).

Стадии ЗМП, исследования до начала терапии и прогностические факторы

Классификация стадий

Стадии описывают анатомическое распространение опухоли. Существует, по крайней мере, 5 систем классификации ЗМП по стадиям. Последняя разработана Международной группой по мезотелиоме и утверждена Международным союзом по раку (UICC) [33]. Ее основным недостатком является неточное описание распространенности стадий Т- и N- в соответствии с возможностями современных имидж-методов.

В связи с этим международная группа экспертов не может согласиться с данной системой и настоятельно советует разработать новую мощную единую классификацию ЗМП по клиническим стадиям, которая затем будет валидизирована. Классификация должна основываться на системе TNM (*Tumor* – опухоль, *Lymph Node* – лимфатический узел, *Metastasi* – метастазы) и включать существующую хирургу-патологическую классификацию.

Рекомендации

При отсутствии единой валидизированной классификации стадий ЗМП эксперты советуют использовать последнюю из имеющихся систем, разработанную UICC и основанную на TNM (класс рекомендаций 1С) [33].

Минимальные исследования до начала лечения

Группа экспертов приняла следующие условия: 1) оптимальный протокол обследования пациента до начала лечения должен быть простым, широко доступным, последовательным и логичным, без неоправданного использования инвазивных методов и должен выявлять кандидатов для соответствующего лечения; 2) отдельно следует определять функциональное и психологическое соответствие конкретного пациента различным формам лечения (например, оценка сердечной и / или легочной функции); 3) у каждого пациента при 1-м обследовании воздействие асбеста должно подробно анализироваться и регистрироваться в медицинской документации.

Доказательства

Обследование пациента до начала лечения эмпирически разделено на 3 этапа, в некоторой степени перекрывающих друг друга [34]. Понадобятся ли все они, зависит от результатов обследования и выбора лечения (радикального или паллиативного). Первый этап проходят все больные при 1-м обследовании или постановке диагноза (табл. 3), 2-й этап – кандидаты для любого варианта активного лечения (табл. 4). Третий этап является последним при отборе пациентов для комбинированного или радикального лечения (табл. 5). По мнению экспертов, его проходит только небольшое число больных ЗМП. Однако доказательная база этого утверждения слабая,

Таблица 3

Параметры, которые должны оцениваться у всех больных при 1-м обследовании и постановке диагноза

Исследования	Входящие в них показатели	Подтверждающие исследования
Демографические показатели	Возраст, пол, воздействие асбеста	
Клинический анамнез	Функциональный статус, сопутствующие заболевания, наличие или отсутствие боли в грудной клетке, одышки, изменения веса тела или индекса массы тела	Соответственно
Врачебный осмотр	Наличие или отсутствие втяжения половины грудной клетки, подкожных лимфоузлов	Соответственно
Рентгенологические исследования	Рентгенограмма грудной клетки в передне-задней и боковой проекциях	Рентгенограмма грудной клетки на вдохе и выдохе, до и после эвакуации плевральной жидкости
Анализ крови	Гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, основные биохимические показатели	

что связано с разной практикой в разных клиниках. Среди исследований, которые применяются на 3-м этапе, — МРТ грудной клетки, видео-ассистированная торакоскопия (ВАТС), эндобронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем ультразвука (ЭТАБ-УЗ), ФДГ-ПЭТ (ПЭТ с применением фтордезоксиглюкозы) и лапароскопия. В настоящее время отсутствует информация о сравнительной эффективности этих методов.

Эксперты пришли к соглашению, что у пациентов, прошедших 2-й и тем более 3-й этап, диагноз ЗМП должен быть бесспорным, желательно подтвержденным посредством биопсии с адекватным иммуногистохимическим исследованием и типированием. Длительность обследования до начала лечения должна быть как можно меньше, для проведения инвазивных процедур необходимы результаты недавних (< 1 мес.) имидж-исследований. Требуется дальнейшее изучение сравнительной эффективности различных интраторакальных методов (медиастиноскопии, ВАТС, ЭТАБ-УЗ) и ценности новых методов (ПЭТ-КТ, ЭТАБ-УЗ).

Рекомендации

На основании эмпирического наблюдения, качественной клинической практики и того факта, что выбор лечения различен у разных больных, перед началом терапии рекомендуется 3-этапное обследование больного (класс рекомендаций 1С).

Прогностические факторы

Прогностическими факторами считаются клинические и биологические характеристики больного или

опухоли, имевшиеся до начала лечения, от которых зависит исход заболевания.

Доказательства

Несколько прогностических факторов были изучены в крупных многоцентровых сериях случаев и валидизированы независимо друг от друга [35]. Самой выдающейся из таких работ является программа "Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты" (SEER) — ретроспективная серия с участием 1 475 больных с гистологически подтвержденной мезотелиомой, в которой показано, что важными прогностическими факторами являются возраст, пол, стадия опухоли, лечение и географическая область проживания [36]. Многие факторы, такие как функциональный статус, стадия заболевания и потеря веса, являются общими для всех опухолей, другие, такие как возраст и пол, нашли подтверждения не во всех исследованиях. Все чаще изучается прогностическое значение симптомов и качества жизни. Неэпителиоидный подтип неизменно связан с более неблагоприятным прогнозом. Среди многочисленных биологических факторов с неблагоприятным прогнозом ассоциируются низкий гемоглобин, высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), лейкоцитоз и тромбоцитоз. В настоящее время изучаются новые сывороточные биомаркеры с потенциальным прогностическим значением (например, растворимый мезотелин и остеоопонтин) [37–39]. На основании всех этих разнообразных факторов были разработаны и валидизированы 3 прогностические шкалы: CALGB (*Cancer and Leukaemia Group B* — группа В по изучению рака и лейкоза) и 2 шкалы EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* — Европейская организа-

Таблица 4

Обследование больных перед активным лечением

Исследования	Показатели	Подтверждающие исследования
Первичная опухоль	Адекватная биопсия для гистологического подтверждения диагноза	
КТ грудной клетки и верхних отделов брюшной полости	Спиральная КТ с внутривенным контрастированием, включая хотя бы 1 уровень обеих почек после эвакуации плевральной жидкости	
Легочные функциональные тесты	ФЖЕЛ, ОФВ ₁	
Сканирование костей	Выполняется только по клиническим показаниям	КТ / МРТ для подтверждения сомнительных результатов предшествующих исследований
КТ / МРТ головного мозга	Выполняется только по клиническим показаниям	

Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с.

Таблица 5
Обследование больных перед хирургическим или комбинированным лечением

Область	Исследование	Комментарии	Подтверждающие исследования
Легочные функциональные тесты	DL _{CO} в дополнение к ФЖЕЛ и ОФВ ₁	Оценка такая же, как для больных с раком легкого	Сцинтиграфия легких выполняется так же, как перед пульмонэктомией
Первичная опухоль	Адекватная биопсия для гистологического типирования		
Диафрагма	КТ или МРТ		
Внегрудная локализация для исключения "скрытых" M1	ФДГ-ПЭТ / КТ	В соответствии с практикой данной клиники	Биопсия подозрительных внегрудных поражений
	Лапароскопия		
Средостение для исключения T4, N2 / 3	Цервикальная медиастиноскопия	В соответствии с практикой данной клиники	
	BATC, контралатеральная BATC		
	МРТ грудной клетки с контрастированием гадолинием		
	ЭТАБ-УЗ	В рамках клинических исследований	

Примечание: DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

ция по изучению и лечению рака) (табл. 6) [40, 41]. Последние позже были изменены в соответствии с результатами мультивариантного анализа прогностических факторов в крупном рандомизированном исследовании эффективности химиотерапии у больных с хорошим функциональным статусом [42, 43].

Рекомендации

Функциональный статус больного и гистопатологический подтип в настоящее время рассматриваются как единственные прогностические факторы, имеющие клиническое значение, которые могут использоваться в повседневной практике при ведении больных с ЗМП (класс рекомендаций 2A).

Другие показатели, имеющие прогностическое значение, такие как возраст, пол, стадия заболева-

ния, наличие или отсутствие определенных симптомов и гематологические параметры, должны регистрироваться при первом обследовании больного и учитываться в клинических исследованиях (класс рекомендаций 2A).

Лечение ЗМП

Хирургическое лечение ЗМП

Декортикация / плеврэктомия для устранения симптомов заболевания

Плеврэктомия / декортикацию можно определить как значительное, но неполное макроскопическое удаление опухоли плевры. Цель данной операции –

Таблица 6
Прогностические шкалы при ЗМП

	Первый автор [ссылка]	Число больных	Показатели	Группа благоприятного прогноза	Группа неблагоприятного прогноза
CALGB	Herndon [40]	337	Функциональный статус	Хороший	Плохой
			Возраст	> 75 лет	≥ 75 лет
			Боль в грудной клетке	Отсутствует	Присутствует
			Число тромбоцитов	< 400 × 10 ¹² /л	≥ 400 × 10 ¹² /л
			ЛДГ	< 500 МЕ/л	≥ 500 МЕ/л
EORTC	Curran [41]	204	Функциональный статус	0	1–2
			Гистологический тип	Эпителиоидная	Неэпителиоидная
			Пол	Женщины	Мужчины
			Точность диагноза	Определенный	Вероятный
			Число лейкоцитов	< 8,3 × 10 ⁹ /л	≥ 8,3 × 10 ⁹ /л
EORTC*	van Meerbeeck [42]	250	Стадия	I–II	III–IV
			Гистология	Эпителиоидная	Неэпителиоидная
			Время от постановки диагноза	< 50 дней	≥ 50 дней
			Число тромбоцитов	< 350 × 10 ¹² /л	≥ 350 × 10 ¹² /л
			Разница по гемоглобину**	< 1	> 1
			Боль	Отсутствует	Присутствует
			Потеря аппетита	Отсутствует	Присутствует

Примечание: * – функциональный статус 0–1 был критерием включения в эту серию; ** – разница между гемоглобином у конкретного пациента и нормой (16 г/дл для мужчин и 14 г/дл для женщин).

освободить сдавленное легкое, удалив висцеральный слой опухоли. Удаление париетального слоя опухоли позволяет устранить рестриктивные нарушения легочной вентиляции и уменьшить боли в грудной клетке. Эта хирургическая процедура выполняется при открытой торакотомии или при закрытой VATC.

Доказательства

Доказательства в пользу декорткации / плеврэктомии ограничены. В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, но в Великобритании проводится исследование при поддержке Национального института изучения рака, в котором сравнивают плеврэктомию / декорткацию при VATC с химическим плевродезом. Существует небольшая серия ретроспективных исследований, в которой получены доказательства низкого уровня в пользу декорткации / плеврэктомии [44–47]. Осложнения торакотомии могут нивелировать ее преимущества [48]. В то же время представлены ограниченные, но весомые доказательства, что VATC хорошо устраняет симптомы заболевания и может повысить выживаемость [46].

Рекомендации

Плеврэктомию / декорткацию не должны проводиться с лечебной целью, но должны рассматриваться для устранения симптомов заболевания, особенно у больных с синдромом сдавленного легкого (*entrapped lung*), у которых неэффективен химический плевродез (класс рекомендаций 2C). При этом предпочтительно использовать VATC (класс рекомендаций 1C).

Радикальное хирургическое лечение ЗМП

Радикальное хирургическое лечение представляет собой попытку удалить все макроскопические опухолевые ткани из гемиторакса. Это обычно достигается при экстроплевральной пульмонэктомии (ЭПП) с резекцией плевры, легкого, перикарда и диафрагмы единым блоком и последовательным иссечением лимфоузлов.

Доказательства

Доказательства эффективности радикального хирургического лечения ЗМП ограничены. Только в 1 исследовании больные ЗМП, перенесшие ЭПП как часть комбинированной терапии, имели большой срок выживаемости [49–51]. Во множестве проанализированных проспективных и ретроспективных серий случаев выживаемость была сходной — 20–24 мес. [49–51]. В опытных центрах операционная летальность снизилась до приемлемого уровня в 5 % [51], но частота осложнений остается высокой (50 %).

Рекомендации

Радикальное хирургическое лечение (ЭПП) должно проводиться только в рамках клинических исследований в специализированных центрах и как часть комбинированной терапии.

Лучевая терапия при ЗМП

Паллиативная лучевая терапия для уменьшения боли

Рекомендации

Паллиативная лучевая терапия, направленная на уменьшение боли, может назначаться при инфильтративном или узловом поражении грудной стенки (класс рекомендаций 2C).

Лучевая терапия в профилактике париетального распространения опухоли по дренажным каналам

Boutin et al. [52] полагали, что для профилактики подкожного метастазирования по дренажному или торакоцентезному каналам следует через 4 нед. после дренирования плевральной полости или торакоскопии выполнять облучение в дозе 3×7 Гр в течение 3 дней подряд. Однако недавно проведенное рандомизированное исследование, в котором сравнивалась немедленная лучевая терапия области дренирования в дозе 21 Гр тремя фракциями с оптимальной паллиативной терапией у 61 больного, получавших лечение в период с 1998 по 2004 гг., не обнаружило различий с точки зрения пути метастазирования [53, 54]. *O'Rourke et al.* [53] и *Chapman et al.* [55] пришли к выводу, что профилактическая лучевая терапия области дренирования не снижает частоты метастазирования. Это расхождение во мнениях может объясняться субоптимальными методиками лучевой терапии и обязательно должно стать предметом исследований.

Рекомендации

Значение профилактической лучевой терапии остается спорным, в связи с чем эксперты не смогли выработать какие-либо рекомендации.

Послеоперационная лучевая терапия

Данные литературы по этому вопросу ограничены и получены в ретроспективных исследованиях.

Рекомендации

Лучевая терапия не должна проводиться после плеврэктомии или декорткации (класс рекомендаций 1A). Послеоперационное облучение после ЭПП может выполняться только в рамках клинических исследований в специализированных центрах как часть комбинированного лечения (класс рекомендаций 1A).

При отсутствии рандомизированных исследований III фазы рекомендуется провести проспективное контролируемое исследование, оценивающее эффективность и переносимость адъювантной лучевой терапии после ЭПП (минимальная доза — 50 Гр с ежедневной фракцией — 1,8–2,0 Гр) (класс рекомендаций 1C). В настоящее время проводится рандомизированное многоцентровое европейское исследование (SAKK). В ретроспективных исследованиях показана эффективность облучения, в будущем должна быть подтверждена действенность конформной лучевой терапии. В исследовании *Rusch et al.* [50],

которые применяли облучение гемиторакса дозой в 54 Гр в качестве адъювантной терапии после ЭПП, частота локальных рецидивов составила 13 % при 4 % рецидивов только на месте первичной опухоли, в то время как в работе *Baldini* [56] частота локальных рецидивов составила 50 % при 13 % локальных рецидивов в месте первичной опухоли после комбинации 3 методов лечения. Эти противоречия объясняются различиями в полноте охвата всей области риска, ограниченной здоровыми тканями (в частности, сердцем и печенью), общей дозе облучения и методах лучевой терапии.

Лучевая терапия с модулированной интенсивностью

Предварительные результаты адъювантной лучевой терапии с модулированной интенсивностью после ЭПП, скорее всего, многообещающие, поскольку этот вид лечения обеспечивает хороший контроль симптомов и защищает такие органы, как сердце и печень. Однако в недавних исследованиях сообщается о тяжелом токсическом воздействии ЭПП на легкие, поэтому эта терапия не может рекомендоваться вне клинических исследований: у 6 из 13 больных развился пневмонит с летальным исходом [57].

По данным ретроспективных исследований, для снижения риска пневмонита определены следующие легочные дозиметрические параметры: V20, V5 и средняя легочная доза. V20 (объем обоих легких минус планируемый целевой объем — ПЦО) должен быть < 15 %, средняя легочная доза должна быть < 10 Гр. Эти дозиметрические ограничения также могут применяться и при конформной лучевой терапии. Следует точно рассчитать гистограммы доза—объем для всех целевых объемов (клинический целевой объем и ПЦО) и всех критических органов (контралатеральное легкое, сердечный объем, спинной мозг, пищевод, печень, обе почки).

Положения

Необходимы дальнейшие исследования для установления роли лучевой терапии в лечении ЗМП. Последние данные подчеркивают важность методик лучевой терапии в отношении как локального процесса, так и токсических эффектов лечения.

Рекомендации

Таким образом, рекомендуется проводить лучевую терапию только в специализированных центрах (совет экспертов).

Химиотерапия ЗМП

Методология, используемая для поиска ответов на нижеизложенные вопросы, описана ранее [4, 58]. Рекомендации основаны на онлайн-рекомендациях агентства *Cancer Care Ontario* [59], обзоре и метаанализе литературы, опубликованных *Berghmans et al.* [60] и обновленных в 2003 г. [61], которые в данном документе были дополнены статьями, вышедшими от момента публикации обзора до января 2009 г., и фран-

цузских рекомендациях по химиотерапии ЗМП, изданных SPLF [4, 58].

Эффективность химиотерапии при ЗМП

К настоящему времени только в 1 рандомизированном исследовании оценивалась эффективность химиотерапии, по сравнению с плацебо, при ЗМП. Его результаты были представлены на заседаниях Американского общества клинической онкологии и Европейской организации болезни Крона и колита в 2007 г. [62]. Не получено различий в выживаемости между группами химиотерапии и плацебо за исключением тенденции в пользу химиотерапии в подгруппе винорелбина. Следует подчеркнуть, что в соответствии с результатами рандомизированных исследований и систематического обзора [60, 61] выбор химиотерапии, сравниваемой с плацебо, был не вполне адекватным. Помимо этого, исследование было закончено досрочно из-за небольшого числа включенных в него больных. В рандомизированных исследованиях *Vogelzang et al.* [63] и *van Meerbeek et al.* [42] получены косвенные подтверждения того, что полихимиотерапия, включающая в себя цисплатин и антифолат (пеметрексед или ралтитрексед), позволяет повысить выживаемость, если принять, что монотерапия цисплатином эквивалентна отсутствию лечения. Действительно, медиана выживаемости на фоне комбинированной терапии цисплатином и пеметрекседом (12,1 мес.) либо цисплатином и ралтитрекседом (11,4 мес.) была намного выше показателей, обычно приводящихся в литературе (7–9 мес.). Статистически достоверная разница при сравнении с монотерапией цисплатином (9,3 и 8,8 мес.) является непрямым аргументом, доказывающим эффективность химиотерапии. Однако отсутствуют исследования, сравнивающие монотерапию цисплатином с паллиативным лечением.

В 3 рандомизированных исследованиях III фазы [42, 62, 63] были показаны преимущества комбинаций цисплатина с пеметрекседом и цисплатина с ралтитрекседом перед монотерапией цисплатином как в отношении частоты ответа на лечение, так и в отношении выживаемости, хотя монотерапия цисплатином не должна приравниваться к стандартному лечению. Важно отметить роль добавления фолиевой кислоты и витамина B₁₂ для снижения гематотоксичности пеметрекседа.

Другие комбинации на основе цисплатина также перспективны в плане эффективности, что показано в метаанализе исследований II фазы [60, 61] — примерно 25–30 % для следующих комбинаций: цисплатин плюс этопозид, цисплатин и доксорубицин, цисплатин и гемситабин, цисплатин с интерфероном и оксалиплатин с ралтитрекседом (или гемситабином, или винорелбином) и метотрексат. Больные, получающие комбинации цисплатина с пеметрекседом и цисплатина с ралтитрекседом, могут играть роль контрольных групп в будущих рандомизированных исследованиях. Включение в клинические исследования пациентов в хорошем общем состоянии остается этически оправданным.

Не проводились рандомизированные исследования, в которых изучалось бы влияние терапии 2-й линии на выживаемость и качество жизни при неэффективности химиопрепаратов 1-й линии. Непрямые данные, полученные при изучении отдаленных результатов рандомизированного исследования 1-й линии [64], позволяют предположить, что химиотерапия 2-й линии после цисплатина и пеметрекседа способна повысить выживаемость по сравнению с симптоматическим лечением. Эти выводы должны быть подтверждены в рандомизированном исследовании. Имеющаяся информация по этой теме скудна (6 исследований II фазы [65–70]) и не позволяет разработать конкретную схему химиотерапии. Рекомендуется включать в клинические исследования больных в хорошем общем состоянии — такой подход допустим в этическом отношении.

Комбинированная химиотерапия 1-й линии, в т. ч. цисплатин с пеметрекседом или ралтитрекседом, более эффективна, чем монотерапия цисплатином, в исследованиях III фазы (уровень доказательств 1), с большей частотой ответа на лечение и лучшей выживаемостью. Однако в исследовании BTS химиотерапия (монотерапия винорелбином или митомицином C, комбинация винбластина и цисплатина) не привела к улучшению выживаемости по сравнению с симптоматическим лечением (уровень доказательств 2). Можно провести другие исследования, чтобы изучить потенциально активные комбинации, такие как цисплатин с гемситабином, или этопозидом, или доксорубицином, по сравнению с оптимальной паллиативной терапией или цисплатином / пеметрекседом или ралтитрекседом (мнение экспертов). Роль препаратов неплатинового ряда остается неуточненной (уровень доказательств 2). Ни в одном рандомизированном исследовании не было показано преимуществ химиотерапии 2-го ряда во влиянии на выживаемость (кроме влияния на выживаемость при отсутствии прогрессирования болезни в исследовании III фазы *Jassem et al.* [71]) или качество жизни после неэффективности первоначальной химиотерапии.

Рекомендации

Каждый пациент должен получать как минимум оптимальную паллиативную терапию (класс рекомендаций 1A). Если принято решение о начале химиотерапии, больные в хорошем функциональном состоянии (функциональный статус > 60 % по шкале Карнофски или < 3 баллов по шкале Восточной кооперативной онкологической группы) должны лечиться комбинированной химиотерапией 1-й линии, состоящей из препаратов платинового ряда и пеметрекседа либо ралтитрекседа (степень доказательств 1B). В противном случае пациенты должны включаться в клинические исследования 1-й и 2-й линии.

Поскольку доказательств эффективности химиотерапии недостаточно, решение о назначении химиопрепаратов должно обсуждаться с пациентом и его родственниками в индивидуальном порядке, как и все другие лечебные режимы, не приводящие к излечению (совет экспертов).

Срок начала химиотерапии и ее продолжение

Сегодня недостаточно сведений об оптимальных сроках назначения химиотерапии. В 2 рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы показано повышение выживаемости больных с хорошим общим состоянием [42, 63]. Теоретически химиотерапия более эффективна при небольших размерах опухоли [72–74]. В 1 рандомизированном исследовании с небольшой выборкой больных сравнивали эффекты химиотерапии, начатой сразу после постановки диагноза, с химиотерапией, отсроченной до момента прогрессирования заболевания, у больных со стабилизацией состояния как минимум в течение 4 нед. Время до прогрессирования (25 нед. по сравнению с 11 нед.) и выживаемость (медиана — 14 мес. по сравнению с 10 мес.; 66 % по сравнению с 36 % выживаемости в течение 1 года) были больше при немедленном начале химиотерапии, но без статистической достоверности ($p = 0,1$) [75].

Отсутствуют сведения, позволяющие определенно ответить на вопрос об оптимальной продолжительности химиотерапии. В исследовании *Vogelzang et al.* [63] 53 % больных в группе цисплатина / пеметрекседа получили 6 курсов (от 1 до 12 курсов, 5 % — > 8 курсов). В исследовании *Meerbeek et al.* [42] медиана количества курсов цисплатина / ралтитрекседа составила 5 (от 1 до 10 курсов). Авторы данных клинических рекомендаций не располагают информацией о потенциальных преимуществах назначения > 6 курсов пациентам со стабильным течением болезни. По аналогии с немелкоклеточным раком легкого рекомендуется прекращать химиотерапию при прогрессировании патологии, токсичности III–IV степени или достижении токсической кумулятивной дозы, а также после проведения 6 курсов у больных в стабильном состоянии или ответивших на лечение. Экспериментальное лечение, в т. ч. биопрепаратами, должно прекращаться в соответствии с заранее оговоренным протоколом эксперимента. Отсутствуют данные о значении поддерживающей терапии химиотерапевтическими препаратами или иммуномодуляторами.

Рекомендации

Начало химиотерапии не должно откладываться, лечение следует начинать до появления функциональных клинических симптомов (класс рекомендаций 1C).

Химиотерапия должна прекращаться при прогрессировании заболевания, токсичности III–IV степени или достижении кумулятивной токсической дозы препарата (класс рекомендаций 1A) либо после 6 курсов у больных в стабильном состоянии или ответивших на лечение (класс рекомендаций 2C).

Цитотоксические препараты в лечении 2-го ряда

В нескольких публикациях специально уделялось внимание химиотерапии 2-го ряда [65–71, 76, 77]. Остальные статьи трудно интерпретировать, по-

скольку в них оценивали больных, получавших лечение как 1-го, так и 2-го ряда. Эти исследования не рассматриваются в данном документе. Химиотерапия с применением доксорубицина, доксорубицина с циклофосфамидом, оксалиплатина / ралтитрекседом или ZD 0473 (платиновый аналог) неэффективна. Многообещающая частота ответа на лечение получена при использовании монотерапии пеметрекседом [70], комбинации карбоплатина с пеметрекседом [70] и комбинации цисплатина, иринотекана и митомицина С [69]. В рандомизированном клиническом исследовании III фазы пеметрексед сравнивали с оптимальной паллиативной терапией. В результате его применения улучшился ответ на терапию и увеличилось время до прогрессирования заболевания, но отсутствовало положительное влияние на выживаемость [77]. Винорелбин как препарат 1-й линии мог бы быть рациональным выбором и при терапии 2-й линии. В одном из последних исследований, выполненном с участием 63 пациентов, в 16 % случаев получен ответ на терапию, средняя выживаемость составила 9,6 мес. [77]. Таким образом, ни одно из лекарств не обладает доказанной эффективностью в качестве терапии 2-й линии, вместо этого больных, находящихся в хорошем функциональном состоянии, рекомендуется включать в клинические исследования.

Рекомендации

Больные с длительным положительным субъективным и объективным улучшением после химиотерапии 1-й линии при рецидиве заболевания могут снова получать первоначальное лечение (класс рекомендаций 2С).

В других случаях рекомендуется включать пациентов в клинические исследования (класс рекомендаций 2С).

Биологические препараты в лечении ЗМП

Иммуномодуляторы

Основными лекарственными препаратами, применявшимися в терапии злокачественной мезотелиомы, являются интерфероны и интерлейкины (IL). Дозы и путь введения (внутривенно, подкожно, внутримышечно, внутриплеврально), вид препарата и стадия заболевания в разных исследованиях варьируются, поэтому следует осторожно интерпретировать их результаты. Монотерапия интерферонами или IL-2 оказалась неэффективной и не рекомендуется вне клинических исследований.

Интересные предварительные результаты получены после назначения *Mycobacterium vaccae* небольшому числу больных. Однако результаты этого лечения требуют подтверждения, прежде чем будут рекомендованы к широкому использованию. Не дана оценка эффекта и рангирования.

Целевая терапия

Некоторые биологические препараты "целевой" терапии эффективны при раке легкого, толстого кишечника и молочной железы. Их применение при

ЗМП изучалось всего в нескольких исследованиях. В настоящее время используются следующие препараты:

1. Талидомид (антиангиогенный препарат): из 40 больных, получавших это лечение в исследованиях I–II фазы, у 11 состояние оставалось стабильным > 6 мес. при медиане выживаемости 230 дней. Однако эти результаты не позволяют характеризовать талидомид как активный препарат [78].
2. Бевацизумаб (моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста): в рандомизированном исследовании II фазы сравнивали терапию цисплатином с гемситабином при добавлении или отсутствии бевацизумаба. Добавление бевацизумаба не улучшило ни частоту ответа на лечение (23 % по сравнению с 22 %), ни выживаемость (средняя продолжительность жизни – 15,6 мес. по сравнению с 14,7 мес.; $p = 0,91$) [79].
3. Гефитиниб: в исследовании II фазы, включавшем 42 пациентов, которые получали гефитиниб в дозе 500 мг в сутки перорально ежедневно, только у 2 человек получен ответ на лечение. Авторы пришли к выводу, что гефитиниб неэффективен в этой клинической ситуации [80].
4. Иматиниб: не показал эффективности в опубликованном исследовании II фазы [81] и в 2 исследованиях, представленных на конгрессе Американского общества клинической онкологии [82, 83].
5. Эрлотиниб: в исследовании II фазы среди 33 больных не было ни одного объективного ответа на лечение [84].

Рекомендации

Иммуномодулирующая терапия, целевая терапия биологическими препаратами и вакцинами не должны использоваться в лечении ЗМП вне клинических исследований (класс рекомендаций 1С).

Критерии эффективности химиотерапии при ЗМП

Эффективность лечения может оцениваться по клиническим критериям (симптомы, качество жизни), имидж-критериям (КТ или ПЭТ) и выживаемости (период до прогрессирования заболевания и общая выживаемость). Об оценке эффективности по результатам торакоскопии никогда не сообщалось.

Имидж-критерии динамики опухоли на фоне лечения

Критерии, оценивающие динамику опухоли на фоне лечения, варьируются в разных исследованиях и не всегда описываются. Систематические контрольные КТ после плеврореза до начала химиотерапии не считаются обязательными, что затрудняет оценку. Сроки оценки динамики опухоли также не указаны в большинстве исследований.

Сегодня можно считать, что стандартная рентгенография не является подходящим методом, с помощью которого можно оценивать ответ на химиотерапию (см. раздел "Диагностика ЗМП").

Существуют различные методы объективной оценки эффективности лечения опухоли в зависимости от

критериев (результат 2 перпендикулярных измерений, по ВОЗ, или RECIST – 1-мерное измерение). Ни один из них не адаптирован для ЗМП, которая растет по окружности на большой поверхности плевры [85]. В настоящее время предлагается использовать модифицированные критерии RECIST (измерение короткого диаметра перпендикулярно к плоскости грудной стенки) как объективный показатель динамики ЗМП [85–87].

Оценка динамики опухоли по критериям ПЭТ

По КТ трудно отличить опухолевую ткань от рубца, образующегося после химиотерапии. ПЭТ позволяет оценить как саму опухолевую ткань, так и ее распространенность. Комбинация ПЭТ и КТ при условии, что оба исследования выполнены в одном и том же положении пациента, улучшает корреляцию между результатами. Вклад этих новых методов в анализ динамики опухоли на фоне лечения по-прежнему требует дальнейшего изучения. В клинических исследованиях при отсутствии стандартизации в оценке эффективности лечения злокачественной мезотелиомы с помощью ПЭТ можно пользоваться критериями EORTC [88].

Выживаемость

Общая выживаемость является единственным информативным критерием оценки эффективности химиотерапии в клинических исследованиях.

Качество жизни

При заболеваниях с неблагоприятным прогнозом, для которых отсутствует четкое влияние лечения на выживаемость при оценке клинической пользы (эффективность / переносимость), рекомендуется учитывать качество жизни и контроль над симптомами. Для оценки качества жизни отсутствуют специальные шкалы, кроме модифицированной версии Шкалы симптомов рака легкого (*Lung Cancer Symptom Scale*), которая адаптирована для больных ЗМП [89].

Рекомендации

Для оценки динамики ЗМП рекомендуется использовать КТ грудной клетки. Если пациенту выполнен плевродез, до начала химиотерапии потребуются повторная КТ, чтобы точнее оценить эффективность лечения (класс рекомендаций 1С).

Предпочтительно использовать модифицированные критерии RECIST (класс рекомендаций 1В).

Роль ПЭТ и биомаркеров в оценке эффективности лечения ЗМП пока не изучалась.

Комбинированное лечение

При определении возможных показаний к экстраплевральной пульмонэктомии (ЭПП) следует учитывать следующие критерии: 1) ЗМП несаркоматоидного типа, подтвержденная при биопсии; 2) клинико-патологическая стадия T1-3, N0-1, M0 (следует отметить, что в некоторых центрах больные с N2 включаются в исследования, хотя эта стадия характеризуется плохой общей выживаемостью);

3) пациенты, подходящие для пульмонэктомии с точки зрения достаточного респираторного резерва и отсутствия сопутствующих заболеваний, например сердечно-сосудистых; 4) пациенты, подходящие для неоадьювантной / адьювантной химиотерапии; 5) пациенты, подходящие для адьювантной радикальной лучевой терапии гемиторакса; 6) в дополнение к показаниям к ЭПП могут использоваться шкалы EORTC и CALGB (табл. 6), но их значение для выделения групп больных с благоприятным прогнозом требует дальнейшей оценки в проспективных клинических исследованиях.

Обоснование комбинированного лечения

В старых источниках литературы указывается, что хирургическое лечение при ЗМП не является радикальным, поскольку нельзя определить границы опухоли при ее резекции. Листки плевры, особенно в области перикарда и средостения, невозможно резецировать с отступом от края опухоли на 1–2 см. Следовательно, все хирургические методики должны классифицироваться как R1 (неполная резекция) [50]. Именно это положение обуславливает необходимость комбинированной терапии (сильные доказательства низкого качества).

Воздействие лучевой терапии на всю область гемиторакса ограничено критическими органами, в первую очередь, контралатеральным легким, печенью и сердцем, а также спинным мозгом и пищеводом. Таким образом, сложно назначить общую дозу облучения > 54 Гр на такой большой объем, и, следовательно, необходимы сложные методики, ориентированные на результаты хирургического лечения и патогистологического исследования [90, 91] (сильные доказательства низкого качества).

Какие пациенты подходят для комбинированного лечения

В связи с обширностью хирургических вмешательств и комбинированным лечением пациенты нуждаются в тщательном обследовании до назначения любого варианта комбинированной терапии. До 2004 г. большинство из них заключалось в хирургическом лечении с последующей лучевой терапией, но теперь стали доступными режимы активной химиотерапии. Для пациентов-кандидатов на такое лечение в диагностический поиск следует включать:

- 1) врачебный осмотр: уменьшение объема пораженной $1/2$ грудной клетки расценивается как признак поздних стадий заболевания. Должны отсутствовать признаки прорастания опухоли в ребра или брюшную полость;
- 2) исследование легочной функции: постпульмонэктомические величины должны быть достаточными для нормальной повседневной активности;
- 3) адекватный сердечный резерв при отсутствии легочной гипертензии или нарушений ритма (слабые доказательства среднего качества);
- 4) рентгенологическое обследование для исключения распространения опухоли за пределы реберного хряща и прорастания сквозь диафрагму, распространения на контралатеральное легкое

и множественного вовлечения лимфоузлов (слабые доказательства среднего качества);

- 5) гистологическое исследование: результаты были лучше при эпителиоидном типе ЗМП (слабые доказательства высокого качества);
- 6) пол: отсутствует единое мнение о том, что эффективность лечения различается у мужчин и женщин [92] (уровень доказательства: сильные доказательства низкого качества).

Наилучшая комбинация различных видов лечения

Большой объем литературы посвящен комбинации хирургической резекции с последующей лучевой терапией. Детали варьируются в зависимости от объема резекции (удаление всей диафрагмы, перикарда, наложение заплат и т. д.). В последнее время этот бимодальный подход был расширен за счет пре- и периоперационной химиотерапии. В 2 исследованиях применяли препараты платины и антифолаты (пеметрексед). Одно исследование было представлено в виде постера [93], другое — EORTC 08031 — уже упоминалось выше [94]. В нескольких работах пре- и постоперационная химиотерапия применялась вместе с гипертермией. Такой подход не изучался в многоцентровых исследованиях [95–97]. Все варианты комбинированного хирургического лечения с выполнением ЭПП могут использоваться только при низкой частоте осложнений ($\leq 70\%$) и летальности ($< 7\%$) в специализированных центрах (сильные доказательства низкого качества).

В настоящее время национальные группы специалистов обсуждают вопрос, есть ли преимущества в комбинации всех 3 видов лечения. В шведском исследовании изучалась эффективность индукционной химиотерапии с последующей ЭПП и локальной лучевой терапией на участки высокого риска у 61 больного. У 45 пациентов, перенесших ЭПП, выживаемость составила 23 мес. по сравнению с 19,8 мес. во всей группе [51] (сильные доказательства низкого качества). Таким образом, данные об оптимальном сочетании различных видов лечения ограничены и неубедительны.

Рекомендации

Пациенты, которым планируется проведение мультимодальной комбинированной терапии, должны включаться в проспективные рандомизированные клинические исследования в специализированных центрах.

Контроль над симптомами при ЗМП

Для мезотелиомы характерны тяжелые клинические проявления. В исследовании 53 больных с мезотелиомой, получавших химиотерапию цисплатином и гемситабином, было показано, что у них средние балльные оценки утомляемости, одышки, боли, бессонницы, кашля и потери аппетита, по вопроснику качества жизни EORTC, были выше, чем у пациентов с раком легкого [98]. В данном разделе обсуждаются наиболее частые симптомы больных с мезотелиомой.

Борьба с болью

Оценка боли при ЗМП

Боль при мезотелиоме часто носит сложный характер из-за сочетания ноцицептивных, нейропатических и воспалительных факторов [99].

Борьба с болью у онкологических больных более эффективна при использовании визуально-аналоговой шкалы (класс рекомендаций 1С).

Если у пациента имеются когнитивные нарушения из-за боли или прогрессирования заболевания, боль можно оценивать по поведенческим шкалам, например *Doloplus* (класс рекомендаций 1С).

Основной принцип устранения боли при ЗМП

Борьба с болью при мезотелиоме должна основываться на тех же принципах, что и при других онкологических заболеваниях (класс рекомендаций 1С).

Однако в связи со сложным патогенезом болевого синдрома при мезотелиоме нередко требуется добавлять к опиатам анальгетики. При рефрактерной боли и неэффективности обычных мер к ведению пациента следует привлекать специалиста по соответствующей проблеме или специалиста по паллиативной помощи (класс рекомендаций 1С).

Иногда может потребоваться нейроабляция — следует тщательно взвесить риск и пользу этой процедуры (класс рекомендаций 2С).

При лечении боли, вызванной опухолевыми узлами, эффективна паллиативная лучевая терапия (класс рекомендаций 2С).

Борьба с одышкой

Повторная эвакуация плевральной жидкости

Повторной плевральной пункции с целью эвакуации плевральной жидкости можно избежать, если выполнить плеврорез на ранних стадиях заболевания и до того, как жидкость осумковалась и / или легкое зафиксировалось плевральными сращениями и не может быть расправлено полностью (класс рекомендаций 1С).

Повторная плевральная пункция или установка постоянного дренажа в плевральной полости могут быть оправданы только в отдельных случаях при рецидивирующих выпотах у больных в крайне нестабильном состоянии (класс рекомендаций 2С).

Плеврорез в лечении ЗМП

Плеврорез наиболее эффективен, если выполняется на ранних стадиях заболевания (класс рекомендаций 1С), но он не должен проводиться до получения достаточного объема биоптата и подтверждения диагноза (класс рекомендаций 1А).

Другие методы лечения одышки

Для уменьшения одышки можно назначать низкие дозы морфина перорально, если у больного не снижена сатурация кислорода (класс рекомендаций 1С).

Ощущение одышки будет менее выраженным, если обдувать лицо холодным воздухом из обычного фена (воздействие на тройничный нерв). Существуют

методики самостоятельного облегчения одышки больным, разработанные для повышения уверенности пациента в борьбе с заболеванием; эти методики эффективны при раке легкого, но не изучались при мезотелиоме [100].

Борьба с другими клиническими симптомами

Здесь представлено краткое описание простых мер для облегчения наиболее частых симптомов (совет экспертов). Более подробную информацию можно найти в публикациях экспертов по паллиативной медицине.

Положения

Кашель может поддаваться лечению супрессантами, такими как микстуры с кодеином или фолкодин. При этом важно исключить другие его причины, например респираторную инфекцию или сердечную недостаточность.

Анорексия, потеря веса и слабость входят в синдром анорексии / кахексии, встречающийся при многих злокачественных заболеваниях. Здесь можно рекомендовать дробное питание малыми порциями, высококалорийную пищу, лечение орального кандидоза при его появлении, профилактику дегидратации и запоров.

Потливость можно уменьшить ношением свободной одежды, использованием вентиляторов и таких лекарств, как циметидин.

Дисфагия может быть связана с оральным кандидозом или компрессией пищевода извне опухолью. Кандидоз поддается лечению пероральным флюконазолом. При внешней компрессии пищевода выполняют стентирование.

Асцит обычно развивается при прорастании опухоли через диафрагму в брюшную полость. Болезненные ощущения, связанные со скоплением больших объемов жидкости, устраняются при парацентезе, который иногда проводят повторно.

Запоры возникают в результате гиподинамии, плохого ухода за ротовой полостью и побочного действия опиатов. При назначении последних следует сразу же рекомендовать слабительные средства для регулярного приема. Появление запоров также может свидетельствовать о прорастании опухоли через диафрагму в брюшную полость.

Рвота может быть побочным эффектом химиотерапии и уменьшается при назначении противорвотных препаратов. Она также может вызываться приемом опиатов, при этом помогает замена данных средств на альтернативные анальгетики.

Борьба с психологическим стрессом

Больные с мезотелиомой могут становиться раздражительными, впадать в депрессию или покорно воспринимать свою болезнь. Опыт работы телефонных линий помощи больным мезотелиомой показал, что больные и их родственники нуждаются в точной информации о болезни, возможных вариантах лечения, социальных льготах и в юридической поддержке.

Рекомендации

Психологическая помощь может быть оказана специально подготовленными медицинскими сестрами, психологическими и психиатрическими службами и группами поддержки больных асбестозом (класс рекомендаций 1C).

Литература

1. Robinson B.W., Musk A.W., Lake R.A. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397–408.
2. Hodgson J.T., McElvenny D.M., Darnton A.J. et al. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 587–593.
3. Pass H.I., Vogelzang N., Hahn S. et al. Malignant pleural mesothelioma. *Curr. Probl. Cancer* 2004; 28: 93–174.
4. Scherpereel A. Guidelines of the French Speaking Society for Chest Medicine for management of malignant pleural mesothelioma. *Respir. Med.* 2007; 101: 1265–1276.
5. Scherpereel A. [The experts' conference of the Societe de Pneumologie de Langue Francaise (SPLF) on malignant pleural mesothelioma (MPM): useful and necessary recommendations]. *Rev. Mal. Respir.* 2006; 23: 11S5–11S6.
6. Stahel R.A., Weder W., Felip E. Malignant pleural mesothelioma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (suppl. 2): ii43–ii44.
7. British Thoracic Society Standards of Care Committee, BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax* 2007; 62 (suppl. 2): ii1–ii19.
8. Guyatt G., Gutterman D., Baumann M.H. et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College Of Chest Physicians task force. *Chest* 2006; 129: 174–181.
9. Wagner J.C., Sleggs C.A., Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br. J. Industr. Med.* 1960; 17: 260–271.
10. Goldberg M., Imbernon E., Rolland P. et al. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup. Environ. Med.* 2006; 63: 390–395.
11. Bourdes V., Boffetta P., Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and metaanalysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2000; 16: 411–417.
12. Maule M.M., Magnani C., Dalmaso P. et al. Modeling mesothelioma risk associated with environmental asbestos exposure. *Environ. Hlth Perspect.* 2007; 115: 1066–1071.
13. Iwatsubo Y., Pairon J.C., Boutin C. et al. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148: 133–142.
14. Lanphear B.P., Buncher C.R. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J. Occup. Med.* 1992; 34: 718–721.
15. Reid A., de Klerk N., Ambrosini G. et al. The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis. *Occup. Environ. Med.* 2005; 62: 665–659.
16. Roushdy-Hammady I., Siegel J., Emri S. et al. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001; 357: 444–445.
17. Dogan A.U., Baris Y.I., Dogan M. et al. Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemic in Turkey. *Cancer Res.* 2006; 66: 5063–5068.

18. Lin R.T., Takahashi K., Karjalainen A. et al. Ecological association between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: an international analysis. *Lancet* 2007; 369: 844–849.
19. Robinson B.W., Lake R.A. Advances in malignant mesothelioma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1591–1603.
20. Segura O., Burdorf A., Looman C. Update of predictions of mortality from pleural mesothelioma in the Netherlands. *Occup. Environ. Med.* 2003; 60: 50–55.
21. Montanaro F., Bray F., Gennaro V. et al. Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 791–803.
22. Pelucchi C., Malvezzi M., La Vecchia C. et al. The Mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1022–1024.
23. De Vuyst P., Karjalainen A., Dumortier P. et al. Guidelines for mineral fibre analyses in biological samples: report of the ERS Working Group. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 1416–1426.
24. Fasola G., Belvedere O., Aita M. et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial – an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). *Oncologist* 2007; 12: 1215–1224.
25. Scherpereel A., Lee Y.C. Biomarkers for mesothelioma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007; 13: 339–443.
26. Park E.K., Sandrini A., Yates D.H. et al. Soluble mesothelin-related protein in an asbestos-exposed population: the dust diseases board cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 832–837.
27. van Meerbeeck J.P., Hillerdal G. Screening for mesothelioma: more harm than good? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 781–782.
28. Eibel R., Tuengerthal S., Schoenberg S.O. The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Curr. Opin. Oncol.* 2003; 15: 131–138.
29. Wang Z.J., Reddy G.P., Gotway M.B. et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004; 24: 105–119.
30. Francis R.J., Byrne M.J., van der Schaaf A.A. et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial 18F-FDG PET scans. *J. Nucl. Med.* 2007; 48: 1449–1458.
31. Flores R.M. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49 (suppl. 1): S27–S32.
32. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K. et al., eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC; 2004.
33. Wittekind Ch., Greene F.L., Hutter R.V.P. et al., eds. UICC, International Union Against Cancer. TNM atlas. Illustrated guide to the TMN classification of malignant tumours. 5th ed. Berlin: Springer; 2004. 169–176.
34. van Meerbeeck J.P., Boyer M. Consensus report: pretreatment minimal staging and treatment of potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49 (suppl. 1): S123–S127.
35. Steele J.P. Prognostic factors for mesothelioma. *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* 2005; 19: 1041–1052.
36. Spirtas R., Connelly R.R., Tucker M.A. Survival patterns for malignant mesothelioma: the SEER experience. *Int. J. Cancer* 1988; 41: 525–530.
37. Robinson B.W., Creaney J., Lake R. et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003; 362: 1612–1616.
38. Pass H.I., Lott D., Lonardo F. et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1564–1573.
39. Grigoriu B.D., Scherpereel A., Devos P. et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 2928–2935.
40. Herndon J.E., Green M.R., Chahinian A.P. et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113: 723–731.
41. Curran D., Sahmoud T., Therasse P. et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 145–152.
42. van Meerbeeck J.P., Gaafar R., Manegold C. et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6881–6889.
43. Bottomley A., Coens C., Efficace F. et al. Symptoms and patient-reported well-being: do they predict survival in malignant pleural mesothelioma? A prognostic factor analysis of EORTCNCIC 08983: randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5770–5776.
44. Waller D.A., Morritt G.N., Forty J. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest* 1995; 107: 1454–1456.
45. Soysal O., Karaoglanoglu N., Demiracan S. et al. Pleurectomy / decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: results of surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1997; 11: 210–213.
46. Halstead J.C., Lim E., Venkateswaran R.M. et al. Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced malignant mesothelioma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005; 31: 314–320.
47. Nakas A., Martin Ucar A.E., Edwards J.G. et al. The role of video assisted thoracoscopic pleurectomy / decortication in the therapeutic management of malignant pleural mesothelioma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 33: 83–88.
48. Martin-Ucar A.E., Edwards J.G., Rengajaran A. et al. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20: 1117–1121.
49. Sugarbaker D.J., Jaklitsch M.T., Bueno R. et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 128: 138–146.
50. Rusch V.W., Rosenzweig K., Venkatraman E. et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 122: 788–795.
51. Weder W., Stahel R.A., Bernhard J. et al. Multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural

- pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1196–1202.
52. *Boutin C., Rey F., Viallat J.R.* Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754–758.
 53. *O'Rourke N., Garcia J.C., Paul J. et al.* A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother. Oncol.* 2007; 84: 18–22.
 54. *Muirhead R., O'Rourke N.* Drain site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma: a wasted resource. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 1021.
 55. *Chapman E., Berenstein E., Dierguez M. et al.* Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD003880.
 56. *Baldini E.H.* External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. *Thorac. Surg. Clin.* 2004; 14: 543–548.
 57. *Allen A.M., Czermanska M., Janne P.A. et al.* Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 65: 640–645.
 58. *Berghmans T., Brecht J.M., Robinet G. et al.* [Chemotherapy of malignant pleural mesothelioma.] *Rev. Mal. Respir.* 2006; 23: 11S7–11S70.
 59. *Ellis P., Davies A.M., Evans W.K. et al.* The Use of Chemotherapy in Patients with Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. A Quality Initiative of the Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). October 2005. www.cancercare.on.ca/pdf/pebc7-14-1f.pdf
 60. *Berghmans T., Paesmans M., Lalami Y. et al.* Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002; 38: 111–121.
 61. *Berghmans T.L.J., Mascaux C., Meert A.P. et al.* Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis, 2003: 245–256.
 62. *Muers M.F., Stephens R.J., Fisher P. et al.* Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 1685–1694.
 63. *Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J. et al.* Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 2636–2644.
 64. *Manegold C., Symanowski J., Gatzemeier U. et al.* Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 923–927.
 65. *Giaccone G., O'Brien M.E., Byrne M.J. et al.* Phase II trial of ZD0473 as second-line therapy in mesothelioma. *Eur. J. Cancer* 2002; 38 (suppl. 8): S19–S24.
 66. *Harvey V.J., Slevin M.L., Ponder B.A. et al.* Chemotherapy of diffuse malignant mesothelioma. Phase II trials of single-agent 5-fluorouracil and adriamycin. *Cancer* 1984; 54: 961–964.
 67. *Porta C., Zimatore M., Bonomi L. et al.* Raltitrexed-oxaliplatin combination chemotherapy is inactive as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma patients. *Lung Cancer* 2005; 48: 429–434.
 68. *Sorensen P.G., Bach F., Bork E. et al.* Randomized trial of doxorubicin versus cyclophosphamide in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat. Rep.* 1985; 69: 1431–1432.
 69. *Fennell D.A., Steele J.P., Shamash J. et al.* Efficacy and safety of first- or second-line irinotecan, cisplatin, and mitomycin in mesothelioma. *Cancer* 2007; 109: 93–99.
 70. *Sorensen J.B., Sundstrom S., Perell K. et al.* Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 147–152.
 71. *Jassem J., Ramlau R., Santoro A. et al.* Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1698–1704.
 72. *DeVita V.T. Jr.* The James Ewing lecture. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. *Cancer* 1983; 51: 1209–1220.
 73. *Skipper H.E., Schabel F.M. Jr., Wilcox W.S.* Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with “curability” of experimental leukemia. *Cancer Chemother. Rep.* 1964; 35: 1–111.
 74. *Skipper H.E.* Laboratory models: some historical perspective. *Cancer Treat. Rep.* 1986; 70: 3–7.
 75. *O'Brien M.E., Watkins D., Ryan C. et al.* A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 270–275.
 76. *Ramalingam S.S., Belani C.P., Ruel C. et al.* Phase II study of belinostat (PXD101), a histone deacetylase inhibitor, for second line therapy of advanced malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 97–101.
 77. *Stebbing J., Powles T., McPherson K. et al.* The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2009; 63: 94–97.
 78. *Baas P., Boogerd W., Dalesio O. et al.* Thalidomide in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 48: 291–296.
 79. *Karrison T.K.H., Gandara D.R., Lu C. et al.* Final analysis of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine / cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo (P) in patients (pts) with malignant mesothelioma (MM). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (suppl. 20): 18S.
 80. *Govindan R., Kratzke R.A., Herndon J.E. II et al.* Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 2300–2304.
 81. *Mathy A., Baas P., Dalesio O. et al.* Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: a phase II trial. *Lung Cancer* 2005; 50: 83–86.
 82. *Millward M.P.F., Byrne M., Powell A. et al.* Phase II trial of imatinib mesylate in patients with advanced pleural mesothelioma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 228.
 83. *Villano J.L., Hussain A.N., Stadler W.M. et al.* A phase II trial of imatinib mesylate in patients with malignant mesothelioma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004; 22 (suppl. 15): 14s.
 84. *Garland L.L., Rankin C., Gandara D.R. et al.* Phase II study of erlotinib in patients with malignant pleural mesothelioma: a Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 2406–2413.
 85. *van Klaveren R.J., Aerts J.G., de Bruin H. et al.* Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients

- with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2004; 43: 63–69.
86. *Byrne M.J., Nowak A.K.* Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 257–260.
 87. *Nowak A.K.* CT, RECIST, and malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49 (suppl. 1): S37–S40.
 88. *Young H., Baum R., Cremerius U. et al.* Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur. J. Cancer* 1999; 35: 1773–1782.
 89. *Hollen P.J., Gralla R.J., Liepa A.M. et al.* Measuring quality of life in patients with pleural mesothelioma using a modified version of the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): psychometric properties of the LCSS-Meso. *Support Care Cancer* 2006; 14: 11–21.
 90. *Senan S.* Indications and limitations of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Curr. Opin. Oncol.* 2003; 15: 144–147.
 91. *Maasilta P.* Deterioration in lung function following hemithorax irradiation for pleural mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 20: 433–438.
 92. *Steele J.P., Klabatsa A., Fennell D.A. et al.* Prognostic factors in mesothelioma. *Lung Cancer* 2005; 49 (suppl. 1): S49–S52.
 93. *Krug L.M.K., Pass H., Rusch V.W. et al.* A multicenter U.S. trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin (PC) followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and hemithoracic radiation (RT) for stage I–III malignant pleural mesothelioma (MPM). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007; 25 (suppl. 20): 18S.
 94. *Van Schil P., Hasan B., Maat A. et al.* EORTC 08031. In: The 9th international conference of the International Mesothelioma Interest Group. Amsterdam; 2008. 174.
 95. *Monneuse O., Beaujard A.C., Guibert B. et al.* Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies. *Br. J. Cancer* 2003; 88: 1839–1843.
 96. *van Ruth S., Baas P., Haas R.L. et al.* Cyto-reductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. *Ann. Surg. Oncol.* 2003; 10: 176–182.
 97. *Xia H., Karasawa K., Hanyu N. et al.* Hyperthermia combined with intra-thoracic chemotherapy and radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int. J. Hypertherm.* 2006; 22: 613–621.
 98. *Nowak A.K., Stockler M.R., Byrne M.J.* Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma: feasibility, validity, and results of using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3172–3180.
 99. *Ahmedzai S., Clayson H.* Palliative care for mesothelioma. In: O’Byrne K., Rusch V., eds. *Malignant pleural mesothelioma*. Oxford: Oxford University Press; 2006. 412–418.
 100. *Corner J., Plant H., A’Hern R. et al.* Non-pharmacological intervention for breathlessness in lung cancer. *Palliat. Med.* 1996; 10: 299–305.

Поступила 09.04.10
УДК 616.25-006.362.04



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

С.Н.Авдеев, С.З.Батын, З.М.Мержоева, А.Г.Чучалин

Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме

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

S.N.Avdeev, S.Z.Batyn, Z.M.Merzhoeva, A.G.Chuchalin

High doses of N-acetylcysteine in acute respiratory distress syndrome

Summary

The study was aimed at evaluation of clinical efficacy of N-acetylcysteine (NAC) in patients with early-stage acute respiratory distress syndrome (ARDS). This was a prospective open comparative study. The study group patients were treated with i.v. infusions of NAC 70 mg/kg for 10–12 h per day during 7 days. The study involved 37 patients with ARDS aged 46 ± 8 years. The main cause of ARDS was pneumonia including that caused by H1N1 influenza virus. The patients underwent invasive (pulmonary artery catheterization) and non-invasive (by echocardiography) assessment of central haemodynamics, blood gas analysis, fibrobronchoscopy with subsequent cytological examination of broncho-alveolar lavage fluid, and investigation of respiratory mechanics. Patients treated with NAC demonstrated rapid and significant increase in $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ in comparison with the controls (253 ± 29 vs 178 ± 24 mm Hg; $p = 0.050$) after 1 day of therapy. While continuing the treatment this difference became greater. In the NAC group, the cardiac index and stroke volume significantly increased (from 2.52 ± 0.11 to 2.66 ± 0.13 L/min/m²; $p = 0.034$ and from 50 ± 6 to 58 ± 8 mL; $p = 0.041$, respectively). The NAC patients had also a slight decrease in the total number of neutrophils (from 376 ± 125 to 223 ± 78 cell / mm³; $p = 0.066$). The mortality was approximately equal in both the groups (38.5 % in the NAC group and 42.9 % in the control group; $p = 0.873$) but NAC patients tended to shorter duration of respiratory support and of stay in ICU and in the hospital. There was a tendency to lower rate of polyorgan insufficiency syndrome in NAC patients (23.1 % vs 64.3 %; $p = 0.077$).

Therefore, treatment with NAC in ARDS patients led to rapid and significant improvement of oxygenation, cardiac index and left ventricular stroke volume, reduced the rate of development of polyorgan deficiency syndrome but failed to decrease mortality.

Key words: acute respiratory distress syndrome, N-acetylcysteine, acute respiratory failure.

Резюме

Целью исследования была оценка клинической эффективности N-ацетилцистеина (NAC) у больных с ранними стадиями острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Исследование было проспективным открытым сравнительным, длительность его составляла 7 дней. Больным основной группы назначали NAC (Флуимуцил) в дозе 70 мг/кг массы тела в виде постоянной внутривенной инфузии в течение 10–12 ч в сутки. В исследование были включены 37 больных ОРДС в возрасте 46 ± 8 лет (основная причина ОРДС – пневмония, в т. ч. вызванная вирусом гриппа А (H1N1)). В ходе исследования у больных ОРДС проводились инвазивная (катетеризация легочной артерии) и неинвазивная (эхокардиографическая) оценка центральной гемодинамики, оценка газового состава крови, фиброbronхоскопическое исследование с выполнением цитогаммы бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и оценка параметров механики дыхания. У больных ОРДС, получавших терапию NAC, был отмечен быстрый и значительный прирост показателей $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$, по сравнению с группой контроля, через 1 сут. терапии (253 ± 29 vs 178 ± 24 мм рт. ст.; $p = 0,050$), в дальнейшем различие стало еще более выраженным. У больных группы NAC наблюдались достоверное повышение сердечного индекса (от $2,52 \pm 0,11$ до $2,66 \pm 0,13$ л/мин/м²; $p = 0,034$) и ударного объема левого желудочка (ЛЖ) (прирост – от 50 ± 6 до 58 ± 8 мл; $p = 0,041$). У больных группы NAC происходило небольшое снижение общего числа нейтрофилов БАЛ (от 376 ± 125 до 223 ± 78 клеток/мм³; $p = 0,066$). Летальность была приблизительно одинаковой в обеих группах (38,5 % – в группе NAC и 42,9 % – в группе контроля; $p = 0,873$), была отмечена тенденция к меньшему сроку респираторной поддержки и времени нахождения больных в ОРИТ и в стационаре у больных, получавших NAC. Также была выявлена тенденция к уменьшению числа случаев синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) на фоне использования NAC (23,1 % vs 64,3 %; $p = 0,077$). Таким образом, терапия NAC у больных ОРДС приводит к быстрому и значительному улучшению показателей оксигенации, повышению сердечного индекса и ударного объема ЛЖ, к уменьшению числа случаев СПОН, но не снижает летальность больных ОРДС.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, N-ацетилцистеин, острая дыхательная недостаточность.

Для острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) характерны повреждение эндотелия и повышенная проницаемость альвеоло-капиллярного барьера [1]. На протяжении всего течения ОРДС внутри альвеол присутствуют белковый экссудат и повышенное количество макрофагов и нейтрофилов [2]. Одним из важных звеньев патогенеза ОРДС является оксидативное повреждение структур легких, т. е. повреждение, вызываемое активными формами кислорода или свободными радикалами [3–6]. Существуют веские доказательства роли свободных радикалов

в патогенезе ОРДС: показано их повреждающее действие на протеины клеток и матрикса, липиды и нуклеиновые кислоты [7–10]. Кроме того, свободные радикалы приводят к инаktivации антипротеазных энзимных систем [11], повреждению факторов транскрипции, таких как активатор протеина-1 и ядерный фактор (NF)- κ B, в результате чего происходит усиление экспрессии провоспалительных генов [12, 13].

Антиоксидантная защита у больных ОРДС также нарушена: концентрация и активность одного из

наиболее активных компонентов антиоксидантной защиты — глутатиона (GSH) — в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) значительно снижены [14]. GSH — один из главных факторов защиты организма человека от эндогенных токсичных агентов (продуктов клеточного аэробного дыхания и метаболизма фагоцитов) и экзогенных токсичных агентов (оксида азота, оксида серы, других компонентов сигаретного дыма, поллютантов). Синтез GSH происходит в основном в печени и в легких. GSH выявляют в плазме крови и в эпителиальных клетках дыхательных путей [15], однако наивысшей концентрации он достигает в жидкости, покрывающей эпителий, где его содержание превосходит уровень в плазме в 100 раз [16].

Одним из немногих лекарственных препаратов, способных увеличить эндогенный пул GSH, является N-ацетилцистеин (NAC). NAC довольно легко проникает в клетки, где в результате реакции деацетилизации превращается в цистеин, т. е. является предшественником GSH. В то же время NAC обладает и прямыми антиоксидантными свойствами, которые связаны со способностью его тиольных групп к взаимодействию с электрофильными группами свободных радикалов [17]. Кроме того, NAC подавляет формирование провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли- α [18].

В многочисленных исследованиях было показано, что NAC с успехом может использоваться при различных заболеваниях легких [19]. Протективные эффекты NAC при ОРДС продемонстрированы во многих экспериментальных и клинических исследованиях [20–22]. Показано, что у больных ОРДС NAC повышал содержание внутриклеточного GSH и снижал содержание конъюгированных диенов в крови — маркеров оксидативного стресса [23]. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях назначение высоких доз NAC позволило ускорить разрешение ОРДС, увеличить индекс оксигенации, улучшить комплаенс легких, повысить сердечный выброс и снизить длительность респираторной поддержки [24–26]. Дозы NAC в этих исследованиях были очень высокими и составляли от 40 мг/кг в сутки [24] до 480 мг/кг в сутки [27]. Однако, несмотря на уже доказанный положительный эффект NAC, его использование при ОРДС по-прежнему является предметом дискуссий, т. к. не было продемонстрировано его влияние на летальность больных. Кроме того, в некоторых исследованиях при назначении NAC его положительное воздействие отсутствовало [28]. Такие противоречивые результаты эффективности NAC при ОРДС могут быть связаны со многими факторами: различными причинами ОРДС и стадиями, наличием полиорганной недостаточности, колебаниями доз и длительности приема и, наконец, даже генетическими аспектами антиоксидативной защиты, например полиморфизмом системы глутатион-S-трансферазы [26].

В настоящем исследовании была проанализирована клиническая эффективность NAC у больных с ранними стадиями ОРДС.

Материалы и методы

В исследование были включены 37 больных ОРДС в возрасте от 24 до 61 (46 ± 8) лет, которые в 2005–2009 гг. находились под наблюдением в НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва).

Исследование было проспективным открытым сравнительным, длительность его составляла 7 дней. Больным основной группы назначали NAC (Флуимуцил, *Zambon Group*, Италия) в дозе 70 мг/кг массы тела в виде постоянной внутривенной инфузии в течение 10–12 ч в сутки. Больные контрольной группы соответствовали пациентам группы терапии по возрасту, шкале *Lung Injury Score* (LIS), индексу оксигенации $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ (PaO_2 — парциальное давление кислорода, FiO_2 — содержание кислорода на входе).

Всех больных обследовали по следующей схеме: сбор анамнеза, осмотр, оценка клинических симптомов, рентгенография грудной клетки, газовый состав артериальной крови, инвазивная и неинвазивная оценка гемодинамики, оценка параметров механической вентиляции, рутинные биологические тесты (в т. ч. определение уровня билирубина), выявление синдрома полиорганной недостаточности, определение длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ), длительности госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в стационаре и госпитальной летальности.

Критерии включения в исследование были следующими: диагноз ОРДС; проведение ИВЛ; возраст > 18 лет; время с момента развития ОРДС ≤ 3 сут. ОРДС диагностировали в соответствии с критериями, рекомендованными Американско-Европейской согласительной конференцией по ОРДС (1994): острое начало; 2-сторонние инфильтраты на рентгенограмме органов грудной клетки; $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$ мм рт. ст.; отсутствие нескорректированной левожелудочковой недостаточности или давление заклинивания в легочной артерии < 18 мм рт. ст. [29].

Критериями исключения больных из исследования были: патология, имитирующая ОРДС (застойная сердечная недостаточность, синдром внутриальвеолярного кровотечения, интерстициальные легочные фиброзы и др.); возраст < 18 лет; прием иммуносупрессантов, глюкокортикостероидов или химиотерапии в течение последних 3 мес., тяжелая печеночная недостаточность, почечная недостаточность, беременность, наличие в анамнезе указаний на непереносимость NAC.

Тяжесть повреждения легких при ОРДС оценивали в баллах по шкале LIS [30]. Повреждение легких с тяжестью $> 2,5$ баллов соответствовало ОРДС.

Диагноз синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) устанавливали при поражении ≥ 2 жизненно важных систем и органов (серечно-сосудистой системы, дыхательной системы, почек, печени, центральной нервной системы, свертывающей системы крови). Выраженность СПОН оценивали в баллах по шкале SOFA (*The Sequential Organ Failure Assessment*) [31].

Для оценки центральной гемодинамики использовали следующие показатели: среднее артериальное давление (АД_{ср}, мм рт. ст.); частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹); среднее давление легочной артерии (ДЛА_{ср}, мм рт. ст.); давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА, мм рт. ст.). Сердечный выброс (СВ, л/мин) определяли методом болюсной термодилуции. Сердечный индекс (СИ, л/мин/м²) рассчитывали по общепринятым формулам.

Эхокардиографическое исследование проводили посредством ультразвуковых анализаторов Logic-500 (General Electric, США) и Esaote Megas (Biomedica, Италия). Систолическая функция миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивалась его по конечно-систолическому (КСР), конечно-диастолическому размерам (КДР), конечно-систолическому (КСО) и конечно-диастолическому объемам (КДО), фракции выброса (ФВ) и ударному объему (УО) левого желудочка.

Показатели газового состава крови и кислотно-основного состояния определяли с помощью с помощью автоматического газоанализатора ABL 750 (Radiometer, Швеция). Регистрировали следующие показатели: парциальное напряжение O₂ в артериальной крови (PaO₂, мм рт. ст.), индекс оксигенации (PaO₂ / FiO₂, мм рт. ст.), насыщение O₂ артериальной крови (SaO₂, %), парциальное напряжение CO₂ в артериальной крови (PaCO₂, мм рт. ст.). Также регистрировали концентрацию лактата крови (ммоль/л).

Фибробронхоскопическое исследование с выполнением БАЛ и анализом цитогаммы проводилось с использованием фибробронхоскопа BF-P20 D (Olympus, Япония). За 30 мин до исследования па-

циенту внутримышечно вводили 1 мл 0,1%-ного раствора атропина сульфата. Для выполнения БАЛ руководствовались рекомендациями Европейского респираторного общества [32]. Лаважную жидкость забирали из средней доли правого легкого. Полученную жидкость охлаждали на льду, фильтровали через марлю. Клеточную суспензию отмывали 2 раза в сбалансированном солевом растворе Хенкса или 199 — в культуральной среде и центрифугировали в течение 10 мин при 1 000 об./мин. Затем в камере Горяева пробирочным методом определяли число клеток в 1 мл БАЛ и их жизнеспособность. Затем подсчитывали количество различных клеточных элементов на 300 клеток в мазках, окрашенных по Романовскому—Гимзе.

Регистрировали следующие параметры ИВЛ: минутный объем дыхания (МОД, л/мин), дыхательный объем (VT, мл), давление плато в дыхательных путях (Pplato, см вод. ст.), положительное давление в конце выдоха (PEEP, см вод. ст.). Значение статического торакопульмонального комплаенса (Compl stat, мл/см вод. ст.) рассчитывалось по формуле:

$$VT / (P_{plato} - PEEP)$$

Все численные данные представлены как *mean* ± *SD* (или *median*, 25–75 % при ненормальном распределении). Достоверность различий одноименных показателей внутри группы определяли при помощи парного t-критерия Стьюдента и парного критерия Вилкоксона. Достоверность различий количественных показателей между несвязанными группами устанавливали при помощи непарного t-критерия Стьюдента и U-теста Манна–Уитни (при ненормальном

Таблица 1
Исходные показатели больных ОРДС

Параметры	Группа НАС	Контрольная группа	p
Число больных	13	14	NS
Причины ОРДС			
бактериальная пневмония	5	6	NS
пневмония, вызванная гриппом	3	2	NS
сепсис	3	4	NS
панкреатит	2	2	NS
Пол, м / ж	9 / 4	10 / 4	NS
Возраст, годы	44 ± 7	48 ± 9	NS
Шкала LIS, баллы	2,5 ± 1,3	2,4 ± 1,4	NS
Шкала APACHE II, баллы	18,7 ± 1,6	20,3 ± 1,8	NS
PaO ₂ / FiO ₂ , мм рт. ст.	169 ± 29	178 ± 25	NS
Pplato, см вод. ст.	25 ± 3	26 ± 4	NS
Vt, мл	467 ± 112	480 ± 98	NS
Статический комплаенс, мл/см вод. ст.	37 ± 8	39 ± 7	NS
PEEP, см вод. ст.	11 ± 3	11 ± 4	NS
Пульс, ударов/мин	112 ± 11	116 ± 16	NS
ДЗЛА, мм рт. ст.	15 ± 2	14 ± 3	NS
Среднее системное давление, мм рт. ст.	75 ± 6	74 ± 5	NS
Лейкоциты крови, клеток/мм ³	13,7 ± 2,8	14,2 ± 4,1	NS
Гематокрит, %	34 ± 4	33 ± 4	NS
Тромбоциты, × 1 000/мм ³	178 ± 33	189 ± 125	NS

Примечание: NS – различия недостоверны (p > 0,05).

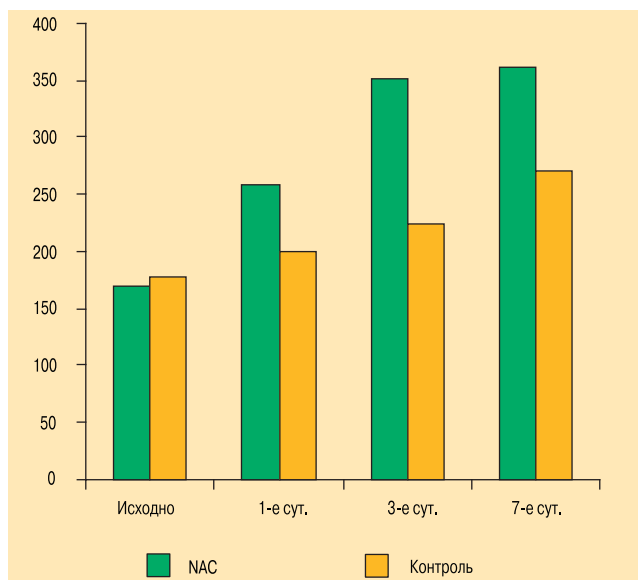


Рис. 1. Изменение индекса оксигенации PaO₂ / FiO₂ (мм рт. ст.) у больных ОРДС

распределении), качественные различия между группами — при помощи теста χ^2 с поправкой Йейтса для пропорций или точного теста Фишера (при численных значениях < 5). Для оценки различий множественных одноименных показателей между группами использовался тест ANOVA. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакетов прикладных программ *Statistica 6.0* и *SPSS 13.0*.

Результаты

Характеристика больных

Обе группы больных ОРДС были сравнимы по своим демографическим, клиническим и лабораторным показателям (табл. 1). Большинство пациентов находились в ОРИТ терапевтического профиля, основной причиной ОРДС в обеих группах больных была пневмония, в т. ч. вызванная вирусом гриппа А (H1N1). Кроме того, пациенты обеих групп практически не отличались по исходным показателям шка-

лы APACHE II и PaO₂ / FiO₂, параметрам механики дыхания и респираторной поддержки.

Параметры газообмена

У больных ОРДС, получавших NAC, прирост показателей оксигенации был более быстрым и значительным. Динамика изменения индекса PaO₂ / FiO₂ представлена на рис. 1. Уже через 1 сут. терапии различие по PaO₂ / FiO₂ между группами больных стало статистически достоверным (253 ± 29 мм рт. ст. vs 178 ± 24 мм рт. ст.; $p = 0,050$), а в дальнейшем оно стало еще более выраженным: через 3 сут. — 352 ± 33 мм рт. ст. vs 223 ± 26 мм рт. ст. ($p = 0,005$), через 7 сут.: 362 ± 47 мм рт. ст. vs 271 ± 30 мм рт. ст. ($p = 0,003$). Различий между группами по параметрам pH или PaCO₂ не было.

Параметры гемодинамики

При сравнении параметров центральной гемодинамики, оцениваемых при помощи инвазивных и неинвазивных методов исследования, практически никаких изменений в группе контроля не было. У больных, принимавших NAC, наблюдались достоверные изменения со стороны сердечного индекса (прирост от $2,52 \pm 0,11$ л/мин/м² до $2,66 \pm 0,13$ л/мин/м²; $p = 0,034$) и ударного объема ЛЖ (прирост от 50 ± 6 мл до 58 ± 8 мл; $p = 0,041$), как показано в табл. 2.

Цитологическое исследование жидкости БАЛ

Фибробронхоскопия с проведением БАЛ была выполнена у 8 больных группы NAC и у 7 больных группы контроля, исходно и через 3–4 сут. от начала терапии. У больных группы NAC регистрировалось небольшое снижение общего числа нейтрофилов (от 376 ± 125 клеток/мм³ до 223 ± 78 клеток/мм³; $p = 0,066$), в то же время в группе контроля нейтрофильный профиль БАЛ практически не изменился (исходно — 343 ± 133 клеток/мм³, повторно — 311 ± 132 клеток/мм³; $p = 0,546$), как показано на рис. 2.

Влияние терапии NAC на лабораторные показатели

По всем сравниваемым лабораторным параметрам обе группы больных ОРДС практически не имели

Таблица 2
Изменение показателей гемодинамики у больных ОРДС

Параметры	Группа NAC		Контрольная группа	
	исходно	в конце исследования	исходно	в конце исследования
Инвазивная оценка центральной гемодинамики				
СИ, л/мин/м ²	$2,52 \pm 0,11$	$2,66 \pm 0,13^*$	$2,55 \pm 0,14$	$2,59 \pm 0,24$
ДЛА _{ср} , мм рт. ст.	$24,4 \pm 2,5$	$22,5 \pm 2,5$	$25,0 \pm 3,1$	$24,3 \pm 2,6$
ДЗЛА, мм рт. ст.	$15,1 \pm 1,8$	$13,0 \pm 1,3$	$14,3 \pm 3,1$	$13,8 \pm 2,7$
АД _{ср} , мм рт. ст.	75 ± 6	74 ± 5	74 ± 5	75 ± 4
Эхокардиографическое исследование				
УО, мл	50 ± 6	$58 \pm 8^*$	51 ± 5	52 ± 6
ФИ ЛЖ, %	47 ± 7	50 ± 7	46 ± 8	47 ± 7
КСО ЛЖ, мл	59 ± 7	57 ± 8	60 ± 11	58 ± 9
КДО ЛЖ, мл	110 ± 12	114 ± 9	111 ± 13	114 ± 10

Примечание: * — $p < 0,05$.

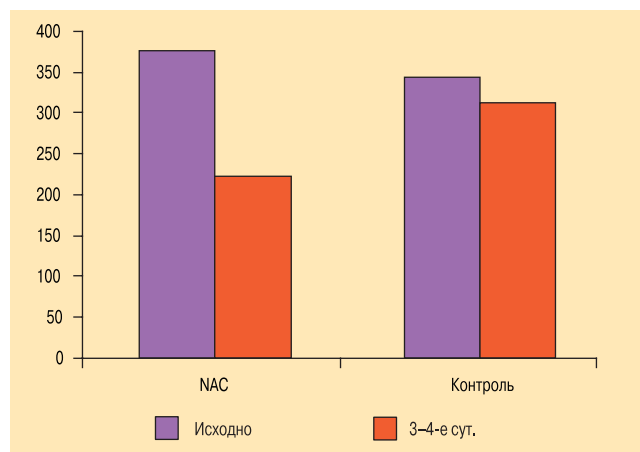


Рис. 2. Изменение числа нейтрофилов (клеток/мм³) жидкости БАЛ у больных ОРДС

каких-либо различий в период терапии. С учетом описанных изменений билирубина на фоне терапии НАС [25] этому показателю в ходе лечения было уделено особое внимание. Однако, несмотря на то, что данный показатель повысился на 39 % в группе НАС, схожее увеличение наблюдалось и в группе контроля — на 33 % (данные различия не были статистически достоверными).

Клинические исходы у больных ОРДС

Основные клинические исходы больных ОРДС представлены в табл. 3. Летальность была приблизительно одинаковой в обеих группах (38,5 % в группе НАС и 42,9 % в группе контроля; $p = 0,873$). Различия длительности ИВЛ, периода пребывания больных в ОРИТ и в стационаре не были достоверными, однако у пациентов, принимавших НАС, наблюдалась тенденция к сокращению срока респираторной поддержки и времени пребывания в ОРИТ и в стационаре (данное различие могло бы стать достоверным при большей выборке исследования). Также была отмечена четкая тенденция к уменьшению числа случаев СПОН на фоне использования НАС (23,1 % vs 64,3 %; $p = 0,077$). Однако в связи с относительно небольшой выборкой исследования данное различие также не достигло статистической достоверности.

Обсуждение

Поведенное нами исследование показало, что терапия НАС у больных ОРДС приводит к быстрому и значи-

тельному улучшению показателей оксигенации, повышению сердечного индекса и ударного объема ЛЖ, а также была отмечена тенденция к уменьшению длительности респираторной поддержки и времени пребывания больных ОРДС в ОРИТ и в стационаре и к сокращению числа случаев СПОН.

Основное действие НАС у больных ОРДС связано с их способностью повышать внутриклеточный уровень глутатиона. По данным исследования *G. Bernard et al.*, у больных ОРДС сывороточный уровень GSH был значительно снижен по сравнению с нормой — в среднем на 40–50 % [25]. Внутривенная терапия НАС в дозе 70 мг/кг в течение 10 сут. привела к повышению сывороточного уровня GSH на 47 %, в то время как в группе плацебо к 10-му дню содержание GSH увеличилось только на 20 % ($p < 0,05$). В другом исследовании внутривенная терапия НАС в дозе 50 мг/кг в течение 10 сут. сопровождалась повышением концентрации GSH в жидкости, покрывающей эпителий, на 30–35 %, а также снижением концентрации этана в выдыхаемом воздухе на 43–46 % и малонового диальдегида в жидкости БАЛ — на 30 % [30]. В исследовании *S. Sharifi et al.* также было продемонстрировано, что терапия НАС позволяет повысить общую антиоксидантную активность внеклеточного пространства, увеличить общую концентрацию тиоловых молекул, концентрацию внутриклеточного GSH и улучшить клинические исходы больных ОРДС [34].

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях было показано, что назначение высоких доз НАС ускоряет разрешение ОРДС и снижает длительность респираторной поддержки [24–26]. Дозы НАС в них были очень высокими и составляли от 40 мг/кг [24] до 480 мг/кг в сутки [27].

В исследовании *G. Bernard et al.* терапия НАС у больных ОРДС привела к снижению потребности в респираторной поддержке [25]. Кроме того, у пациентов, получавших антиоксидантную терапию, как и в настоящем наблюдении, были зарегистрированы значительное уменьшение развития таких осложнений, как СПОН (39 % vs 71 %; $p = 0,057$) и достоверное повышение сердечного индекса уже в первые 24 ч терапии. Эти результаты согласуются с данными экспериментальных исследований, в которых использование НАС при сердечной ишемии и реперфузионном синдроме приводило к повышению сердечного выброса [35–37]. Считается, что механизмы улучшения функции миокарда при терапии НАС связаны с их антиоксидативными свойствами, однако детальные исследования данного аспекта пока не проводились.

M. Moradi et al. показали, что внутривенная терапия НАС (в дозе 150 мг/кг в 1-е сут. и затем 50 мг/кг в последующие 3 сут.) у больных ОРДС приводит к значительному повышению индекса оксигенации PaO_2 / FiO_2 в течение первых 4 дней от начала терапии ($p < 0,05$) [26]. При этом на 3–4-й день лечения значения PaO_2 / FiO_2 превысили диагностический порог для острого повреждения легких (ОПЛ) и ОРДС — 300 мм рт. ст. Сходные данные были также

Таблица 3
Основные исходы у больных ОРДС группы НАС и контроля

Параметры	Группа НАС	Контрольная группа	p
Летальность, n (%)	5 (38,5)	6 (42,9)	0,873
Длительность ИВЛ, дней	$9,1 \pm 2,6$	$13,8 \pm 3,8$	0,324
Длительность пребывания в ОРИТ, дней	$13,8 \pm 5,0$	$18,3 \pm 6,2$	0,538
Длительность пребывания в стационаре, дней	$19,9 \pm 5,5$	$27,5 \pm 6,8$	0,398
СПОН, n (%)	3 (23,1)	9 (64,3)	0,077

получены и в исследовании *P.Suter et al.*, которые также продемонстрировали, что терапия NAC сопровождается улучшением системной оксигенации и приводит к снижению потребности в респираторной поддержке у больных с ОПЛ / ОРДС легкого и среднетяжелого течения [24].

Исследование *M.Moradi et al.* продемонстрировало, что внутривенная терапия NAC у больных ОРДС не только улучшает оксигенацию, но и приводит к уменьшению летальности больных (35,7 % в группе NAC vs 76,9 % в контрольной группе; $p = 0,031$), что, безусловно, является наиболее важным результатом [26]. У пациентов контрольной группы была выявлена достоверная корреляция между наличием полиорганной недостаточности и повышением летальности. Так как исходно, до начала исследования, пациенты обеих групп имели сходные показатели полиорганной недостаточности, можно сделать заключение, что NAC способен оказать влияние на летальность больных ОРДС за счет снижения частоты развития СПОН.

Однако не во всех исследованиях были получены подобные результаты. Так, *G.Domenighetti* и *P.Suter* не удалось показать, что терапия NAC у больных с ОРДС приводит к улучшению системной оксигенации и снижению потребности в респираторной поддержке [28]. А по данным одного из недавно выполненных метаанализов, представленных в библиотеке Кокрейна (5 рандомизированных исследований, 239 больных), NAC не оказывает влияния на летальность больных ОРДС (относительный риск — 0,89; 95%-ный доверительный интервал — 0,65–1,21) [22].

Такие противоречивые результаты можно объяснить различиями дизайна исследований, популяций больных ОРДС и времени назначения NAC.

В последние годы повысилось внимание к проблеме определения генетического полиморфизма у пациентов с ОРДС. Сегодня уже получены данные о его влиянии на прогноз заболевания. Например, генетический полиморфизм ангиотензин-превращающего фермента (*insertion / deletion*) и васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) являются значимыми прогностическими факторами выживаемости больных ОРДС [38, 39].

В настоящее время известно несколько исследований, в которых изучена роль генетической вариативности изоформ глутатион-S-трансферазы (GST) M1, T1 и P1, определяющих индивидуальную чувствительность человека к оксидативному стрессу при многих видах патологии, таких как опухоли, преэклампсия и неврологические заболевания [40–43]. Более того, относительно недавно появились сообщения о роли полиморфизма GST в развитии бронхиальной астмы у лиц с повышенной бронхиальной гиперреактивностью [44].

M.Moradi et al. также изучили взаимосвязь полиморфизма GST и ответ на антиоксидантную терапию NAC у больных ОРДС [26]. Данное исследование выявило значительную корреляцию между полиморфизмом GST M1 null и повышенной летальностью пациентов ОРДС в группе контроля. Кроме того,

в контрольной группе пациентов с ОРДС летальность была высокой и у пациентов с двойной делецией GST M1 и GST T1. Терапия NAC привела к снижению смертности среди больных ОРДС с изоформами GST M1 null и двойной делецией GST M1 и T1. Необходимо отметить, что исходно не было выявлено значительных различий по распределению 3 классов GST ферментов (GST M1, GST T1 и GST P1) между больными группы NAC и контрольной группы. Таким образом, результаты исследования *M.Moradi et al.* свидетельствуют о том, что пациенты с отсутствием гена GST M1 или двойной делецией GST M1 и GST T1 наиболее уязвимы к действию оксидативного стресса и поэтому нуждаются в немедленной антиоксидантной терапии.

На основании этих данных можно предположить, что различия результатов исследований, посвященных терапии NAC при ОРДС, могут быть объяснены и с позиции генетических вариаций изоформ GST в исследованных популяциях больных ОРДС. Генотипирование GST позволит предсказать клинический ответ больных на терапию NAC.

Заключение

1. Терапия NAC у больных ОРДС приводит к быстрому и значительному улучшению показателей оксигенации.
2. В результате лечения NAC повышаются сердечный индекс и ударный объем ЛЖ.
3. Терапия NAC позволяет уменьшить числа случаев СПОН.
4. Лечение NAC не снижает летальность больных ОРДС.
5. На фоне терапии NAC прослеживается тенденция к уменьшению длительности респираторной поддержки и времени пребывания больных в ОРИТ и в стационаре.

Литература

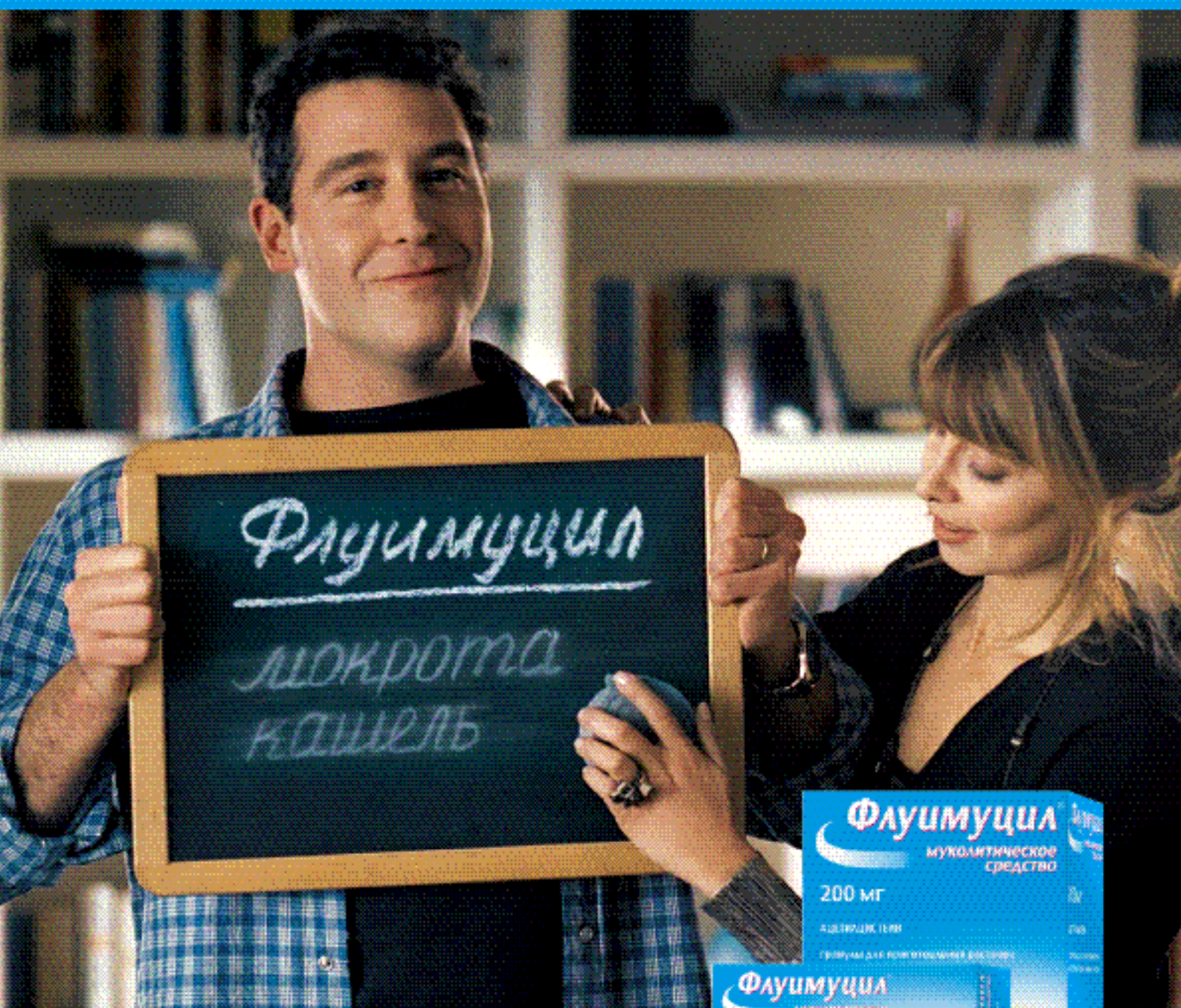
1. Pugin J., Verghese G., Widmer M.-C., Matthay M.A. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 304–312.
2. Ware L.B., Matthay M.A. Acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1334–1349.
3. Bhatia M., Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J. Pathol.* 2004; 202: 145–156.
4. Schraufstatter I.U., Revak S.D., Cochrane C.G. Proteases and oxidants in experimental pulmonary inflammatory injury. *J. Clin. Invest.* 1984; 73: 1175–1184.
5. Bunnell E., Pacht E.R. Oxidized glutathione is increased in the alveolar fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1174–1178.
6. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 534–554.
7. Quinlan G., Upton R. Oxidant-antioxidant balance in acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. Mon.* 2002; 20: 33–46.
8. Fialkow L., Chan C.K., Downey G.P. Inhibition of CD45 during neutrophil activation. *J. Immunol.* 1997; 158: 5409–5417.
9. Fialkow L., Chan C.K., Grinstein S., Downey G.P. Regulation of tyrosine phosphorylation in neutrophils by the NADPH oxidase,

N-ацетилцистеин®

Флуимуцил®

муколитическое
средство

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



Флуимуцил®



РФ: №17-8671275-02 от 14.08.2003,
IT №012375101 от 18.03.2003

Избавьтесь от кашля.
Дышите свободно.

Zambon

- role of reactive oxygen intermediates. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 17131–17137.
10. Fialkow L., Chan C.K., Rotin D. et al. Activation of the mitogen-activated protein kinase signaling pathway in neutrophils: role of oxidants. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 31234–31242.
11. Gadek J.E., Pacht E.R. The interdependence of lung antioxidants and antiprotease defense in ARDS. *Chest* 1996; 110: 273S–277S.
12. Haddad J.J., Olver R.E., Land S.C. Antioxidant / pro-oxidant equilibrium regulates HIF-1 α and NF-kappa B redox sensitivity: evidence for inhibition by glutathione oxidation in alveolar epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 21130–21139.
13. Baldwin A.S. Series introduction: the transcription factor NF-kappa-B and human disease. *J. Clin. Invest.* 2001; 107: 3–6.
14. Pacht E.R., Timmerman A.P., Lykens M.G. et al. Deficiency of alveolar fluid glutathione in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1991; 100: 1397–1403.
15. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999.
16. van der Vliet A., O'Neill C.A., Cross C.E. et al. Determination of low-molecular-mass antioxidant concentrations in human respiratory tract lining fluids. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: L289–L296.
17. Moldeus P., Cotgreave I.A., Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration* 1986; 50: 31–42.
18. Olsson B., Johansson M., Gabrielsson J., Bolme P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 34: 77–82.
19. Kelly G.S. Clinical application of N-acetylcysteine. *Alt. Med. Rev.* 1998; 3: 114–127.
20. Bernard G.R., Lucht W.D., Niedemeyer M.E. et al. Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and on in vitro granulocyte function. *J. Clin. Invest.* 1984; 73: 1772–84.
21. Davreux C.J., Soric I., Nathens A.B. et al. N-acetyl-cysteine attenuates acute lung injury in the rat. *Shock* 1997; 8: 432–438.
22. Adhikari N., Burns K.E., Meade M.O. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 4:CD004477.
23. Konrad F., Schoenberg M.H., Wiedmann H. et al. The application of N-acetylcysteine as an antioxidant and mucolytic in mechanical ventilation in intensive care patients: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Anaesthesist* 1995; 44: 651–658.
24. Suter P.M., Domenighetti G., Schaller M.D. et al. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest* 1994; 105: 190–194.
25. Bernard G., Wheeler A., Arons M. et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. *Chest* 1997; 112: 164–172.
26. Moradi M., Mojtahedzadeh M., Mandegari A. et al. The role of glutathione-S-transferase polymorphisms on clinical outcome of ALI / ARDS patient treated with N-acetylcysteine. *Respir. Med.* 2009; 103: 434–441.
27. Jepsen S., Herlevsen P., Knudsen P. et al. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit. Care Med.* 1992; 20: 918–923.
28. Domenighetti G., Suter P.M., Schaller M.D. et al. Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J. Crit. Care* 1997; 12: 177–182.
29. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 818–824.
30. Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M. et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 720–723.
31. Vincent J.-L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707–710.
32. Kleich H., Hutter C. Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 937–969.
33. Ortolani O., Conti A., De Gaudio A.R. et al. Protective effects of N-acetylcysteine and rutin on the lipid peroxidation of the lung epithelium during the adult respiratory distress syndrome. *Shock* 2000; 13: 14–18.
34. Sharifi S.S., Mojtaba M., Atabak N. et al. Improvement by N-acetylcysteine of acute respiratory distress syndrome through increasing intracellular glutathione, and extracellular thiol molecules and anti-oxidant power: evidence for underlying toxicological mechanisms. *Hum. Exp. Toxicol.* 2007; 26: 697–703.
35. Bernard G.R., Swindell B.B., Mredith M.J. et al. Glutathione repletion by N-acetylcysteine in patients with the adult respiratory distress syndrome [abstract]. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: A221.
36. Bernard G.R. N-acetylcysteine in experimental and clinical acute lung injury. *Am. J. Med.* 1991; 91 (Suppl. 3C): 54S–59S.
37. Foreman M.B., Virmani R., Puett D.W. Mechanisms and therapy of myocardial reperfusion injury. *Circulation* 1990; 81 (3, Suppl.): 69–78.
38. Jerng J.S., Yu C.J., Wang H.C. et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene affects the outcome of acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 1001–1006.
39. Zhai R., Gong M.N., Zhou W. et al. Genotypes and haplotypes of the VEGF gene are associated with higher mortality and lower VEGF plasma levels in patients with ARDS. *Thorax* 2007; 62: 718–722.
40. Kim Y.J., Park H.S., Park M.H. et al. Oxidative stress related gene polymorphism and the risk of preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 119: 42–46.
41. Reszka E., Wasowicz W., Gromadzinska J. Genetic polymorphism of xenobiotic metabolising enzymes, diet and cancer susceptibility. *Br. J. Nutr.* 2006; 96: 609–619.
42. Bolt H.M., Thier R. Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology. *Curr. Drug Metab.* 2006; 7: 613–628.
43. Spalletta G., Bernardini S., Bellincampi L. et al. Glutathione S-transferase P1 and T1 gene polymorphisms predict longitudinal course and age at onset of Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2007; 15: 879–887.
44. Imboden M., Rochat T., Brutsche M.H. et al. Glutathione-S transferase genotype increases risk of progression from bronchial hyperresponsiveness to asthma in adults. *Thorax* 2008; 63: 322–328.

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru
 Батын Санжита Зоригтуевна – к. м. н., старший научный сотрудник НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: sanjita@rambler.ru
 Мерджоева Замира Магомедовна – к. м. н., научный сотрудник НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64
 Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 26.04.10
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.24-008.4-092-085.23

Л.М.Огородова¹, О.С.Кобякова¹, Л.В.Абашина²

Оценка эффективности ведения больных бронхиальной астмой на уровне первичного звена здравоохранения

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

2 – ЗАО "Центр семейной медицины": 634050, Томск, ул. Смирнова, 30

L.M.Ogorodova, O.S.Kobyakova, L.V.Abashina

Efficiency of asthma treatment in primary care

Summary

This open comparative prospective study using The Asthma Control Test™ was aimed at assessing efficiency of asthma treatment in primary care by different specialists (primary care physicians, general practitioners, pulmonologists, allergists). During the study (168 ± 6 days), asthmatic patients ($n = 190$) attended the clinic for 3 times. Score of The Asthma Control Test™ was estimated in each visit. Results demonstrated that most of primary care doctors adhere the GINA (2006) recommendations on asthma treatment. Combined therapy with inhaled corticosteroids / long-acting β_2 -agonists provides the best asthma control. Differences in asthma control in patients treated by different specialists were related to a degree of the doctor's adherence to current recommendations in everyday practice. Thus, the results support the need in Asthma Control Test™ in primary care and in upgrading medical equipment in order to improve the efficiency of asthma treatment.

Key words: asthma control, clinical recommendations, primary care, Asthma Control Test™, combined therapy.

Резюме

Целью открытого сравнительного проспективного исследования с контролем по исходным значениям теста АСТ (The Asthma Control Test™) была оценка уровня контроля над бронхиальной астмой (БА) у пациентов, наблюдавшихся участковыми терапевтами, врачами общей практики (семейными врачами) и врачами-специалистами (пульмонологами, аллергологами-иммунологами). В ходе исследования пациенты ($n = 190$) совершали 3 визита в клинику в течение 168 ± 6 дней. При каждом из визитов оценивались показатели АСТ. Согласно полученным данным, фармакотерапия БА в большинстве случаев проводится с использованием рекомендаций GINA (2006). Назначение комбинированной терапии пациентам ассоциировано с наилучшим контролем болезни. Различия в уровне контроля БА у пациентов, наблюдавшихся различными специалистами, на фоне идентичного режима базисной терапии обусловлены тем, насколько точно врачами соблюдались рекомендации по диагностике и мониторингованию симптомов БА (GINA, 2006). Для оптимизации ведения больных БА в реальной клинической практике необходимо более широко использовать современные инструменты оценки уровня контроля болезни (АСТ) и оснастить лечебные учреждения необходимым диагностическим оборудованием.

Ключевые слова: контроль над астмой, клинические рекомендации, первичное звено здравоохранения, тест АСТ™, комбинированная терапия.

Эффективный менеджмент в современном здравоохранении предполагает грамотное управление потоками пациентов в целях снижения финансовых затрат при стабильно высоких показателях качества и доступности медицинской помощи [1–3]. Критериями для направления пациента на определенный этап или вид медицинской помощи могут выступать потребность в круглосуточном наблюдении (амбулаторный и стационарный этапы), необходимость консультаций специалистов с целью применения специальных методов диагностики и лечения (первичная медико-санитарная и специализированная медицинская помощь) и др. Для предотвращения влияния на тактику ведения пациента субъективных факторов (уровня подготовки специалистов, доступности медицинской и лекарственной помощи и т. д.) в последние годы большое внимание уделяется созданию различного рода регламентирующих документов – стандартов, протоколов, клинических рекомендаций, международных и национальных программ. Наиболее значимым регламентирующим документом в отношении бронхиальной астмы (БА) является GINA (*Global Initiative for Asthma* – Глобальная инициатива по астме) [3].

Версия GINA 2006 г. содержит ряд принципиально новых положений, отличающих ее от предыду-

щих изданий. В первую очередь, это касается такого понятия, как "контроль заболевания". Эксперты предлагают использовать данный термин с целью оценки эффективности проводимой терапии путем мониторингирования определенного набора индикаторов [3]. Верификация уровня контроля заболевания становится обязательной при наличии у пациента диагноза и в случае использования фармакотерапии [3–5]. В то же время определение степени тяжести болезни остается актуальным для первичных больных (имеющих впервые поставленный диагноз или длительное время не получавших противовоспалительную терапию).

При ведении пациентов с БА на амбулаторном этапе задачей первичного звена здравоохранения (участковой службы) является мониторингирование контроля заболевания при уже установленном диагнозе и подобранной фармакотерапии. Функции узких специалистов (пульмонолога, аллерголога-иммунолога) сводятся к постановке диагноза, проведению функциональных методов исследования, назначению базисной терапии БА, ведению пациентов с неконтролируемым течением заболевания, консультациям по требованию врачей первичного звена.

Таким образом, ведение подавляющего большинства пациентов, страдающих БА, и мониторингирование

контроля становится прерогативой первичного звена здравоохранения. Учитывая, что реализация национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения направлена на усиление роли амбулаторного этапа оказания медицинской помощи, первостепенной задачей является работа с врачами данного звена, направленная на создание, внедрение и оценку программ помощи больным БА, соответствующих международным рекомендательным документам и региональным особенностям.

Чтобы проанализировать эффективность ведения больных БА на уровне первичного звена здравоохранения в реальной клинической практике, было спланировано открытое сравнительное проспективное исследование с контролем по исходным значениям теста АСТ (*The Asthma Control Test*[™] – Тест по контролю над астмой). Цель исследования – оценить уровень контроля БА у пациентов, ведение которых осуществляли участковые врачи (терапевты), врачи общей практики (семейные врачи, далее – врачи ОВП) и специалисты (пульмонологи, аллергологи-иммунологи).

Материалы и методы

Критерии включения в исследование были следующими: возраст от 18 до 55 лет; наличие диагноза БА как минимум в течение последних 12 мес. (по GINA 2006 г.); документально подтвержденная в течение последних 12 мес. обратимая обструкция (увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) через 20 мин после ингаляции 200 мкг салбутамола через спейсер на $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл) при условии отсутствия после бронходилатационного теста значений ОФВ₁ $< 80\%$ и отношения ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $< 70\%$; подписанное информированное согласие.

Критериями исключения служили: отказ пациента; низкая комплаентность больного; наличие любых состояний, способных, по мнению исследовате-

ля, повлиять на результаты, или заболеваний в стадии декомпенсации.

Согласно схеме исследования (рис. 1) каждый пациент трижды посетил клинику в течение 168 ± 6 дней наблюдения. В рамках 1-го визита пациент подписывал информированное согласие, исследователь собирал анамнез, осуществлял клинический осмотр, оценивал объем текущей противоастматической терапии, проводил тестирование с применением АСТ для определения уровня контроля БА. Во время 2-го и 3-го визитов проводился клинический осмотр пациента и оценивался показатель АСТ. Все данные, полученные врачом-исследователем, были внесены (при каждом визите – в соответствующий раздел) в индивидуальную регистрационную карту больного.

Статистический анализ данных проводился с использованием стандартного пакета программ *Statistica 6.0*. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Для оценки различия средних в попарно не связанных выборках применяли U-критерий Манна–Уитни, в связанных – критерий Вилкоксона. Для сравнения показателей в 3 несвязанных группах проводили дисперсионный анализ ANOVA Крускала–Уоллиса, в 3 связанных – анализ Фридмана. Степень взаимосвязи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 . Разницу показателей считали значимой при $p < 0,05$. Все данные сгруппировали в соответствии с поставленной целью исследования. Стратификация пациентов осуществляли по 2 когортам признаков: 1-я группа стратифицирующих критериев – специалист, наблюдавший пациента на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи (1.1 – участковый врач (21 врач), 1.2 – врач-специалист (3 врача), 1.3 – ОВП (16 врачей)); 2-я группа стратифицирующих критериев – пол, стаж, тяжесть болезни, возраст пациента, уровень контроля, объем фармакотерапии.

Настоящее исследование выполнялось сотрудниками кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Сибирского государственного медицинского университета Росздрава.

Условием для распределения пациентов в группы в зависимости от наблюдавшего врача было отсутствие более чем 1-кратного посещения специалиста по поводу БА (для групп 1.1 и 1.3) или > 1 обращения к участковому врачу или врачу ОВП (для группы 1.2). Стратификация пациентов с учетом лечения осуществлялась апостериорно в 3 группы: 1-я – пациенты, получавшие на момент включения и на протяжении всего периода исследования в качестве базисной терапии комбинированные препараты (сальметерол / флутиказона пропионат или формотерол / будесонид); 2-я – пациенты, использовавшие в процессе наблюдения монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) или получавшие (кроме монотерапии иГКС) не более 4 нед. (суммарно) в течение всего исследования комбинацию стероидов и длительно действующих

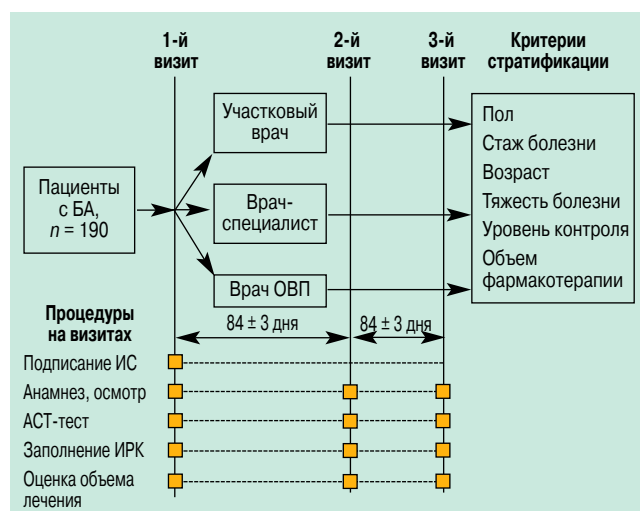


Рис. 1. Схема исследования

Примечание: врач-специалист – аллерголог-иммунолог, пульмонолог; врач ОВП – врач общей практики (семейный врач); ИС – информированное согласие; АСТ – *Asthma Control Test*; ИРК – индивидуальная регистрационная карта.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наблюдения врачом на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи

Показатель	Стратификация по признаку "наблюдение врачом"		
	участковый врач, n = 60	специалист, n = 67	врач ОВП, n = 63
Возраст, лет	35,4 ± 12,3	34,5 ± 16,8	33,6 ± 16,2
Стаж болезни, лет	6,32 ± 1,2	5,21 ± 0,9	4,75 ± 1,3
Женский пол, n (%)	31 (51,7)	40 (59,7)	37 (58,7)
Мужской пол, n (%)	29 (48,3)	27 (40,3)	26 (41,3)
Уровень контроля, баллов по АСТ	20,7 ± 2,5	23,1 ± 1,9	22,8 ± 2,2
ОФВ ₁ , %	81,6 ± 15,7	87,8 ± 17,9	88,2 ± 20,1
Эквивалентная доза по беклометазона пропионату в сутки, мкг	342,4 ± 146,6	421,2 ± 140,9	380,3 ± 151,1

β_2 -агонистов (ДДБА), 3-я – пациенты, применявшие короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) по собственному убеждению (из-за стероидофобии) или получавшие (кроме КДБА) монотерапию иГКС не более 4 нед. (суммарно) в течение всего исследования (рис. 1). Средняя суточная доза иГКС представлена в перерасчете (эквивалентная доза) по беклометазона дипропионату.

Контроль в рамках данного исследования считался достигнутым при 25 баллах по АСТ, частичным – при 20–24 баллах, отсутствовал при < 20 баллов (градация уровня контроля по баллам соответствует критериям уровня контроля БА по АСТ). Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести заболевания не входило в задачи данного исследования, однако соотношение легких персистирующих, среднетяжелых и тяжелых форм БА было сопоставимым в каждой группе. Пациенты с легкой интермиттирующей БА в исследование не включались.

Всего в исследовании участвовали 190 пациентов с БА (под наблюдением участкового врача находились 60 человек, специалиста – 67, врача ОВП – 63). Распределение пациентов в зависимости от возраста, пола, стажа болезни, уровня контроля и функции легких при включении в исследование представлено в табл. 1. Пациенты на момент 1-го визита были сопоставимы (табл. 1) по всем параметрам, характеризующим тяжесть и течение БА: средний возраст – от 33,6 ± 16,2 до 35,4 ± 12,3 года, продолжительность БА на момент начала исследования – от 4 до 6 лет. При этом вне зависимости от группы стратификации (по наблюдению врачом на амбулаторном этапе) контроль над БА определялся как частичный, значимых статистических отличий показателей, приве-

денных в табл. 1, при включении в исследование установлено не было.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов в зависимости от объема фармакотерапии и наблюдения врачом на амбулаторном этапе показало, что наиболее часто, вне зависимости от группы, пациенты применяли монотерапию иГКС. Доля пациентов, использовавших симптоматическое лечение, не превышала 4,5 % от всей исследуемой популяции больных. Частота назначения врачом комбинированной терапии варьировалась от 30 до 40 % и была максимальной в группе наблюдения врачом-специалистом (табл. 2). Полученные данные можно объяснить как с позиции стоимости терапии БА, так и тем, что максимальным объемом знаний об эффективности и безопасности комбинированных средств обладают пульмонологи и аллергологи-иммунологи.

При анализе уровня контроля БА в зависимости от режима фармакотерапии и специальности врача, ведущего наблюдение, установлено, что в случае использования пациентом комбинированных препаратов результат АСТ был сопоставимым во всех группах наблюдения (табл. 3). В случае применения монотерапии иГКС установлены значимые отличия баллов АСТ в группе пациентов, наблюдаемых участковым врачом (достоверно ниже; $p < 0,05$) в сравнении с больными, которых вели специалисты и врачи ОВП.

Динамика результатов АСТ в течение 6 мес. наблюдения в рамках данного исследования показала, что при использовании комбинированной терапии

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от наблюдения врачом на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи и объема фармакотерапии

Стратификация по объему фармакотерапии	Стратификация по признаку "наблюдение врачом"		
	участковый врач, n = 60	специалист, n = 67	врач ОВП, n = 63
Комбинированная терапия, n (%)	17 (28,3)	27 (40,3)*	19 (30,2)
Монотерапия иГКС, n (%)	38 (63,3)**	39 (58,2)**	40 (63,5)**
Симптоматическая терапия, n (%)	5 (8,4)*	1 (1,5)	4 (6,3)

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с другими группами по признаку "наблюдение врачом" в рамках 1 группы по объему фармакотерапии; ** – $p < 0,05$ по сравнению с другими группами по объему фармакотерапии в рамках 1 признака "наблюдение врачом".

Таблица 3

Средний балл АСТ у пациентов в зависимости от наблюдения врачом на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи и объема фармакотерапии (во время 1-го визита)

Стратификация по объему фармакотерапии	Стратификация по признаку "наблюдение врачом"		
	участковый врач, n = 60	специалист, n = 67	врач ОВП, n = 63
Комбинированная терапия, баллов АСТ	24,2 ± 0,7**	24,8 ± 0,2	24,7 ± 0,2
Монотерапия иГКС, баллов АСТ	19,1 ± 1,8*	23,5 ± 1,5	22,6 ± 2,1
Симптоматическая терапия, баллов АСТ	18,9 ± 1,9	21,0*	21,1 ± 2,3***

Примечание: # – 1 пациент; * – $p < 0,05$ по сравнению с группой по признаку "участковый врач" в рамках 1 группы по объему фармакотерапии; ** – $p < 0,05$ по сравнению с другими группами по объему фармакотерапии в рамках 1 признака "участковый врач"; *** – $p < 0,05$ по сравнению с группой по объему фармакотерапии (симптоматическая терапия в рамках 1 признака "врач ОВП").

уровень контроля над БА оставался высоким на всех визитах, вне зависимости от специальности врача, ведущего наблюдение. В случае применения сочетания иГКС / ДДБА, согласно средним значениям балла по АСТ, БА у пациентов была контролируемой или частично контролируемой.

Анализ динамики балла АСТ при монотерапии иГКС и симптоматическом лечении показал, что на протяжении всех 168 ± 6 дней исследования данный параметр был сопоставимым в рамках 1 фармакотерапевтической группы вне зависимости от визита (рис. 2). При этом только в группе наблюдения специалистом показатели, отражающие уровень контроля БА, в случае применения комбинированной и монотерапии иГКС были сопоставимыми. Обращает на себя внимание факт отсутствия различий результатов АСТ при использовании только иГКС и симптоматической терапии в группе пациентов, наблюдавшихся участковым врачом и врачом ОВП.

Таким образом, в ходе настоящего исследования получены сведения об эффективности комбинированной терапии БА по сравнению с другими подходами к лечению данного заболевания, что сопоставимо с результатами целого ряда работ [6–10]. Значительно больший интерес представляют данные, свидетельствующие о различном уровне контроля у пациентов в зависимости от специальности врача, ведущего наблюдение, в рамках применения одного и того же режима терапии. Наиболее четко

указанная тенденция прослеживается на фоне назначения монотерапии иГКС (табл. 3). Средний балл по АСТ у пациентов участкового терапевта достоверно ниже такового у врача-специалиста и врача ОВП.

Для выяснения причин различий в достижении контроля болезни при использовании одинаковых фармакотерапевтических режимов врачами, принимавшими участие в исследовании, проведен анализ выполнения указанными специалистами рекомендаций GINA (2006) по диагностике и мониторингованию симптомов БА (табл. 4).

Наиболее полно стандарт ведения пациентов с БА по GINA (2006) соблюдали врачи-специалисты: регулярно проводилась спирометрия и пикфлоуметрия, оценивалась бронхиальная гиперреактивность, велись дневники самонаблюдения, использовались стандартизированные вопросники для своевременной оценки уровня контроля заболевания. Выполнение регламента ведения больных специалистами, по всей видимости, сопряжено с наибольшим количеством пациентов с полным и частичным контролем БА, наблюдавшихся у аллерголога-иммунолога или пульмонолога (табл. 3). Обращает на себя внимание недостаточное использование спирометрии при наблюдении участковым врачом и врачом ОВП. Также врачами участковой службы редко применяются пикфлоуметрия и дневники самоконтроля. В практике врача ОВП исследование функции внешнего дыхания и ведение дневника самоконтроля симптомов

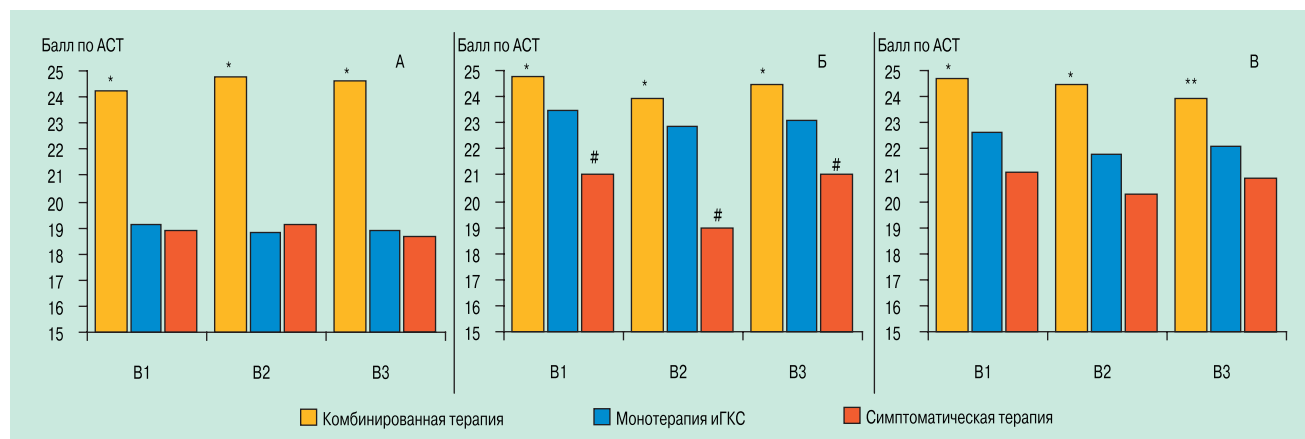


Рис. 2. Динамика балла АСТ у пациентов в зависимости от наблюдения врачом на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи и объема фармакотерапии

Примечание: А – участковый врач; Б – врач-специалист; В – врач ОВП; # – 1 пациент; * – $p < 0,05$ по сравнению с другими группами по объему фармакотерапии в рамках 1 признака (специальность врача, осуществлявшего наблюдение); ** – $p < 0,05$ по сравнению с группой по объему фармакотерапии (симптоматическая терапия в рамках 1 признака "врач ОВП").

Выполнение врачами рекомендаций GINA (2006) по диагностике и мониторингованию симптомов БА

Мероприятия по диагностике и мониторингованию симптомов болезни, n (%) [*]	Стратификация по признаку "наблюдение врачом"		
	участковый врач, n = 60	специалист, n = 67	врач ОВП, n = 63
Спирометрия	21 (35,0)	67 (100,0)**	26 (41,3)
Бронхиальная гиперреактивность	7 (11,7)	52 (77,6)**	3 (4,8)
Пикфлоуметрия	13 (21,7)	56 (83,6)**	27 (42,9)***
Ведение дневника самоконтроля	10 (16,7)	59 (88,1)**	21 (33,3)***
Использование вопросников оценки контроля	16 (26,7)	49 (73,1)**	26 (41,3)***
Консультации специалистов	23 (38,3)	Не применимо	25 (39,7)

Примечание: * – число пациентов, которым в течении последних 12 мес. до включения в исследование указанное мероприятие было проведено как минимум 1 раз (n), доля пациентов (%), имевших указанные диагностические мероприятия или мероприятия мониторинга болезни рассчитывалась по отношению к количеству больных по признаку "наблюдение врачом"; ** – $p < 0,05$ по сравнению с другими группами по признаку "наблюдение врачом"; *** – $p < 0,05$ по сравнению с группой по признаку "участковый врач".

использовались чаще в сравнении с участковыми врачами. Можно предположить взаимосвязь данного факта с достоверно большим баллом АСТ у пациентов врача ОВП в сравнении с больными, наблюдавшимися участковыми терапевтами (табл. 4; рис. 2). В целом выявлена прямая зависимость ($r = 0,23$; $p < 0,05$) между соблюдением врачами различных специальностей рекомендаций по диагностике и мониторингованию симптомов БА (GINA 2006 г.) и удельным весом пациентов с контролируемым течением заболевания.

Относительно низкая приверженность врачей первичного звена здравоохранения вышеуказанным рекомендациям – следствие не только субъективных (недостаточный уровень знаний, низкая мотивация врача, невыполнение профилактической работы, отсутствие широкого внедрения в реальную клиническую практику современных инструментов оценки уровня контроля болезни), но и объективных причин, что особенно актуально для сельского здравоохранения в сложных климато-географических условиях Западной Сибири. К объективным причинам следует отнести низкую доступность диагностических методов (оценки бронхиальной гиперреактивности, в отдельных случаях – спирографии, консультаций специалистов), а также ограниченное время на прием 1 пациента и высокую нагрузку на участкового врача. В этих условиях возрастает значимость простых, не требующих сложного оборудования и специальных знаний инструментов оценки контроля болезни. В частности, тест АСТ продемонстрировал в рамках настоящего исследования высокую степень достоверности наряду с простотой использования.

Заключение

1. Фармакотерапия БА на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи как врачами участковой службы, так и врачами-специалистами в большинстве случаев проводится с использованием фармакотерапевтических режимов, регламентированных GINA (2006). Назначение комбинированной терапии пациентам в реальной

клинической практике ассоциировано с наилучшим контролем заболевания в сравнении с монотерапией ИГКС и симптоматическим лечением.

2. Различия в уровне контроля БА у пациентов, наблюдавшихся различными специалистами, на фоне использования идентичного режима базисной терапии обусловлены полнотой соблюдения врачами рекомендаций по диагностике и мониторингованию симптомов БА (GINA 2006 г.).
3. Назначение комбинированной терапии позволяет нивелировать дефекты ведения пациентов на амбулаторном этапе, что еще раз свидетельствует о ее высокой эффективности.
4. Мерами, необходимыми для улучшения качества ведения больных БА в реальной клинической практике, для врачей первичного звена здравоохранения являются более широкое использование современных инструментов оценки уровня контроля заболевания (АСТ-тест), для организаторов здравоохранения – оснащение лечебных учреждений необходимым диагностическим оборудованием (спирографы, пикфлоуметры), организация выездных форм работы специалистов пульмонологов и аллергологов-иммунологов для жителей сельской местности.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке "ГлаксоСмитКляйн", мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

Литература

1. Ленская Л.Г. Фармакоэкономика бронхиальной астмы. В кн.: Ленская Л.Г., Огородова Л.М. Общественное здоровье и организация медицинской помощи на рубеже веков. Томск; 2000. 77–83.
2. Asthma insights and reality in Eastern Europe – AIRCEE. www.asthmaineurope.co.uk
3. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. www.ginasthma.com
4. Nathan R.A., Sorkness C., Kosinski M. et al. Development of the Asthma Control Test™: A survey for assessing asthma control. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 113: 59–65.
5. Schatz M., Mosen D.M., Kosinski M. et al. Validity of the Asthma Control Test completed at home. Am. J. Manag. Care. 2007; 13 (12): 661–667.

6. Белевский А.С., Княжеская Н.П., Новиков Ю.К. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы с помощью АСТ-теста. *Атмосфера* 2007; 1: 43–47.
7. Демко И.В., Гордеева Н.В., Петрова М.М., Артюхов И.П. Бронхиальная астма в г. Красноярске: использование различных методов для оценки уровня контроля. *Пульмонология* 2007; 2: 18–21.
8. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. Новые подходы к ведению пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (результаты открытого многоцентрового рандомизированного исследования "BRILLIANT" – часть I). *Аллергология* 2002; 1: 3–11.
9. Смоленов И.В., Огородова Л.М., Кобякова О.С. и др. Эффективность препарата комбинированной терапии – Серетида мультидиска у больных среднетяжелой бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2002; 3: 70–74.
10. Цой А.Н., Архипов В.В., Гавришина Е.В. Эффективность Симбикорта в реальной клинической практике: результаты российского национального исследования. *Пульмонология* 2006; 2: 60–66.

Информация об авторах

Огородова Людмила Михайловна – д. м. н., проф., член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, проректор по последипломному образованию и научно-исследовательской работе СибГМУ Росздрава; тел.: (3822) 53-23-04; e-mail: lm-ogorodova@mail.ru.

Кобякова Ольга Сергеевна – д. м. н., проф., зав. кафедрой общей врачебной практики СибГМУ Росздрава; тел.: (3822) 51-60-68; e-mail: olga_kobyakova@rambler.ru

Абашина Лариса Владимировна – главный врач ЗАО «Центр семейной медицины»; тел.: (2822) 41-45-67; e-mail: alv@cfm.tomsk.ru

Поступила 28.05.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.248-08

Респираторная инфекция и роль сывороточных биомаркеров при обострении atopической бронхиальной астмы

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

2 – ООО "Независимая лаборатория "ИНВИТРО": 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, к. 3;

3 – лаборатория пульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20 / 1;

4 – Российский государственный медицинский университет им. Н.А.Пирогова: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

G.E.Khaptkhaeva, A.G.Chuchalin, A.A.Pustovalov, K.A.Zykov, N.A.Kolganova

Respiratory infection and a role of serum biomarkers in exacerbation of atopic asthma

Summary

Various triggers can result in exacerbation of asthma. The purpose of the present research was to study role serum biomarkers against in patients with frequent exacerbations of atopic asthma caused by respiratory infection. Thirty-one patients were investigated, of them 4 men and 27 women (mean age, 50.4 ± 13.5 years). In patients with exacerbation of atopic asthma caused by respiratory infection, wide-spectrum microbiological testing found that the cause of exacerbation was viruses (29.0 %), bacteria (45.2 %) and associations of microorganisms (25.8 %). In patients with bacterial infection, CRP level was significantly increased while in patients with viral infection, the level of INF- γ was significantly lowered. This fact implicates an etiologic value of these biomarkers in asthma exacerbations. Comparative analysis of serum levels of the cytokines in patients with viral vs bacterial exacerbations of the disease did not show any statistically significant difference.

Key words: bronchial asthma, infection, bacteria, viruses, CRP, interferon- γ , cytokines.

Резюме

К обострению бронхиальной астмы (БА) могут привести различные триггеры, в т. ч. респираторная инфекция. Целью настоящего исследования явилось изучение значимости сывороточных биомаркеров у пациентов с частыми обострениями atopической БА на фоне респираторной инфекции. Был обследован 31 человек – 4 мужчины и 27 женщин (средний возраст – $50,4 \pm 13,5$ лет). У больных с обострением atopической БА на фоне респираторной инфекции в результате комплексной микробиологической оценки было выявлено, что причиной обострения являлись вирусная (29,0 %), бактериальная (45,2 %) инфекция и ассоциации микроорганизмов (25,8 %). Уровень С-реактивного белка достоверно повышался у больных с бактериальной инфекцией, в то время как уровень интерферона- γ был достоверно снижен у пациентов с вирусной инфекцией, что свидетельствовало о диагностической значимости в этиологии обострения болезни. При сравнении сывороточных уровней данных цитокинов в исследуемых группах больных статистически значимой разницы не обнаружено.

Ключевые слова: бронхиальная астма, инфекция, бактерии, вирусы, С-реактивный белок, интерферон- γ , цитокины.

Бронхиальная астма (БА) относится к наиболее распространенным во всем мире хроническим заболеваниям, представляющим значительную социальную проблему как для детей, так и для взрослых [1]. БА характеризуется гиперреактивностью дыхательных путей и воспалением, в котором различные клетки (эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги и Т-лимфоциты), цитокины и медиаторы воспаления играют важную роль. У большинства пациентов БА контролируется медикаментозной терапией и редко требует госпитализации в стационар. Однако у $\sim 1/2$ всех пациентов с БА возникают эпизоды ухудшения в течении заболевания – обострения [2]. Резервы терапии обострений БА имеют свои ограничения. Ингаляционные глюкокортикостероиды – основа терапии БА, но они эффективны не во всех аспектах болезни. У взрослых пациентов даже оптимальная терапия снижает частоту обострений на ~ 40 % [3].

К обострению БА могут привести различные триггеры [1]. Почти 80 % обострений БА может быть вызвано вирусами [4]. Широко известно участие риносинтициального вируса (РСВ) в патогенезе БА [5].

Роль бактериальной инфекции в инициировании или поддержке астматического воспаления изучена недостаточно [6]. Однако в последние годы появились данные, доказывающие связь инфицирования некоторыми бактериями, например *Chlamydophila pneumoniae*, с началом БА у взрослых [7], тяжестью заболевания [8] и частотой обострений [9]. В целом данные о микробном спектре возбудителей у больных с обострением БА на фоне респираторной инфекции очень скудны и противоречивы, поэтому изучение состояния микробиоценоза дыхательных путей представляет определенный интерес в отношении его влияния на течение БА.

Недавние исследования продемонстрировали, что пациенты с БА более подвержены клиническому и воспалительному неблагоприятному воздействию респираторных вирусов вследствие преобладания Т-хелперных клеток 2-го типа или уменьшения активности Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1) и интерлейкина-10 (IL-10) [10]. Предполагается, что в ответ на инфекцию появляются значительные дефекты в реакциях цитокинов врожденной иммунной систе-

мы у пациентов, страдающих БА, по сравнению со здоровыми людьми [11]. Кроме локального воспаления при БА имеет место и системное воспаление, о чем свидетельствует повышение уровня плазменного фибриногена и сывороточного амилоида А [12]. Наличие системного воспаления может быть особенно важно для подтверждения факта обострения болезни, идентификации его этиологического происхождения. Так, исследование биомаркеров системного воспаления и их взаимосвязей может уточнить характер инфекционного обострения БА.

Целью настоящего исследования явилось изучение значимости сывороточных биомаркеров на фоне респираторной инфекции у пациентов с частыми обострениями атопической БА.

Материалы и методы

Исследование было открытым поперечным и выполнялось на базе НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва). Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 17 до 70 лет; установленный диагноз БА средней степени тяжести; базисная терапия в соответствии с рекомендациями GINA (2006) [1]; наличие в анамнезе частых, не менее 3 раз в год, острых вирусных респираторных инфекций (ОРВИ); длительность ОРВИ ≤ 5 сут. на момент поступления в стационар. Критериями исключения являлись иммунотерапия в анамнезе за последние 6 мес., любые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, алкогольная / наркотическая зависимость, беременность и лактация.

У всех пациентов оценивались демографические, анамнестические и клинические данные; результаты пикфлоуметрии, спирографии, рентгенографии легких. Образцы сыворотки крови и мокроты собирались у пациентов в 1–2-й день госпитализации. Бактериологическое исследование мокроты проводилось по стандартным методикам [13]. Мокрота исследовалась на наличие РСВ, риновирусов, аденовирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В крови посредством твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определялся уровень антител иммуноглобулинов М и G (IgM и IgG) к *Mycoplasma pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Herpes simplex*.

Уровень общего IgE в сыворотке крови определялся методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием панели и электродиагностического хемолюминесцентного аппарата CLA (Medland Systems, Нидерланды). Определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови проводилось методом нефелометрии на анализаторе белков крови "Беринг Нефелометр" модели BN Pro Spec производства (Dade-Behring Marburg, Германия) с использованием реагентов Dade-Behring (Германия). Уровень интерлейкинов 5, 6, 8, 10, 1 β (IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β) и интерферона- γ (INF- γ) в сыворотке крови оценивался методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Biosoruce (Бельгия) на микропланшетном ридере Tecan Sunrise (Австрия).

Вся статистическая обработка результатов проведена при помощи программы *Statistica 6.0*. Все данные представлены как $Mean \pm SD$ или M (25–75-й процентиля). Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Обследован 31 человек — 4 мужчины и 27 женщин (средний возраст — $50,4 \pm 13,5$ года). Среди сопутствующей патологии преобладали ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в 45,2 % случаев — и артериальная гипертензия (АГ) — в 48,4 %. Сенсibilизация к бытовым аллергенам отмечалась у всех больных, к пылевым — у 5 (16,1 %) больных, сенсibilизация к эпидермальным и к комбинации эпидермальных и пылевых аллергенов встречалась одинаково часто у 13 больных (41,9 %).

В ходе исследования все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от выделенного возбудителя. Критериями отбора пациентов в группы были наличие хотя бы одного положительного результата по данным бактериологического посева мокроты, ПЦР-диагностики мокроты / сыворотки крови и серологических методов. В 1-ю группу ($n = 8$) вошли пациенты, у которых были обнаружены вирусно-бактериальные ассоциации микроорганизмов. Во 2-ю ($n = 14$) и 3-ю ($n = 9$) группы были включены пациенты с бактериальной и вирусной инфекцией соответственно.

Характеристика больных представлена в табл. 1. Пациенты 3-й группы с вирусной инфекцией были старше ($58,11 \pm 9,12$ года vs $48,00 \pm 18,31$ года; $p = 0,019$), с более длительным анамнезом БА ($14,22 \pm 3,93$ года vs $10,38 \pm 2,62$ года; $p = 0,033$) и низкими результатами теста АСТ по сравнению с 1-й и 2-й группой ($6,67 \pm 1,58$ балла vs $9,00 \pm 1,85$ балла при $p = 0,013$ и $8,36 \pm 1,74$ балла при $p = 0,028$ соответственно). Индекс массы тела у пациентов 2-й группы был больше, чем в 1-й группе ($24,65 \pm 1,71$ кг/м² vs $22,70 \pm 1,90$ кг/м²; $p = 0,022$).

Явления ринита и трахеита чаще встречались у пациентов с вирусной, чем бактериальной инфекцией ($p = 0,004$ и $p = 0,010$ соответственно). Фарингит был у большинства больных, но статистически значимой разницы между группами не обнаружено. Температура тела достоверно повышалась у пациентов с вирусной инфекцией, по сравнению с больными с бактериальной инфекцией ($37,03 \pm 0,34$ °C vs $36,70 \pm 0,33$ °C; $p = 0,036$). Мокрота у большинства больных (77,4 %) была слизисто-гнойной. При сравнении клеточного состава индуцированной мокроты отмечалось повышение количества эозинофилов при вирусной инфекции по сравнению с бактериальной нагрузкой респираторных слизистых ($19,89 \pm 7,57$ % vs $14,43 \pm 7,43$ %; $p = 0,034$). Показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) у пациентов с вирусной инфекцией были ниже, чем у больных с бактериальной и микст-инфекцией ($p = 0,044$ и $p = 0,030$ соответственно). Индексы пиковой скорости выдоха (ПСВ) были достоверно ниже у больных с вирусной и вирусно-бактериальной

Таблица 1
Характеристика пациентов

Показатель				p		
	1-я группа, n = 8	2-я группа, n = 14	3-я группа, n = 9	1–2-я группы	1–3-я группы	2–3-я группы
Возраст, лет	48,00 ± 18,31	51,57 ± 8,90	58,11 ± 9,12	0,058	0,019*	0,103
ИМТ, кг/м ²	22,70 ± 1,90	24,65 ± 1,71	23,36 ± 2,11	0,022*	0,513	0,121
Длительность БА, лет	10,38 ± 2,62	11,79 ± 3,02	14,22 ± 3,93	0,283	0,033*	0,108
Частота обострений в год	5,25 ± 0,71	5,57 ± 1,02	5,56 ± 0,88	0,440	0,447	0,970
ИК, пачек/лет	14,43 ± 6,37	12,57 ± 10,54	15,89 ± 11,62	0,675	0,770	0,487
АСТ-тест, баллы	9,00 ± 1,85	8,36 ± 1,74	6,67 ± 1,58	0,424	0,013	0,028*
Ринит, n (%)	5 (62,5)	3 (21,4)	8 (88,9)	0,054*	0,200	0,004*
Фарингит, n (%)	4 (50,0)	9 (64,2)	7 (77,7)	0,512	0,232	0,493
Трахеит, n (%)	2 (25,0)	2 (14,2)	6 (66,6)	0,531	0,086	0,010*
ЧДД, мин ⁻¹	20,13 ± 0,64	20,00 ± 0,68	19,78 ± 0,83	0,670	0,324	0,453
SpO ₂ , %	93,63 ± 1,41	93,29 ± 1,49	92,22 ± 1,79	0,723	0,399	0,143
ЧСС, мин ⁻¹	84,13 ± 2,85	83,50 ± 3,63	83,56 ± 3,28	0,604	0,661	0,949
Систолическое АД, мм рт. ст.	138,75 ± 14,58	142,14 ± 8,71	145,00 ± 10,31	0,858	0,387	0,237
Диастолическое АД, мм рт. ст.	81,88 ± 5,94	82,14 ± 5,79	82,78 ± 4,41	0,914	0,636	0,655
t, °C	36,93 ± 0,49	36,70 ± 0,33	37,03 ± 0,34	0,228	0,639	0,050*
Слизисто-гнойная мокрота, n (%)	8 (100)	10 (71,4)	6 (66,7)	0,095	0,072	0,809
Гнойная мокрота, n (%)	0	4 (28,6)	3 (33,3)	0,096	0,072	0,809
Эозинофилы мокроты, %	16,38 ± 8,70	14,43 ± 7,43	19,89 ± 7,57	0,705	0,412	0,034*
Нейтрофилы мокроты, %	23,75 ± 9,85	29,21 ± 13,90	28,67 ± 10,50	0,320	0,330	0,776
ОФВ ₁ , л/мин	1,90 (1,67–2,25)	1,68 (1,66–2,05)	1,39 (1,34–1,79)	0,306	0,030*	0,044*
ПСВ, мл/мин	232,50 (230,00–241,25)	277,50 (262,50–290,00)	235,00 (220,00–240,00)	0,002*	0,597	0,001*
Суточная вариация ПСВ, мл/мин	24,00 (24,00–25,00)	24,00 (22,50–24,00)	25,00 (24,00–25,00)	0,116	0,885	0,131
NO _{ex} , ppb	38,30 (34,25–38,45)	33,50 (18,48–41,40)	34,30 (13,90–38,20)	0,473	0,209	0,449
Общий IgE, ед/мл	274 (226–347)	241 (192–251)	241 (116–292)	0,124	0,290	0,801

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ИК – индекс курения, ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – сатурация кислорода, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с, ПСВ – пиковая скорость выдоха, NO_{ex} – оксид азота выдыхаемого воздуха, IgE – общий иммуноглобулин Е.

инфекцией, чем при бактериальной инфекции ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно).

При микробиологическом исследовании мокроты идентифицированы в достоверных концентрациях штаммы *Streptococcus pneumoniae* (у 10 человек – 32,2 %), *Haemophilus influenzae* (у 4 больных – 12,9 %), *Klebsiella pneumoniae* (у 1 пациента – 3,2 %). Методом ПЦР в мокроте обнаружены *S. pneumoniae* (в 17 случаях – 54,8 %), *H. influenzae* (у 8 пациентов – 25,8 %), *K. pneumoniae* (у 4 человек – 12,9 %). Кроме того, с помощью ПЦР в мокроте верифицированы такие вирусы, как аденовирус (у 2 больных – 6,4 %), РСВ (у 5 человек – 16,1 %), риновирусы (у 10 больных – 32,2 %). В сыворотке крови с помощью ПЦР также определены вирусы *Herpes I* (в 2 случаях – 6,5 %), *Herpes II* (у 1 пациента – 3,2 %) (рис. 1а).

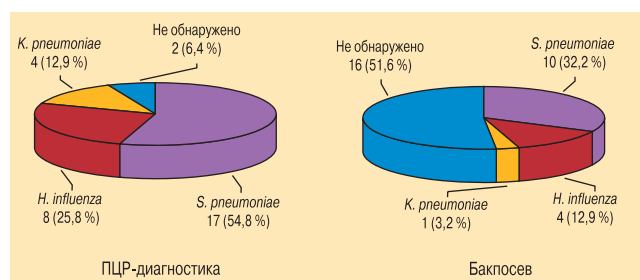


Рис. 1а. Частота обнаружения бактерий у больных с обострением БА, по данным ПЦР и посева мокроты, n (%); $p < 0,05$

ПЦР-исследование образцов мокроты и крови у пациентов с БА показало, что в возникновении обострения заболевания принимают участие как монокультуры (38,7 %), так и ассоциации различных микроорганизмов (61,3 %). При изучении видового состава ассоциаций микроорганизмов вирусно-бактериальные и бактериальные комбинации встречались одинаково часто (у 8 человек – 25,8 %), реже определялись вирусные ассоциации (у 3 больных – 9,7 %) (рис. 1б).

При серологическом исследовании в крови выявлены антитела IgG у большинства больных к вирусу

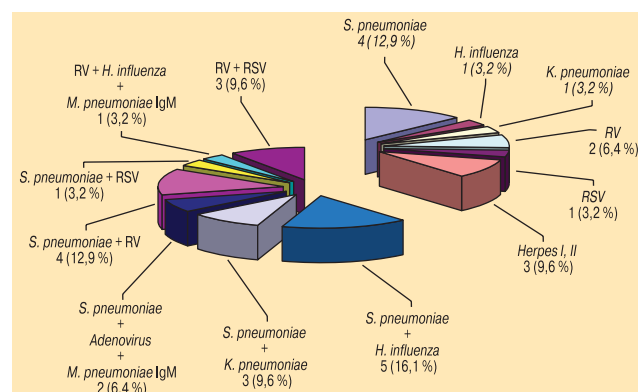


Рис. 1б. Частота обнаружения монокультур и ассоциаций возбудителей у больных с обострением БА с помощью ПЦР- и ИФА-диагностики, n (%)

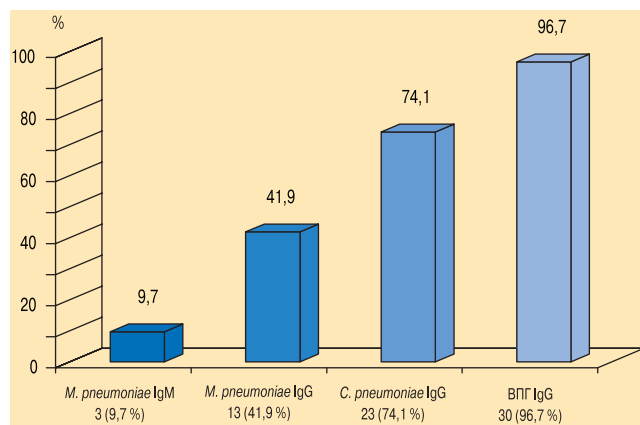


Рис. 2а. Частота обнаружения антител к внутриклеточным возбудителям у больных с обострением БА, по данным серологии

простого герпеса – ВПГ (у 30 пациентов – 96,7 %) и *C. pneumoniae* (у 23 больных – 74,1 %). Антитела IgM и IgG к *Mycoplasma pneumoniae* были обнаружены у 3 (9,7 %) и 13 (41,9 %) человек соответственно (рис. 2).

Таким образом, у больных с обострением атопической БА на фоне респираторной инфекции, по результатам комплексной микробиологической оценки, причиной обострения являлась вирусная (29,0 %), бактериальная (45,2 %) инфекция и ассоциация микроорганизмов (25,8 %).

Как видно из табл. 2, уровень СРБ у больных 2-й группы с бактериальной флорой был достоверно выше, чем при вирусной инфекции (1,37 (0,85–2,54) мг/л vs 0,28 (0,18–1,01) мг/л; $p = 0,044$). Продукция INF- γ была снижена у пациентов с вирусной инфекцией по сравнению с группой пациентов с бактериальной инфекцией (32,25 (20,98–109,09) пг/мл vs 19,10 (18,60–36,80) пг/мл; $p = 0,043$).

Частота определения цитокинов IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β в зависимости от этиологического фактора различалась между группами, но статистически недостоверно. Сравнение сывороточных уровней данных цитокинов в исследуемых группах больных не выявило статистически значимой разницы.

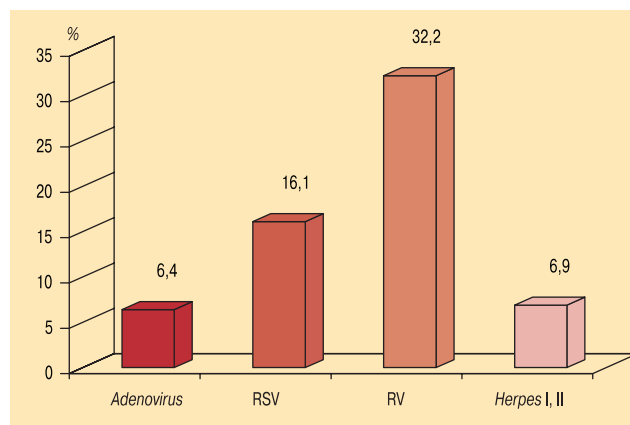


Рис. 2б. Частота обнаружения вирусов у больных с обострением БА, по данным ПЦР

Обсуждение

Проведенные исследования указывают, что респираторная вирусная инфекция преобладает в большинстве случаев острого обострения БА во всех возрастных группах [14, 15]. Так, P.A. Wark et al. обнаружили вирусы в мокроте пациентов с обострением БА на фоне респираторной инфекции [16] в 76 % случаях, в другом исследовании респираторные вирусы определялись в 78 % [17]. Авторы предполагают, что вирусная инфекция явилась главным фактором обострения БА и определяла тяжесть ее обострения. Широко известна роль РСВ, как потенциального агента в развитии БА [5]. Данные эпидемиологических экспериментов, проводившихся на людях и животных, позволяют предположить влияние на развитие и течение БА аденовирусов [4–8, 18]. У взрослых и детей наиболее часто определяемым возбудителем, вызывающим обострение БА, стала риновирусная инфекция [14, 15, 19]. В данном исследовании в мокроте пациентов с обострением атопической БА риновирус (в 10 случаях – 32,2 %) обнаруживался чаще, чем аденовирус (у 2 больных – 6,4 %) и РСВ (у 5 пациентов – 16,1 %). Кроме того, в сыворотке крови

Таблица 2
Лабораторные показатели у больных БА в зависимости от этиологического фактора

Показатель	M $\pm$ SD			p, по критерию χ^2		
	1-я группа, n = 8	2-я группа, n = 14	3-я группа, n = 9	1–2-я группы	1–3-я группы	2–3-я группы
IL-5, n (%)	2 (25,00)	7 (50,00)	5 (55,55)	0,251	0,201	0,795
IL-6, n (%)	0	2 (14,29)	3 (33,33)	0,262	0,072	0,280
IL-8, n (%)	3 (37,50)	4 (28,57)	2 (22,22)	0,665	0,490	0,735
IL-10, n (%)	0	1 (7,14)	3 (33,33)	0,439	0,072	0,106
IgM к <i>M. pneumoniae</i> , n (%)	3 (37,50)	2 (14,29)	–	0,211	0,043*	0,235
IgG к <i>M. pneumoniae</i> , n (%)	7 (87,50)	10 (71,43)	4 (44,44)	0,387	0,064	0,196
p, по критерию Манна–Уитни						
IgG к <i>C. pneumoniae</i>	1,28 (1,05–1,52)	1,44 (0,91–2,14)	1,39 (1,05–1,95)	0,413	0,923	0,528
IgG к ВПГ	1,37 (1,32–1,38)	1,24 (0,89–1,28)	1,46 (1,42–1,60)	0,026*	0,024*	0,003*
IL-1 β , пг/мл	30,40 (23,68–35,18)	25,75 (18,63–40,48)	27,50 (20,90–45,60)	0,562	0,885	0,488
СРБ	1,60 (0,64–3,13)	1,37 (0,85–2,54)	0,28 (0,18–1,01)	0,918	0,177	0,044*
INF- γ	23,10 (19,78–31,03)	32,25 (20,98–109,09)	19,10 (18,60–36,80)	0,194	0,700	0,043*

Примечание: * – достоверное различие ($p < 0,05$) между значениями показателей в сравниваемых группах. При сравнении значений таких показателей, как IgE, IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-5, IL-10, среди групп пациентов достоверного различия не выявлено. Для показателей СРБ и INF- γ значение медиан в 3-й группе достоверно меньше, чем во 2-й. В 3-й группе медиана INF- γ равна 19,10 пг/мл, а во 2-й – 32,25 пг/мл.

с помощью ПЦР также определены вирусы *Herpes I* (у 2 человек — 6,5 %), *Herpes II* (у 1 пациента — 3,2 %).

Для обнаружения респираторных инфекций нами использована ПЦР-диагностика, которая более информативна, чем стандартные вирусологические методы. Например, при серологическом исследовании культур из носоглоточных аспиратов вирус был выявлен в 29 % случаях [20], в то время как с помощью ПЦР в нижних дыхательных путях все респираторные вирусы обнаруживались в 76 % [16].

Преимущества ПЦР-диагностики подтвердились и в бактериологическом исследовании. При бактериологическом посеве мокроты пациентов идентифицировано в достоверных концентрациях штаммы *S. pneumoniae* (32,2 %), *H. influenzae* (12,9 %), *K. pneumoniae* (3,2 %). Метод ПЦР повысил результативность обнаружения *S. pneumoniae* до 54,8 %, *H. influenzae* — до 25,8 %, *K. pneumoniae* — до 12,9 %. С помощью серологических методов хроническая инфекция обнаружена у большинства больных: ВПГ — у 30 (96,7 %), *C. pneumoniae* — у 23 (74,1 %), *M. pneumoniae* — у 13 (41,9 %). Острая микоплазменная инфекция была у 3 (9,7 %) пациентов.

Роль хронической инфекции остается до сих пор неясной. Эпидемиологические данные указывают на персистирование *C. pneumoniae* и вовлечение ее в патогенез БА [4–8, 18].

Вопрос о влиянии бактериальной инфекции на патогенез БА обсуждался долгое время. В начале XX в. была выдвинута теория бактериальной аллергии, разрабатывались методы десенсибилизации с помощью бактериальных экстрактов [21, 22]. По данным ранних исследований, не обнаружено различий в бактериальном спектре верхних дыхательных путей во время обострения и стабильного течения БА, следовательно, участие бактерий в индукции обострения заболевания было сомнительным [23, 24]. Дальнейшее развитие понятия бактериальной аллергии нашло отражение в рандомизированных контролируемых исследованиях в 70–80-х гг., согласно которым антибактериальная терапия не влияла на обострение БА, что исключало бактерии из ряда причин обострения заболевания [25, 26].

Однако в последнее время появилось много данных, доказывающих участие бактериальной инфекции в развитии и течении БА [27]. Так, в 1 исследовании было показано, что у многих пациентов с БА обнаруживалась бактериальная инфекция в легких, и лечение антибиотиками улучшало их состояние. У 31 больного БА (56 %) из 55 имелись признаки микоплазменной и хламидийной инфекции, другие культуры не были выявлены. После 6 нед. лечения кларитромицином у этих пациентов было зарегистрировано клинически значимое улучшение функции легких [27].

Таким образом, актуальным является вопрос, каким образом респираторная инфекция способна индуцировать обострение БА. Одним из возможных механизмов участия бактерий в патогенезе БА может быть продукция ими эндотоксинов [28]. В исследовании, выполненном при поддержке Национально-

го института гигиены окружающей среды США (NIEHS) впервые была изучена роль эндотоксинов домашней пыли. Было проанализировано > 2 500 образцов пыли из 831 домов в США. Обнаружена значимая сильная связь между концентрацией эндотоксинов и наличием диагноза БА, симптомов заболевания, лекарственной астмы и эпизодов свистящего дыхания. Выраженной была взаимосвязь респираторных симптомов с образцами пыли из спальни и кроватей. Эндотоксины находятся в клеточной стенке бактерий и освобождаются только при их распаде. Бактерии в домашнем обиходе обнаруживаются везде, следовательно, вероятность освобождения высоких концентраций эндотоксинов высока, что может привести к развитию БА. Интересно, что эндотоксин ухудшал течение заболевания независимо от наличия аллергии, что позволяет предположить участие бактерий, их эндотоксинов в развитии БА у пациентов без атопии [28].

Считается, что пациенты с БА более восприимчивы к вирусной инфекции, в частности к риновирусам, по сравнению со здоровыми лицами [29]. Экспериментальная вирусная модель обострения БА была изучена во многих исследованиях [30–35], рассматривались и различные воспалительные реакции [30]. В большинстве работ внимание акцентируется на механизмах индукции острого воспаления в ответ на вирусную инфекцию. Эти исследования показали участие в патогенезе обострения БА таких медиаторов, как IL-6, IL-8, межклеточная молекула адгезии-1 и др. [31–35]. Недостаток моделей *in vitro* — в том, что они включают в себя только единственный тип клеток и не отражают сложность их взаимодействий при инфекции *in vivo*.

В эксперименте было обнаружено, что культивированные и зараженные риновирусом *ex vivo* бронхиальные эпителиоциты у больных БА имеют дефект во врожденных иммунных реакциях с глубоко ослабленной продукцией INF- β , апоптозом, что усиливает вирусную репликацию [11]. Кроме того, приобретенные иммунные реакции также имеют большое значение в противовирусном иммунитете [36]. Не менее важна и продукция INF- γ . INF- γ активирует альвеолярные макрофаги, взаимодействует с другими противовирусными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли- α , который вызывает апоптоз эпителиоцитов дыхательных путей, способствуют элиминации вируса [37]. В литературе описаны случаи дефицита продукции цитокинов Th1-клетками. Экспонирование к риновирусу периферических мононуклеаров крови больных с atopической астмой и здоровых лиц *in vitro* сопровождалось индукцией INF- γ , IL-10, IL-12, и IL-13. У больных БА при вирусной инфекции уровень IL-4, IL-10 был значительно повышен, в то время как содержание INF- γ и IL-12 было снижено [10, 38].

В данном исследовании продукция INF- γ была снижена у пациентов БА с вирусной инфекцией по сравнению с группой пациентов с бактериальной инфекцией. Кроме того, обострение БА у пациентов с вирусной инфекцией протекало со значительным

снижением ОФВ₁ и ПСВ. Эти данные также согласуются с предшествующими результатами исследований, в которых сообщается о значительных дефектах в реакциях цитокинов иммунной системы у пациентов с БА по сравнению со здоровыми лицами [11, 39].

Профиль цитокинов (IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β) в настоящем исследовании в зависимости от этиологического фактора различался в группах, но недостоверно. Сравнение сывороточных уровней данных цитокинов в исследуемых группах больных не выявило статистически значимой разницы. Измерение цитокинов в нашем исследовании оказалось недостаточно полезным. Это отражает сложность взаимодействий при инфекции *in vivo* иммунных клеток и их медиаторов и происходит главным образом из-за короткого плазменного периода полураспада, быстрого метаболизма, наличия факторов блокирования, системной и местной их продукции в легком. Кроме того, в сыворотке цитокины подвергаются низкоуровневой регуляции [40].

Также анализировались концентрации высокочувствительного СРБ в сыворотке крови. Он является типичным реагентом острой фазы, концентрация которого увеличивается в течение нескольких часов после любого повреждения ткани, воспаления, включая инфекцию. Внедрение высокочувствительных анализов для СРБ позволило обнаруживать их малые концентрации при оценке воспалительных реакций в организме.

В эпидемиологических [41] и популяционных исследованиях [12, 42] сывороточный уровень СРБ при БА отражал степень воспаления в бронхиальном дереве. Так, в исследовании *S.Kony et al.* [42] была установлена взаимосвязь между высокой частотой гиперреактивности бронхов и уровнем СРБ, который отражал местное воспаление в бронхах. Напротив, в исследовании *B.Panaszek et al.*, где также оценивалась аналогичная взаимосвязь, авторы не обнаружили статистически достоверной корреляции ($r = -0,163$; $p = 0,302$) между уровнем сывороточного СРБ и бронхиальной гиперреактивностью, т. е. концентрация биомаркера не зависела от наличия астматического воспаления. Однако методология данного исследования исключала события системного воспаления [43]. В исследовании *M.Fujita et al.* высокая концентрация СРБ ассоциировалась с аллергическим воспалением и обострением БА [44]. Другие интересные данные были получены в ходе многоцентрового эпидемиологического исследования [41]. *I.S.Olafsdottir et al.* показали, что уровень СРБ повышался только у пациентов с неаллергической БА. В исследовании не было обнаружено достоверных связей между уровнем СРБ, атопией, гиперреактивностью бронхов, которые также являются особенностью неаллергической БА [41].

Предполагается, что уровень СРБ может отражать тяжесть БА [6]. В недавнем крупном исследовании японских ученых, включавшем 329 больных с БА и 1 684 — без БА, содержание СРБ повышалось при наличии БА наряду с другими заболеваниями. Однако мультивариационный регрессионный анализ показал, что БА, а не гипертензия, диабет и дислипиде-

мия, являлась независимым фактором повышения уровня СРБ [45].

T.Savykovski et al. изучали роль СРБ при инфекции *S. pneumoniae* у больных БА. Было продемонстрировано, что высокий уровень СРБ связан с увеличенным содержанием IgA и IgG, специфичных к *S. pneumoniae* [6]. В настоящем исследовании концентрация СРБ была достоверно больше у больных с бактериальной флорой, чем при вирусной инфекции. Следовательно, наличие бактериальной инфекции может быть причиной повышения уровня СРБ при БА, обуславливая системную реакцию организма.

Заключение

Таким образом, обострение БА является симптомокомплексом, который зависит от внутренних и внешних причин. У больных с обострением атопической БА на фоне респираторной инфекции в результате комплексной микробиологической оценки выявлено, что причиной обострения была вирусная (29,0 %), бактериальная (45,2 %) инфекция и ассоциации микроорганизмов (25,8 %). Уровень СРБ достоверно повышался у больных с бактериальной инфекцией, в то время как содержание INF- γ был достоверно снижено при вирусной инфекции, что свидетельствовало о диагностической значимости этих факторов в этиологии обострения БА. Для пациентов, которые не достигают контроля над заболеванием даже при максимальных дозах стандартных лекарств, особенно необходимо обследование на наличие вирусных, бактериальных инфекций. В таких случаях следует рассмотреть вопрос о назначении антибиотиков и противовирусных препаратов.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2006.
2. Авдеев С.Н. Обострение бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. М.: Изд. дом "Атмосфера"; 2008. 120–140.
3. Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. et al. START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071–1076.
4. Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. et al. Community study of the role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *Br. Med. J.* 1995; 310: 1225–1228.
5. Wennergren G., Kristjánsson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airways diseases. *Eur. Respir. J.* 2000; 13: 1044–1058.
6. Savykoskia T., Harjub T., Paldaniusa M. et al. Chlamydia pneumoniae infection and inflammation in adults with asthma. *Respiration* 2004; 71: 120–125.
7. Hahn D.L., Dodge R.W., Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult onset asthma. *J.A.M.A.* 1991; 266: 225–230.
8. Black P.N., Scicchitano R., Jenkins C.R. et al. Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 254–259.
9. Cunningham A.F., Johnston S.L., Julious S.A. et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 345–349.

10. *Message S.D., Laza-Stanca V., Mallia P. et al.* Rhinovirus induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105 (36): 13562–13567.
11. *Wark P.A.B., Johnston S.L., Bucchieri F. et al.* Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 937–947.
12. *Jousilahti P., Salomaa V., Hakala K. et al.* The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 381–385.
13. *Murray P.R., Washington J.A.* Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
14. *Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. et al.* The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 654–660.
15. *Johnston S.L., Pattemore P.K., Sanderson G. et al.* Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. *Br. Med. J.* 1995; 310: 1225–1229.
16. *Wark P.A., Johnston S.L., Moric I. et al.* Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 68–75.
17. *Grissell T.V., Powell H., Shaffren D.R. et al.* Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 433–439.
18. *Carlsen K.H., Orstavik I., Lecgaard J. et al.* Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma. *Arch. Dis. Childh.* 1984; 59: 310–315.
19. *Papi A., Papadopoulos N.G., Stanciu L.A. et al.* Reducing agents inhibit rhinovirus-induced up-regulation of the rhinovirus receptor intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells. *FASEB J.* 2002; 16: 1934–1936.
20. *Teichtahl H., Buckmaster N., Pertnikovs E.* The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest* 1997; 112: 591–596.
21. *Swineford O., Holman J.* Studies in bacterial allergy, III. Results of 3860 cutaneous tests with 34 crude polysaccharide and nucleoprotein fractions of 14 different bacteria. *J. Allergy* 1949; 20: 420–427.
22. *Thomas W.S., Touart M.D.* Treatment of asthma with autogenous vaccines. *Arch. Intern. Med.* 1924; 34: 79–84.
23. *Hudgel D.W., Langston L. Jr., Selner J.C., McIntosh K.* Viral and bacterial infections in adults with chronic asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 120: 393–397.
24. *McIntosh K., Ellis E.F., Hoffman L.S. et al.* The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J. Pediatr.* 1973; 82: 578–590.
25. *Graham V.A., Milton A.F., Knowles G.K., Davies R.J.* Routine antibiotics in hospital management of acute asthma. *Lancet* 1982; 1: 418–420.
26. *Shapiro G.G., Eggleston P.A., Pierson W.E. et al.* Double-blind study of the effectiveness of a broad spectrum antibiotic in status asthmaticus. *Pediatrics* 1974; 53: 867–872.
27. *Kraft M., Cassell G.H., Pak J., Martin R.J.* Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: Effect of clarithromycin. *Chest* 2002; 121: 1782–1788.
28. *Vojta P.J., Friedman W., Marker D.A. et al.* First National Survey of Lead and Allergens in Housing: Survey design and methods for the allergen and endotoxin components. *Environ. Hlth Perspect.* 2002; 110: 527–532.
29. *Corne J.M., Marshall C., Smith S. et al.* Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and nonasthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2002; 359: 831–834.
30. *Yoon H.J., Zhu Z., Gwaltney J.M. Jr., Elias J.A.* Rhinovirus regulation of IL-1 receptor antagonist in vivo and in vitro: a potential mechanism of symptom resolution. *J. Immunol.* 1999; 162: 7461–7469.
31. *Zhu Z., Tang W., Gwaltney J.M. Jr. et al.* Rhinovirus stimulation of interleukin-8 in vivo and in vitro: role of NF-kappaB. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: L814–L824.
32. *Zhu Z., Tang W., Ray A. et al.* Rhinovirus stimulation of interleukin-6 in vivo and in vitro: evidence for nuclear factor B-dependent transcriptional activation. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 421–430.
33. *Papi A., Johnston S.L.* Respiratory epithelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1 and its up-regulation by rhinovirus infection via NF-kappaB and GATA transcription factors. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 30041–30051.
34. *Papi A., Johnston S.L.* Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB-mediated transcription. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 9707–9720.
35. *Kim J., Sanders S.P., Siekierski E.S. et al.* Role of NFkappa B in cytokine production induced from human airway epithelial cells by rhinovirus infection. *J. Immunol.* 2000; 165: 3384–3392.
36. *Johnston S.L.* Overview of virus-induced airway disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 150–156.
37. *Trautmann A., Schmid-Grendelmeier P., Kruger K. et al.* T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 329–337.
38. *Papadopoulos N.G., Stanciu L.A., Papi A. et al.* A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. *Thorax* 2002; 57: 328–332.
39. *Castro M., Schweiger T., Yin-DeClue H. et al.* Cytokine response after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in early life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 726–733.
40. *Lacoma A., Prat C., Andreo F., Dominguez J.* Biomarkers in the management of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18 (112): 96–104.
41. *Olafsdottir I. S., Gislason T., Thjodleifsson B. et al.* C reactive protein levels are increased in non-allergic but not in allergic asthma: a multicentre epidemiological study. *Thorax* 2005; 60: 451–454.
42. *Kony S., Zureik M., Driss F. et al.* Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax* 2004; 59: 892–896.
43. *Panaszek B., Liebhart E., Liebhart J. et al.* Serum concentration of C-reactive protein is not a good marker of bronchial hyperresponsiveness. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2007; 55: 341–345.
44. *Fujita M., Ueki S., Ito W. et al.* C-reactive protein levels in the serum of asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99 (1): 48–53.
45. *Kasayama S., Tanemura M., Koga M. et al.* Asthma is an independent risk for elevation of plasma C-reactive protein levels. *Clin. Chim. Acta* 2009; 399 (1–2): 79–82.

Информация об авторах

Хантхаева Галина Эрднеевна – научный сотрудник НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 965-21-05; e-mail: gal_khaptkhaeva@mail.ru
 Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64
 Пустовалов Алексей Алексеевич – директор департамента ООО "Независимая лаборатория "ИНВИТРО"; тел.: (495) 642-62-63; e-mail: alex@invitro.ru
 Зыков Кирилл Алексеевич – д. м. н., руководитель лаборатории пульмонологии МГМСУ; тел.: (495) 414-61-50; e-mail: kirillaz72@mail.ru
 Колганова Нина Алексеевна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии РГМУ им. Н.И.Пирогова; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: nina3580@yandex.ru

Поступила 18.02.10
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.248-06

В.П.Колосов, А.Б.Пирогов, Ю.О.Семиреч, Ю.М.Перельман

Показатели контроля бронхиальной астмы у больных с холодовой гиперреактивностью бронхов

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН: 675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22

V.P.Koloso, A.B.Pirogov, J.O.Semirech, J.M.Perelman

Values of bronchial asthma control in patients with cold-induced bronchial hyperreactivity

Summary

The purpose of the study was to verify achievement and maintenance of asthma control in patients with mild to moderate disease in term of clinical and functional signs of cold-induced bronchial hyperreactivity (cBHR). The asthma control level (GINA, 2008) was assessed in 145 patients after 12-week or 24-week standard basic therapy with beclomethasone dipropionate. Of the patients, 83 % had mild asthma. According to results of challenge test with cold air, cBHR was confirmed in 57 patients. To the end of the study, full asthma control was achieved in 18 % of patients and partial asthma control was achieved in 21 %. Inverse correlation was found between asthma control and cBHR.

Key words: bronchial asthma, control, cold-induced bronchial hyperreactivity.

Резюме

Цель исследования — верификация достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой (БА) у пациентов с легким и средне-тяжелым течением заболевания с позиции динамики клинико-функциональных проявлений холодовой бронхиальной гиперреактивности (хБГР) в ответ на монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами. У 145 больных, преимущественно (83 % случаев) с легкой персистирующей БА, оценивали динамику уровней контроля над БА (GINA, 2008) на фоне 12- и 24-недельного курса стандартной базисной терапии беклометазона дипропионатом. В группе больных с хБГР (57 человек), верифицированной по данным провокационного теста с холодным воздухом, контролируемое течение БА по завершению исследования было достигнуто в 18 %, частично контролируемое — в 21 % случаев. Выявлена обратная корреляционная зависимость между критериями контроля над БА и уровнем хБГР.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, холодовая гиперреактивность бронхов.

Современная концепция ведения пациентов с бронхиальной астмой (БА) ориентирована на достижение и поддержание максимально возможного уровня контроля над заболеванием на протяжении длительного времени [1], что вполне допустимо у большинства больных при применении адекватной терапии [2, 3]. Вместе с тем, по результатам исследований INSPIRE, даже применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) позволяет достигнуть хорошего контроля над БА лишь у 28 % больных [4]. В нашей стране доля пациентов с таким уровнем контроля над БА не превышает 4 % [5]. Столь низкий показатель обусловлен недостаточным внедрением современных базисных фармакологических средств терапии и несоблюдением других важных положений Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA) по ведению этой группы больных [5]. По данным широкомасштабных исследований, достичь критериев хорошего и полного контроля довольно проблематично не только у пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА [6], но и у больных легкой БА, поскольку у них в течение длительного времени сохраняются трудно процессы воспаления в воздухоносных путях, бронхиальная гиперреактивность и ремоделирование бронхов, хотя и менее выраженные [7]. Комитет экспертов GINA (2008) уделяет особое внимание регулярной

базисной противовоспалительной терапии как основному инструменту достижения контроля БА.

С учетом ступенчатого подхода к назначению эффективных базисных препаратов, основным терапевтическим методом является раннее назначение иГКС в дополнение к симптоматической терапии в режиме "по требованию". Их использование вполне оправдано у всех пациентов с персистирующей БА, включая и самую раннюю, легкую, стадию заболевания даже при отсутствии клинических проявлений, когда могут сохраняться хроническое воспаление в бронхах и бронхиальная гиперреактивность (БГР) — основные патогенетические компоненты данного заболевания, которые проявляются при любой степени его тяжести [1].

Неоднозначны данные клинических исследований по возможности достижения должного контроля над БА легкого и среднетяжелого течения при монотерапии иГКС. Некоторые авторы указывают на адекватный контроль над симптомами БА на фоне проведенной терапии [8, 9]. Другие отмечают более быстрое и лучшее достижение хорошего контроля БА у пациентов, получавших терапию комбинированными препаратами (иГКС / ДДБА) в сопоставлении с монотерапией иГКС [10, 11]. Вполне очевидно, что необходимы дальнейшие исследования эффективности адекватных базисных препаратов, позволяющих добиться максимального терапевтического

эффекта, ориентированного на снижение БГР (непрямой маркер воспаления) на фоне нетяжелой БА, т. к. распространенность этой формы в общей структуре заболеваемости БА составляет 50–75 %, а доля госпитализаций больных с легкой БА по поводу обострения — 30–40 % случаев [7]. Как известно, в реальной практике сроки нормализации большинства основных клинико-функциональных показателей БА при монотерапии иГКС (флутиказона пропионата) [12] и применении комбинации иГКС и ДДБА (флутиказона пропионата / сальметерола) в тесте с метахолином "опережают" уменьшение БГР [13].

В литературе отсутствуют сведения о том, насколько совпадает снижение симптомов БА в процессе лечебного периода и уменьшение БГР, обусловленной холодовым стимулом. Феномен холодовой бронхиальной гиперреактивности (хБГР) регистрируется у больных БА легкого и среднетяжелого течения в 60–70 % случаев. Кроме того, имеет место довольно сложный патогенетический механизм развития флюктуирующей бронхиальной обструкции [14]. Таким образом, вполне очевидна целесообразность изучения возможности обеспечения контроля БА у больных с хБГР при разных вариантах базисной терапии.

Цель настоящего исследования состояла в верификации достижения длительного контроля у пациентов с легкой и среднетяжелой БА с позиции динамики клинико-функциональных проявлений хБГР при монотерапии иГКС.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 145 пациентов с БА смешанной формы (в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра), с неконтролируемым течением заболевания (в стадии обострения), в возрасте от 20 до 47 лет (90 женщин и 55 мужчин). Легкая персистирующая БА была диагностирована у 120 человек (83 %), среднетяжелая — у 25 (17 %). На момент включения в исследование 36 % больных не использовали иГКС, 19 % — получали низкие дозы иГКС (≤ 500 мкг в сутки в пересчете на беклометазона дипропионат). Только короткодействующие бронхолитики для купирования симптомов принимали 46 % пациентов. Клинико-функциональное обследование, проводившееся исходно и по окончании 12 и 24 нед. терапии, предусматривало: мониторингирование клинических симптомов и ежедневную пикфлоуметрию в течение всего периода наблюдения, оценку функции внешнего дыхания по стандартной методике на аппарате *Flowscreen* (Erich Jaeger, Германия), выполнение стандартного ингаляционного бронхопровокационного теста с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным (-20 °C) воздухом (ИГХВ). Наличие хБГР устанавливалось по снижению после ИГХВ объема форсированного выдоха за 1-ю с ($\Delta\text{ОФВ}_1$) ≥ 10 % от исходной величины [14]. В соответствии с результатами теста ИГХВ все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю составили 57 боль-

ных (39 %) с хБГР ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -15,8 \pm 1,16$ %), 2-ю — 88 пациентов (61 %) с отсутствием хБГР ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -6,2 \pm 1,11$ %). В контрольную группу вошли 12 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью стандартных методов вариационной статистики [15]. Уровень значимости различий определялся посредством парного и непарного критериев Стьюдента. Для сравнения частот альтернативного распределения использовали критерий Пирсона (χ^2). Значимость результатов корреляционного анализа оценивали по критерию Фишера.

В качестве препарата базисной терапии назначался беклометазона дипропионат (Беклазон Эко, *Norton Healthcare*) в дозе до 500 мкг в сутки (2-я ступень) и 500–700 мкг в сутки (3-я ступень) до достижения контроля БА или максимально возможной на данной ступени дозы иГКС (1 000 мкг в сутки) с последующей поддерживающей терапией стабильными дозами иГКС. В симптоматической терапии использовались короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) по требованию. Оценка уровня контроля над БА проводилась по критериям GINA (2008).

Результаты и обсуждение

По окончании 12-недельной базисной терапии иГКС у больных БА были установлены различия в ответе на лечение: контролируемое течение заболевания имело место у 37 (26 %), частичный контроль был достигнут у 60 (41 %), неконтролируемое течение диагностировано у 48 (33 %) пациентов. Клинико-функциональные проявления полного и частичного контроля БА сочетались у 67 % пациентов. На момент завершения 24-недельного курса противовоспалительной терапии стандартными дозами беклометазона дипропионата зарегистрирована тенденция к увеличению числа пациентов с контролируемым течением заболевания до 36 % на фоне уменьшения доли частично-контролируемой и неконтролируемой БА (до 34 % и 30 % соответственно). Несколько чаще устанавливался полный и частичный контроль БА (70 %).

Наибольшая чувствительность к терапии в обеих группах больных через 12 и 24 нед. исследования прослеживалась со стороны ночных симптомов и утренней пиковой скорости выдоха, снижалась потребность в β_2 -агонистах короткого действия, уменьшалась выраженность симптомов в дневные часы (табл. 1). Примечательно, что для получения эффекта от фармакотерапии у пациентов без хБГР требовалось меньше времени. К концу 24-й нед. у них определялась статистически более значимая положительная динамика в достижении контроля над БА, по критериям GINA, со стороны клинических симптомов и утренней пиковой скорости выдоха ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами 1-й группы. Клинико-функциональные отличия в ответе на адекватную программную терапию рассматриваемых между группами больных выявлялись при анализе уровня контроля БА.

Таблица 1
Сравнительная клиничко-функциональная характеристика больных БА на этапах 12- и 24-недельного курса лечения

Критерии GINA (2006)	1-я группа			2-я группа		
	исходно	через 12 нед.	через 24 нед.	исходно	через 12 нед.	через 24 нед.
Дневные симптомы, в нед.	4,15 ± 0,34	3,13 ± 0,35	2,58 ± 0,27	3,07 ± 0,36*	2,08 ± 0,27	1,45 ± 0,21*
Ночные симптомы, в нед.	0,78 ± 0,08	0,28 ± 0,07	0	0,64 ± 0,07*	0	0
Потребность в β ₂ -агонистах, в нед.	4,75 ± 0,2	3,45 ± 0,31	2,87 ± 0,33	3,55 ± 0,37*	2,89 ± 0,35*	1,67 ± 0,39
Ограничения активности (включая физическую нагрузку)	большую часть времени	немного времени	0	определенное время	0	0
ПСВ, %	68,6 ± 2,12	76,9 ± 3,14	85,7 ± 2,96	76,4 ± 3,05	90,3 ± 2,45*	96,6 ± 2,27*
Обострения БА за 24 нед.		0,09 ± 0,02			0,06 ± 0,01	

Примечание: * – $p < 0,05$ для обеих групп на всех этапах по сравнению с исходным.

Было установлено, что по окончании 12- и 24-недельной терапии БА во 2-й группе преобладали пациенты с контролируемым течением заболевания (табл. 2) – 35 % и 47 % соответственно ($p < 0,05$) по сравнению с 1-й группой (10 % и 18 % соответственно; $p < 0,05$). Частичный контроль БА по окончании 12 и 24 нед. терапии достигался во 2-й группе в 51 % и 43 % случаев, а в 1-й – в 24 % и 21 %. Сочетание критериев контролируемой и частично контролируемой БА встречалось во 2-й группе у 86 % и 90 % пациентов (после 12 и 24 нед.), в 1-й – у 34 % и 39 % случаев (1-я группа).

Гораздо медленнее показателей контроля БА изменялись параметры хБГР. Так, в общей выборке больных с холодовой бронхоконстрикцией на раннем (12-недельном) этапе не было выявлено достоверных изменений степени хБГР: падение ОФВ₁ в ответ на ИГХВ составило в среднем $14,2 \pm 1,22$ % по сравнению с исходным $15,8 \pm 1,16$ % ($p > 0,05$). По завершении 24-недельного срока среднее падение ОФВ₁ в ответ на ИГХВ также имело лишь недостоверную тенденцию к уменьшению до $13,0 \pm 1,54$ % ($p > 0,05$). В процессе динамического наблюдения у 4 больных из группы с контролируемой БА с изначальным проявлением холодового бронхоспазма на момент завершения исследования (24 нед.) хБГР не определялась, в то же время у 3 пациентов с неконтролируемой БА с первоначально отрицательной реакцией на холодовой стимул сформировалась хБГР.

В результате анализа взаимосвязи показателей хБГР и уровня контроля над БА было установлено, что высокие параметры хБГР, как правило, ассоциировались со снижением уровня контроля клиничко-функциональных проявлений заболевания ($r = -0,49$;

$p < 0,01$). Так, на момент окончания исследования в группе больных с контролируемым течением БА доля пациентов с низкими параметрами хБГР (ΔОФВ₁ – 10,0–14,1 %) в провокационном тесте была максимальной (86 %), число пациентов со средней степенью хБГР (ΔОФВ₁ – 14,2–18,4 %) достигло 15 % ($\chi^2 = 4,87$; $p < 0,05$), и не было выявлено случаев хБГР высокой степени (ΔОФВ₁ > 18,5 %). У больных с частично контролируемой БА также в наибольшей мере (80 %) определялись низкие значения хБГР по сравнению со средними (13 %; $\chi^2 = 4,2$; $p < 0,05$) и высокими (7 %; $\chi^2 = 6,8$; $p < 0,01$). В группе больных с неконтролируемым течением БА присутствовали все 3 степени хБГР: низкая, средняя и высокая (17, 62 и 31 % случаев соответственно).

Таким образом, гиперреактивность бронхов под воздействием холодового стимула у больных БА ассоциируется с формированием резистентности к монотерапии иГКС. В связи с этим представляется целесообразным использовать у этой категории больных в качестве базисной терапии комбинации иГКС / ДДБА, обладающие высоким фармакотерапевтическим потенциалом.

Заключение

- У больных с преимущественно легкой степенью течения БА использование стабильных доз иГКС в режиме монотерапии позволяет достичь стандарта контролируемого заболевания (GINA, 2008) на этапе 12-недельного и по окончании 24-недельного курса терапии в 26 % и 36 % случаев соответственно. Частично контролируемого течения БА удалось добиться у 41 % (через 12 нед.)

Таблица 2
Распределение больных в группах, достигших определенного уровня контроля БА на этапах 12- и 24-недельного курса лечения

Уровень контроля	12 нед.				24 нед.			
	1-я группа	2-я группа	χ^2	p	1-я группа	2-я группа	χ^2	p
Контролируемая БА	6	31	4,3	< 0,05	10	42	3,7	< 0,05
Частично контролируемая БА	14	45	2,8	> 0,05	12	38	3,65	< 0,05
Неконтролируемая БА	37	12	4,2	< 0,05	35	8	5,01	< 0,05

Примечание: χ^2 – значение критерия альтернативного распределения показателей между 1-й и 2-й группой.

и 35 % пациентов (через 24 нед.). У пациентов с хБГР контролируемое течение констатировано в 10 % (12 нед.) и в 18 % случаев (24 нед.), частично контролируемое течение — соответственно в 24 % и в 21 % случаев. Высока частота неконтролируемой БА.

- У пациентов с хБГР выявлена обратная корреляционная зависимость между показателями контроля над симптомами БА и степенью хБГР. При контролируемом течении БА определяется преимущественно низкий уровень хБГР (в 80 % случаев), при неконтролируемой БА регистрируется только высокая степень хБГР.

Литература

- GINA. Global strategy for asthma management and prevention (Update 2008). Available at www.ginasthma.com
- Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
- Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonid in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomized controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368 (9537): 744–753.
- Partridge M.R., Van der Molen T., Myrseth S.E. et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 2: 6–13.
- Чучалин А.Г., Цой А.Н., Архипов В.В. и др. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2006; 2: 94–102.
- Bateman E.D., Bousquet J., Keetch M.L. et al. The correlation between asthma control and health status: the COAL study. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 56–62.
- Dusser D., Montani D., Chanez P. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007; 62 (6): 591–604.
- Price D., Thomas M., Mitchell G. et al. Improvement of asthma control with a breath-actuated pressurized metered dose inhaler (BAI): a prescribing claims study of 5 556 patients using a traditional pressurized metered dose inhaler (MDI) or a breath-actuated device. *Respir. Med.* 2003; 97 (1): 12–19.
- Овсянникова Н.В., Богишева Н.В., Проскура Т.А. Исследование эффективности бесфреонового беклометазона дипропионата в форме ингалятора Легкое дыхание у больных бронхиальной астмой. *Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол.* 2006; 3: 56–60.
- Lundbäck B., Rönmark E., Lindberg A. et al. Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate. *Respir. Med.* 2006; 100 (1): 2–10.
- Reddel H.K., Jenkins C.R., Marks G.B. et al. Optimal asthma control, starting with high doses inhaled budesonid. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (2): 226–235.
- Ward C., Pais M., Bish R. et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002; 57 (4): 309–316.
- Lundbäck B., Rönmark E., Lindberg A. et al. Asthma control over 3 years in a real-life study. *Respir. Med.* 2009; 103 (3): 348–355.
- Приходько А.Г. Реактивность дыхательных путей при болезнях органов дыхания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Благовещенск; 2006.
- Ульянычев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания. Новосибирск: ВО Наука; 1993.

Информация об авторах

Колосов Виктор Павлович – д. м. н., проф., директор Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН; тел.: (4162) 53-35-45; e-mail: kolosov@amur.ru
 Пирогов Алексей Борисович – к. м. н., доцент, старший научный сотрудник Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН; тел.: (4162) 44-12-27; e-mail: cfpd@amur.ru
 Семиреч Юлия Олеговна – к. м. н., научный сотрудник Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН; тел.: (4162) 44-45-29; e-mail: sovetydnc@bk.ru
 Перельман Юлий Михайлович – д. м. н., проф., заместитель директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН; тел.: (4162) 44-12-27; e-mail: jperelman@mail.ru

Поступила 18.08.09
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.248-06:616.233-056.3

И.Д.Дугарова¹, Э.Х.Анаев¹, Т.П.Оспельникова², А.Г.Чучалин¹

Экспрессия цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и ее взаимосвязь с клинико-функциональными показателями бронхиальной астмы

1 – клинический отдел ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4;

2 – лаборатория индукции интерферонов ГУ "НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН": 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

I.D.Dugarova, E.Kh.Anaev, T.P.Ospelnikova, A.G.Chuchalin

Cytokine expression in exhaled breath condensate and its relations with clinical and functional parameters in asthma

Summary

The analysis of exhaled breath condensate (EBC) is a modern non-invasive diagnostic method which allows evaluation the activity of inflammation in bronchial asthma. Interaction and activation of about 50 cytokines underlie the inflammation in asthma.

The aim of this study was to assess cytokine concentration in EBC in different periods of asthma course. The study involved 28 asthma patients (of them, 14 had exacerbation of the disease and 14 had the stable asthma) and 14 healthy persons without any respiratory pathology. Cytokines (IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, TNF- α , INF- γ) were measured in EBC and serum with ELISA method using the BioSource test systems. The cytokines were successfully measured in nearly all EBC samples and only in less than a half of serum samples in healthy persons and asthma patients. In EBC of patients with asthma exacerbation, mean values of IL-4 and IL-13 were significantly higher and concentration of INF- γ was significantly lower ($p > 0.05$). Correlations were found between IL-4 / INF- γ and the absolute number of blood eosinophils ($r = 0.65$; $p < 0.05$) in asthma exacerbation and between IL-4 in EBC and FEV₁ ($r = 0.73$; $p < 0.05$) in stable asthma. We measured both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines besides of IL-8 in EBC. Increased concentrations of IL-4, IL-6 and IL-13 in EBC indicated the active airway inflammation in asthma patients; therefore, these cytokines could be measured to evaluate efficacy of the treatment.

Key words: bronchial asthma, cytokines, exhaled breath condensate, interleukins.

Резюме

Анализ конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) является одним из неинвазивных информативных современных методов диагностики, позволяющим оценить активность воспалительного процесса при бронхиальной астме (БА). В основе воспалительного процесса при БА лежит система взаимодействия и активации порядка 50 цитокинов. Цель настоящего исследования – оценить концентрацию цитокинов в КВВ в разные фазы течения БА. В нем участвовали 28 пациентов с БА (14 – в стадии обострения заболевания, 14 – в стадии ремиссии) и 14 здоровых лиц без патологии органов дыхания. Цитокины, такие как интерлейкин-4, -6, -8, -13 (IL-4, IL-6, IL-8, IL-13), фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ (INF- γ) определяли в КВВ и сыворотке крови с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-систем BioSource. Цитокины удалось определить почти во всех образцах КВВ у здоровых людей и больных БА, тогда как в сыворотке крови они обнаруживались в $< 1/2$ проб. В группе обострения средние показатели IL-4, IL-13 в КВВ были достоверно выше, а значения INF- γ – ниже ($p > 0.05$). Обнаружены корреляции между IL-4 / INF- γ и абсолютным значением эозинофилов крови ($r = 0.65$; $p < 0.05$) в стадии обострения заболевания, концентрацией IL-4 в КВВ и значением объема форсированного выдоха за 1-ю с ($r = 0.73$; $p < 0.05$) при ремиссии БА. В КВВ больных БА удалось определить как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины, за исключением IL-8. Увеличение концентрации IL-4, 6 и 13 в КВВ у больных БА указывает на активность воспалительного процесса в дыхательных путях, а их определение можно использовать для оценки эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитокины, конденсат выдыхаемого воздуха, интерлейкины.

Бронхиальная астма (БА) – широко распространенное заболевание, характеризующееся наличием хронического персистирующего воспаления дыхательных путей. Диагностическими критериями и методами контроля БА являются клинические и функциональные тесты. Однако симптомы не всегда точно могут отражать природу и степень воспалительного процесса, а связь между значениями функциональных тестов и маркерами может быть слабовыраженной [1]. Поэтому в последнее время уделяется большее внимание определению маркеров воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ).

В патогенезе БА участвуют множество клеток воспаления и ~ 100 маркеров воспаления [2]. В настоящее время известны > 50 цитокинов и хемокинов, за-

действовавших в воспалительной реакции при БА [3]. Однако публикаций по этой теме пока немного [4].

Диагностическая ценность этих маркеров воспаления до конца не определена. При обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) содержание цитокинов в КВВ, обуславливающее ее патогенез, было повышено [5]. Механизмы патогенеза и принципы работы иммунной системы при БА и ХОБЛ принципиально различаются. Поэтому анализ уровня цитокинов различных групп [6] в КВВ при БА и его изменения на разных стадиях заболевания заслуживают внимания.

Известно, что цитокины атопии – интерлейкины 4 и 13 (IL-4 и IL-13) запускают синтез иммуноглобулина Е (IgE) и отвечают за развитие аллергического

типа иммунного ответа. Провоспалительные цитокины активируют факторы транскрипции, которые приводят в действие множество генов, отвечающих за запуск воспалительной реакции [2]. Определенный интерес вызывает исследование противовоспалительной группы цитокинов, т. к. имеются данные о дефекте противовоспалительных механизмов при БА, в частности фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), противовоспалительного цитокина — интерферона- γ (INF- γ) и хемокина — интерлейкина-8 (IL-8).

Поэтому целью настоящего исследования являлась оценка содержания различных цитокинов в сыворотке крови и КВВ у больных БА в стадии обострения и ремиссии, а также выявление взаимосвязей цитокинов с клиническими и функциональными показателями заболевания.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 28 пациентов со среднетяжелым течением БА (14 — в стадии обострения, 14 — в стадии ремиссии) и 14 здоровых добровольцев, которые не имели в анамнезе хронической и аллергической патологии и не переносили вирусных инфекционных заболеваний в течение последних 2 мес. Больные с обострением БА находились на стационарном лечении в аллергологическом отделении ГКБ № 57 (Москва), пациенты с ремиссией заболевания наблюдались в НИИ пульмонологии ФМБА России (Москва). Диагноз БА был поставлен согласно критериям GINA (2006).

В исследование были включены пациенты, соответствующие следующим критериям: мужчины и женщины с подтвержденным диагнозом БА среднетяжелого течения [7]; возраст от 17 до 60 лет; наличие атопии в анамнезе, подтвержденной кожными пробами (*prick-test*) и повышением уровня общего IgE сыворотки крови; длительность заболевания > 2 лет; базисная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в дозе $\leq 1\,000$ мкг (в пересчете на беклометазон); обратимая обструкция дыхательных путей (коэффициент бронходилатации по объему форсированного выдоха за 1-ю с (КБД_{ОФВ₁}) $\geq 12\%$ долж. и ≥ 200 мл); наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения были следующими: наличие ХОБЛ, туберкулеза и других заболеваний легких, в т. ч. пневмонии в течение последних 6 мес.; тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, мочеполовой и нервной системы; прием системных ГКС; курение (индекс курения (ИК) ≥ 10 пачек / лет); злоупотребление алкоголем и наркотиками в анамнезе; хронические инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (гайморит и др.); беременность и кормление грудью.

Клиническая оценка симптомов БА (кашля, мокроты, одышки) проводилась однократно по 4-балльной шкале (0 — отсутствие симптома, 3 — максимальное проявление симптома). Также оценивали число

приступов удушья и потребность в симпатомиметиках короткого действия.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили с помощью прибора *MasterScreen Body* (Erich Jaeger, Германия) в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества. Оценивали объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁ / ФЖЕЛ. Полученные результаты сопоставляли с должными величинами, вычисленными по формулам Европейского сообщества угля и стали, а интерпретировали их с использованием методических рекомендаций [8].

Сбор КВВ проводили при помощи аппарата *ECoScreen* (Erich Jaeger, Германия) стандартизованным методом с использованием носового зажима в течение 10 мин. Сбор КВВ и сыворотки крови здоровым добровольцам и больным с ремиссией БА проводили 1-кратно. Пациентам с обострением заболевания сбор КВВ и сыворотки проводился в 1–2-й день поступления в стационар. Сразу после сбора измеряли объем и уровень pH полученного КВВ посредством ф32 pH-метра (*Beckman*, США) со стеклянным микроэлектродом. Собранные образцы КВВ и сыворотки до проведения анализов хранились в морозильной камере при -70°C не более 1 мес.

Концентрацию цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, TNF- α , INF- γ) в КВВ и сыворотке крови определяли иммуноферментным методом ELISA с помощью набора реагентов *Biosource* (Бельгия) по методике производителя.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ *Statistica 6.0*. Все данные представлены как $\text{mean} \pm \text{SD}$. Достоверность различий одноименных показателей внутри 1-й группы определяли при помощи парного t-критерия. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Для выявления зависимости между показателями использовали линейный регрессионный анализ и метод Спирмена.

Результаты

Клинико-лабораторные и функциональные показатели больных БА в стадии обострения и ремиссии и здоровых добровольцев представлены в табл. 1. Обследованные группы значимо не различались между собой по полу, возрасту, ИК и длительности заболевания. Все пациенты с БА получали базисную терапию иГКС (500–1 000 мкг в сутки в перерасчете на беклометазон). В каждой группе было по 2 курящих человека с ИК < 10 пачек / лет. У пациентов с обострением симптомы БА были более выраженными (одышка, кашель, частые приступы удушья), потребность в бронхолитиках — высокой, заметными были обструктивные нарушения при исследовании ФВД.

Объем собранных образцов КВВ в группах с обострением и ремиссией БА и в группе контроля не различался ($1,64 \pm 0,51$; $1,48 \pm 0,22$ и $1,61 \pm$

Таблица 1
Характеристика обследованных групп

	Обострение БА	Ремиссия БА	Контрольная группа
Обследованные, n	14	14	14
Пол: м / ж, n	2 / 12	4 / 10	2 / 12
Возраст, лет	47,4 ± 12,7	36,9 ± 13,7	25,9 ± 5,3
Курящие, n	2	2	2
Длительность заболевания, лет	6,4 ± 7,5	6,8 ± 6,5	–
Кашель, баллы	3,5 ± 0,7	0,9 ± 1,0	–
Приступы удушья в сутки	5,4 ± 1,0	0,9 ± 0,9	–
Потребность в β ₂ -агонистах в сутки	6,8 ± 1,5	1,4 ± 1,2	–
Лейкоциты крови, 10 ⁹ /л	10,3 ± 2,63	8,86 ± 2,30	6,18 ± 0,91
Эозинофилы крови, %	3,57 ± 1,83*	2,64 ± 0,93	2,24 ± 1,29
Эозинофилы крови, клеток / мкл	287 ± 218	166 ± 59	112 ± 65
ОФВ ₁ , % _{долж.}	66,7 ± 21,3	78,1 ± 16,7	102,7 ± 9,8
ФЖЕЛ, % _{долж.}	85,6 ± 33,1	93,3 ± 17,5	114,1 ± 9,4
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, % _{долж.}	71,5 ± 19,6	78,4 ± 7,7	84,5 ± 2,1
КБД _{ОФВ1} , %	29,5 ± 10,1	16,7 ± 5,2	3,8 ± 2,0

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

0,25 мл / 10 мин соответственно; $p > 0,05$). Уровень рН КВВ у больных с обострением и ремиссией БА был достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев ($6,12 \pm 0,47$ vs $6,41 \pm 0,49$ vs $6,99 \pm 0,36$; $p < 0,05$), что указывает на высокую степень активности воспалительного процесса в дыхательных путях при БА, особенно в период обострения.

Все цитокины, за исключением IL-8, удалось обнаружить в каждом образце КВВ здоровых добровольцев, тогда как в сыворотке крови их содержание было выявлено в $< 1/2$ образцов (рис. 1). Аналогичная ситуация была у больных БА (рис. 2), т. е. цитокины в КВВ определялись намного чаще, чем в образцах сыворотки крови. Поэтому в данной работе приведены результаты определения цитокинов в КВВ.

Среднее содержание цитокинов в КВВ приведено в табл. 2. Как видно, средние значения IL-4 были достоверно выше на 46 % в группе с обострением и на 44 % – с ремиссией БА, по сравнению с добровольцами. У пациентов с обострением БА концентрация IL-13 в КВВ была достоверно выше на 43 %, по сравнению с контрольной группой.

В ходе линейного корреляционного анализа выявлена обратная связь между уровнем IL-4 в КВВ и значением ОФВ₁ ($r = -0,54$; $p < 0,05$) в группе с обострением БА. Это можно объяснить основными патологическими свойствами IL-4, такими как запуск аллергического типа воспалительной реакции и развитие бронхиальной обструкции. Была установлена зависимость между коэффициентом соотношения IL-4 / INF-γ и уровнем эозинофилов крови ($r = 0,65$; $p < 0,05$) при обострении БА. В группе с ремиссией заболевания была обнаружена корреляционная связь между IL-13 и IL-6 в КВВ ($r = 0,79$; $p < 0,05$), что свидетельствует о сохраняющейся воспалительной активности. В фазе ремиссии БА также была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем IL-13 и значением ОФВ₁ ($r = 0,73$; $p < 0,05$), что свидетельствует о наличии воспаления, несмотря на купирование бронхообструктивных нарушений. При помощи непрямого корреляционного анализа Спирмана у больных с обострением БА была выявлена обратная корреляционная связь между объемом КВВ и значением ОФВ₁ ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

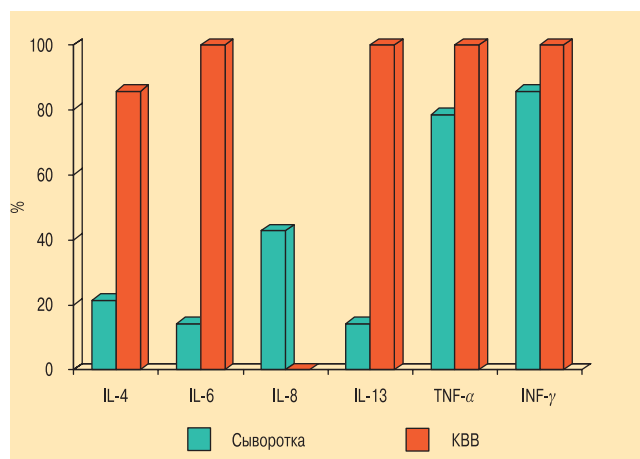


Рис. 1. Частота обнаружения цитокинов в КВВ и сыворотке крови у здоровых добровольцев

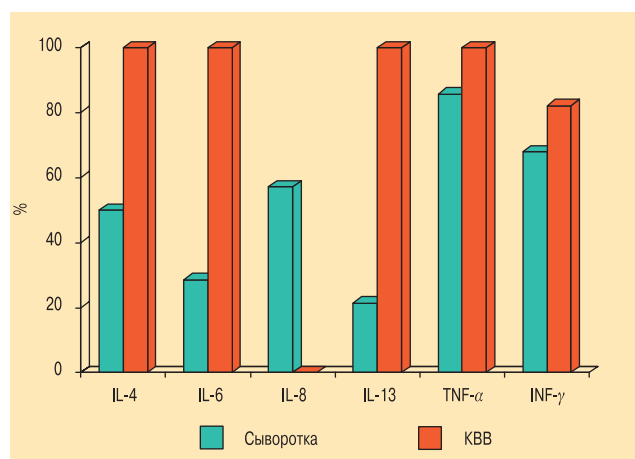


Рис. 2. Частота обнаружения цитокинов в КВВ и сыворотке крови при БА

Таблица 2
Концентрация цитокинов в КВВ

Цитокин	Обострение БА	Ремиссия БА	Контрольная группа
IL-4, пг/мл	1,49 ± 0,53*	1,44 ± 0,50*	0,81 ± 0,36
IL-6, пг/мл	2,13 ± 1,84	1,37 ± 0,25	1,29 ± 0,34
IL-13, пг/мл	21,05 ± 10,04*	15,06 ± 9,42	11,97 ± 6,29
TNF-α, пг/мл	4,35 ± 2,14	4,06 ± 1,18	3,80 ± 1,45
INF-γ, пг/мл	5,22 ± 5,08	7,27 ± 7,29	7,20 ± 5,71

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Это свидетельствует о том, что обструктивные нарушения связаны с развитием отека слизистой стенки бронхов и непосредственно гиперсекрецией слизи – проявлений воспалительного процесса при БА.

Обсуждение

IL-4 и IL-13 – один из основных пусковых медиаторов воспаления Th2-типа. IL-4 выполняет ключевую роль в продукции IgE и экспрессии молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1) на эндотелиальных клетках, который тем самым вызывает миграцию эозинофилов из крови [9]. IL-13 имеет схожую биологическую активность. Он повышает синтез IL-4, увеличивая количество В-лимфоцитов, усиливая синтез IgE, увеличивает экспрессию CD23 на В-лимфоцитах. IL-4 отводится основная роль в запуске Th2-воспалительного процесса, а IL-13 отвечает за сам процесс развития и поддержания воспалительного процесса при БА [10].

Многие исследователи отмечают более высокие значения IL-4 и IL-13 у больных БА [1, 11–13]. С.М. Robroeks *et al.* обнаружили увеличение концентрации IL-4 в КВВ, указав на диагностическую ценность данного маркера при БА. При постановке диагноза использовался метод мультивариантной регрессии (*Multivariate backward logistic regression*) [1].

В настоящем исследовании обнаружен более низкий уровень INF-γ в группе с обострением БА по сравнению с группой контроля, однако разница была недостоверной. INF-γ является цитокином Th1-типа и подавляет Th2-воспалительный процесс, тем самым ослабляя проявления атопии. Этот цитокин также снижает эозинофилию и гиперреактивность дыхательных путей. Таким образом, полученные нами данные указывают на преобладание активности Th2-типа цитокинов атопии и подавление Th1-типа воспалительного ответа у больных с обострением БА.

В работе S.K. Shahid *et al.* дисбаланс между Th2- и Th1-ответом был более явным: у детей, страдающих БА, было обнаружено повышение IL-4 и достоверное снижение INF-γ в КВВ, также был увеличен коэффициент соотношения этих показателей IL-4 / INF-γ у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [12]. В другой работе было показано, что коэффициент IL-4 / INF-γ был не только повышен у пациентов с БА, по сравнению с больными атопическим дерматитом, но и уровень данного мар-

кера снижался на фоне терапии ГК [13]. Таким образом, посредством данного маркера можно оценить эффективность проводимого лечения.

K. Matsunaga *et al.* исследовали 2 группы пациентов, страдающих БА, в одну группу были включены больные с аллергическим ринитом (АР), в другую группу – пациенты без АР. Достоверно значимых различий уровня цитокинов в КВВ между группами не было получено. Однако было выявлено достоверное снижение RANTES и улучшение показателей легочной функции на фоне лечения антилейкотриеновыми препаратами в группе пациентов с аллергическим ринитом [14].

Провоспалительная группа цитокинов играет важную роль в развитии основных патологических механизмов при БА. Эти цитокины активируют провоспалительные факторы транскрипции – нуклеарный фактор-κB и активирующий протеин-1, которые в свою очередь приводят в действие множество генов, отвечающих за запуск воспаления. В настоящей работе уровень IL-6 в КВВ у пациентов с обострением БА имел тенденцию к повышению, что указывает на активность провоспалительного звена иммунного ответа наряду с развитием аллергической реакции немедленного типа.

Напротив, K. Matsunaga *et al.* обнаружили корреляцию уровня IL-4 с повышением значения ОФВ₁ на фоне ГК-терапии [15]. Таким образом, определение IL-4 позволит использовать данный метод для оценки эффективности проводимой терапии.

В настоящей работе был исследован цитокиновый паттерн КВВ и сыворотки крови одномоментно, и полученные данные указывают на перспективность данной методики. Чтобы уточнить функцию цитокинов при БА, следует оценить содержание цитокинов в КВВ у пациентов с разным течением и фенотипами заболевания, измерить концентрацию на фоне проводимого противовоспалительного лечения. Однако в настоящее время методика определения различных цитокинов в КВВ окончательно не регламентирована. До сих пор не определено, какой из методов является наиболее оптимальным, учитывая низкое содержание цитокинов в данной биологической жидкости. Для разработки методологических стандартов и внедрения их в повседневную клиническую практику необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

1. В КВВ больных БА удалось определить как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины, за исключением IL-8.
2. Анализ КВВ более точно отражает активность воспалительного процесса в дыхательных путях при БА, чем исследование сыворотки крови.
3. Увеличение концентрации IL-4, IL-6 и IL-13 в КВВ, корреляции между IL-4 и ОФВ₁, коэффициентом IL-4 / INF-γ в КВВ и эозинофилией крови у больных БА указывают на активность воспалительного процесса в дыхательных путях.

4. Выявленные корреляционные связи между содержанием IL-13 и IL-6 в КВВ, IL-13 и ОФВ₁ в период ремиссии БА свидетельствуют о персистирующем воспалении дыхательных путей.
5. Исследование цитокинов в КВВ позволит более глубоко исследовать вопросы патогенеза БА и оценить тяжесть состояния больных, а также эффективность проводимого лечения.

Литература

1. Robroeks C.M., van de Kant K.D., Jöbsis Q. et al. Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2007; 37 (9): 1303–1311.
2. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (11): 3546–3556.
3. Barnes P.J. Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic airway diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14 (6): 511–522.
4. Horvath I., Hunt J., Barnes P.J. et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J.* 2005; 26: 523–548.
5. Gessner C., Scheibe R., Wötzel M. et al. Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2005; 99 (10): 1229–240.
6. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме. *Пульмонология* 2009; 4: 96–102.
7. Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2006: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2007.
8. Стандартизация тестов исследования легочной функции. *Пульмонология* 1993; прил.: 1–92.
9. Moser R., Fehr J., Bruijnzeel P.L. IL-4 controls the selective endothelium-driven transmigration of eosinophils from allergic individuals. *J Immunol.* 1992; 149: 1432–1438.
10. de Vries J.E. The role of IL-13 and its receptor in allergy and inflammatory responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 165–169.
11. Matsunaga K., Yanagasima S., Ueshima K. et al. Airway cytokine expression measured by means protein array in exhaled breath condensate: correlation with properties in asthmatic patients. *Rinsho Byori* 2007; 55 (4): 375–380.
12. Shahid S.K., Kharitonov S.A., Wilson N.M. et al. Increased interleukin-4 and decreased interferon-gamma in exhaled breath condensate of children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1290–1293.
13. Brunetti L., Francavilla R., Tesse R., Armenio L. Exhaled breath condensate cytokines and pH in pediatric asthma and atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29 (5): 461–467.
14. Matsunaga K., Yanagisawa S., Ichikawa T. et al. Molecular mechanism of the additive effects of leukotriene modifier in asthmatic patients receiving steroid therapy. *Allergol. Int.* 2009; 58: 89–96.
15. Matsunaga K., Ichikawa T., Yanagisawa S. et al. Clinical application of exhaled breath condensate analysis in asthma: prediction of FEV₁ improvement by steroid therapy. *Respiration* 2009; 78 (4): 393–398.

Информация об авторах

Дугарова Ирина Далаевна – младший научный сотрудник лаборатории неинвазивных методов диагностики клинического отдела НИИ пульмонологии; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: idug2001@mail.ru
 Анаев Эльдар Хусеевич – д. м. н., зав. лабораторией неинвазивных методов диагностики клинического отдела НИИ пульмонологии; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: el_anaev@hotmail.com
 Оспельникова Татьяна Петровна – к. м. н., старший научный сотрудник отдела интерферонов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи; тел.: (499) 193-55-66; e-mail: ospelnikovat@mail.ru
 Чучалин Александр Григорьевич – академик РАМН, д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 01.04.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.248-07:616.24-008.7-074

Анализ межсистемного взаимодействия ряда нейроиммунных показателей при atopической бронхиальной астме у детей

Азербайджанский медицинский университет: 370072, Азербайджан, Баку, ул. К.Рагимова, 11

N.G.Sultanova

Analysis of intersystem interaction of some neuroimmune parameters in atopical asthma in children

Summary

When investigating 80 children with atopical asthma we revealed that marked disorders of cell-mediated immunity have been developed according to clinical severity of the disease. In patients with severe disease, the average level of VIP significantly dropped while plasma level of neurokinin A simultaneously raised. Serum cytokine measurement found that changes in cytokine concentration progressed while the disease worsening. So, the analysis of the intersystem interactions facilitates detection of inner interrelations of immune parameters, cytokine profile and neuropeptides which could be a specific process in atopical asthma.

Key words: bronchial asthma, children, neuropeptides, cytokines.

Резюме

При обследовании 80 детей с atopической бронхиальной астмой (БА) установлено, что в зависимости от клинической тяжести ее течения формируются выраженные изменения в клеточном звене иммунитета. При тяжелой форме заболевания достоверно снижался средний уровень вазоактивного интестинального пептида и одновременно повышался уровень нейрокина А в плазме крови. Анализ содержания цитокинов в сыворотке крови показал, что нарушения в цитокиновой системе прогрессируют по мере утяжеления патологического процесса. Анализ межсистемного взаимодействия позволяет выявить нарушения внутреннего взаимовлияния среди показателей иммунной системы, цитокинового профиля и нейропептидов, которые могут являться специфическим критерием atopической БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, нейропептиды, цитокины.

Современное определение бронхиальной астмы (БА), предложенное Глобальной инициативой по бронхиальной астме — GINA (2002, 2006), трактует ее как заболевание, основу которого составляют аллергическое воспаление дыхательных путей и связанная с ним гиперреактивность бронхов [1]. Гиперреактивность дыхательных путей — комплексное физиологическое нарушение, обусловленное гетерогенностью механизмов при БА. Одним из важных компонентов ее патогенеза являются нейрогенные механизмы [2, 3]. В формировании бронхиальной гиперреактивности участвует неадренергическая и нехолинергическая иннервация, и этот феномен возникает как результат воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов [4].

В настоящее время большое значение в патогенезе гиперреактивности бронхов при БА придается воспалительно-нейроиммунным процессам, опосредованным и регулируемым цитокинами и нейропептидами [2, 5, 6]. Вызывают интерес исследования роли нейропептидов в регуляции иммунного ответа.

Сложный патогенез БА не ограничивается только воспалением, развившимся в результате аллергических реакций, но включает в себя и механизмы нейрогенного воспаления с участием нейропептидов. Особый интерес представляет неадренергическая— нехолинергическая система иннервации (НАНХ-сис-

тема). Ее медиаторы — нейропептиды, образующиеся в эндокринно-активных клетках слизистой оболочки дыхательных путей, — представлены регуляторными пептидами с бронходилатирующим (вазоактивный интестинальный пептид — VIP) и бронхоконстрикторным (нейрокинин А) действием [7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимодействия некоторых нейроиммунных показателей при atopической БА у детей.

Материалы и методы

Обследование пациентов и клиничко-лабораторные исследования проводились на базе иммунологического отделения детской клинической больницы № 6 Баку и кафедры детских болезней № 2 Азербайджанского медицинского университета.

Изучение уровня нейропептидов и CD-маркеров лимфоцитов проводилось у 80 детей с БА в возрасте от 3 до 17 лет. Группу со среднетяжелой персистирующей БА составили 44 ребенка (55,0 %), с тяжелой персистирующей БА — 36 (45,0 %) детей. Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли у 56 детей с atopической БА. Группу со среднетяжелым течением заболевания составили 33 ребенка (58,9 %), с тяжелым течением — 23 (41,1 %). В контрольную группу вошли 15 здоровых детей.

Иммунный статус устанавливали, определяя показатели клеточного звена иммунитета ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лимфоциты) с использованием моноклональных антител (*Becton Dickinson*, США). Идентификацию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток периферической крови проводили методом проточной цитометрии на аппарате *Epics XL* (*Beckman Coulter*, Франция) с применением автоматического программного обеспечения. Для обработки результатов использовали программу *CellQuest* (*Becton Dickinson*, США), используя параметры прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеяния.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию вазоактивного интестинального пептида, нейрокина А, интерлейкина-10 и -12 (IL-10 и IL-12) в плазме и сыворотке крови наблюдаемых больных с использованием тест-систем (*Biosource*, США). Учет результатов ИФА выполняли на планшетном фотометре *Multi-scan plus* (*Labsystems*, Финляндия).

Данные, полученные в ходе исследования, обрабатывались методом математической статистики при помощи пакета программ *Statistica 6.0* [9]. Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического, средней ошибки среднего арифметического, пределов колебаний (*max* и *min*). Для оценки связей между признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Достоверность изменений показателей по сравнению с нормой определяли при помощи парного критерия Вилкоксона [10]. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Было установлено участие нейропептидов в развитии приступа БА у детей, что подтверждалось статистически достоверными различиями показателей VIP и нейрокина А в плазме крови обследуемых больных (рисунок). При тяжелом течении БА средний

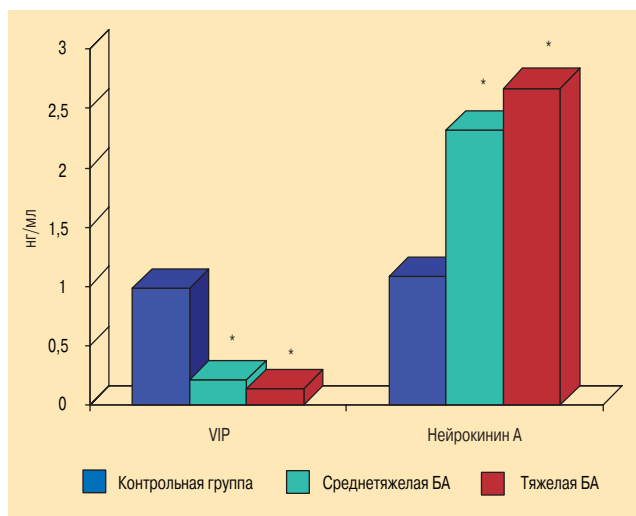


Рисунок. Содержание вазоактивного интестинального пептида и нейрокина А в плазме крови больных atopической БА. Примечание: * — достоверные различия у больных и лиц из контрольной группы; $p < 0,001$.

уровень VIP достоверно снижался ($0,13 \pm 0,01$ нг/мл vs $0,98 \pm 0,005$ нг/мл в группе контроля; $p < 0,001$). В группе со среднетяжелым течением заболевания значение VIP было в 1,6 раза выше и составило $0,21 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,001$ по отношению к контрольной группе).

По-видимому, такое значительное понижение уровня VIP в плазме крови больных atopической БА, с одной стороны, может являться результатом повышенного разрушения данного нейротрансмиттера различными пептидазами, вырабатываемыми эозинофилами, нейтрофилами и тучными клетками [8], а с другой — обусловлено снижением его синтеза. Вероятно, в бронхах, подвергшихся воспалительному изменению, при обострении патологического процесса может ускориться деградация VIP, что в свою очередь может привести к повышенной бронхоконстрикции. Вместе с тем известно, что при введении VIP больным БА он вызывает бронходилатацию и оказывает протективное действие на бронхоконстрикторные раздражители [3].

В группе с тяжелым течением заболевания также было установлено повышение концентрации другого нейропептида — нейрокина А в плазме крови ($2,67 \pm 0,09$ нг/мл vs $1,08 \pm 0,06$ нг/мл в контрольной группе; $p < 0,001$). При среднетяжелой БА его содержание несколько снижалось и составило $2,32 \pm 0,12$ нг/мл ($p < 0,001$ по отношению к группе контроля).

Столь выраженное повышение нейрокина А в плазме крови детей с atopической БА, по-видимому, свидетельствует о повышенной активности возбуждающих НАНХ-нервов. При этом НАНХ-бронхоконстрикция является следствием высвобождения нейропептидов, в данном случае нейрокина А, из сенсорных нервных окончаний, в результате чего может быть запущен аксоновый рефлекс [8]. Известно, что высвобождение сенсорных нейропептидов приводит к бронхоконстрикции, гиперемии, повышению сосудистой проницаемости и гиперсекреции слизи. Сенсорные нервы также передают сигнал в холинергические ганглии дыхательных путей, приводя к местной рефлекторной бронхоконстрикции [4]. Таким образом, нейрогенное воспаление может усиливать воспаление дыхательных путей при БА и провоцировать развитие гиперреактивности бронхов.

Хроническое аллергическое воспаление респираторного тракта с участием иммунокомпетентных клеток, лежащее в основе БА, способствует рефлекторному высвобождению периферических нейропептидов, которые могут вызывать такие эффекты, как вазодилатация, экссудация слизи, активация и дегрануляция воспалительных клеток и, в определенных условиях, сокращение гладкой мускулатуры.

При изучении лабораторных показателей периферической крови у детей с atopической БА была установлена также выраженная лимфопения, составившая 18,3 % (предел колебаний — 17,0–19,6 %) при среднетяжелом течении, 12,2 % (предел колебаний — 11,0–13,4 %) — при тяжелом течении vs 30,0 % (предел колебаний — 26,0–33,0 %) в группе контроля ($p < 0,01$), как показано в табл. 1.

Таблица 1

Показатели иммунной системы при БА различной степени тяжести

Показатели	Больные БА		Контрольная группа, n = 15
	среднетяжелая БА, n = 44	тяжелая БА, n = 36	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,82 (9,42–10,22)*	10,68 (10,17–11,19)*	7,95 (7,34–8,56)
Лимфоциты, %	18,3 (17,0–19,6)*	12,2 (11,0–13,4)*	30,0 (26,0–33,0)
CD3 ⁺ , %	42,5 (40,9–44,1)*	36,4 (29,6–43,2)*	62,9 (54,6–71,2)
CD4 ⁺ , %	23,8 (21,9–25,7)*	17,7 (13,9–21,5)*	37,3 (29,6–45,0)
CD8 ⁺ , %	18,7 (11,2–26,2)*	16,3 (12,7–19,9)	25,5 (18,2–32,8)
ИРИ (CD4 ⁺ / CD8 ⁺)	1,27 (1,14–1,40)*	1,08 (0,92–1,16)*	1,46 (1,34–1,58)

Примечание: CD3⁺ – общие Т-лимфоциты; CD4⁺ – Т-хелперы; CD8⁺ – Т-супрессоры; ИРИ – иммунорегуляторный индекс; * – $p < 0,01$ по отношению к контрольной группе.

Анализ распределения субпопуляционного состава лимфоцитов крови выявил статистически значимое уменьшение количества CD3⁺-лимфоцитов в обеих группах наблюдения. При этом при среднетяжелой персистирующей БА данный показатель составил 42,5 % (предел колебаний – 40,9–44,1 %), а при тяжелой персистирующей БА – 36,4 % (29,6–43,2 %) vs 62,9 % (54,6–71,2 %) в контрольной группе ($p < 0,01$), что, возможно, свидетельствует о снижении суммарного содержания Т-лимфоцитов за счет миграции этих клеток в очаг повреждения и о наличии хронического воспаления.

Концентрация иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов была изменена неравномерно. Преимущественно снизилось относительное содержание лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторными свойствами. Анализ относительного количества CD4⁺-лимфоцитов показал, что у больных происходит достоверное снижение данного показателя до 23,8 % (предел колебаний – 21,9–25,7 %) при среднетяжелой БА и до 17,7 % (13,9–21,5 %) – при тяжелой БА vs 37,3 % (29,6–45,0 %) в группе контроля ($p < 0,01$). Низкий уровень экспрессии рецепторов CD4⁺ свидетельствует о супрессии регуляторного звена иммунитета.

Уровень CD8⁺-лимфоцитов с цитотоксическими свойствами у детей с тяжелой и среднетяжелой atopической БА также были снижены. Среднее количество CD8⁺ составило 18,7 % (предел колебаний – 11,2–26,2 %) при среднетяжелой, 16,3 % (12,7–19,9 %) – при тяжелой БА и 25,5 % (18,2–32,8 %) – в контрольной группе ($p < 0,01$). Статистически значимое снижение относительной численности CD8⁺-популяции лимфоцитарных клеток у больных с тяжелым и среднетяжелым течением atopической БА свидетельствует о нарушенной регуляции иммунного ответа.

Выявленное нарушение регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4⁺/CD8⁺) привело к существенной инверсии иммунорегуляторного индекса. Самый низкий показатель ИРИ соответствовал тяжелому течению atopической БА.

Анализ иммунного гомеостаза детей с тяжелым и среднетяжелым персистирующим течением atopической БА выявил наличие иммунодепрессии, которая характеризовалась определенным набором измененных показателей иммунного статуса: относительной лимфопенией, сниженной экспрессией рецепторов CD3⁺-, CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов,

снижением показателей иммунорегуляторного индекса.

Таким образом, у детей с atopической БА наряду с изменениями в иммунной системе колеблется содержание нейропептидов в крови, что, в конечном итоге, ведет к нарушению нейроиммунных взаимоотношений у этих больных. Значение взаимосвязи этих нарушений в патогенезе atopической БА требует дальнейшего изучения.

На сегодняшний день известно, что продуцируемые иммунокомпетентными клетками интерлейкины выполняют не только иммунорегуляторную, но и определенную нейрорегуляторную функцию и обозначаются как мессенджеры нейроиммунного взаимодействия [6].

При изучении содержания IL-10 и IL-12 в сыворотке крови больных atopической БА различной тяжести было установлено значительное отличие от показателей контрольной группы, что указывает на имеющиеся нарушения в цитокиновом статусе обследованных детей. Статистически значимым было изменение уровня IL-10, который был выше контрольного значения в 3,1 раза при среднетяжелой БА ($7,45 \pm 0,39$ пг/мл vs $2,37 \pm 0,35$ пг/мл в контрольной группе; $p < 0,001$) и в 4,0 раза – при тяжелой БА ($9,570 \pm 0,64$ пг/мл vs $2,37 \pm 0,35$ пг/мл соответственно; $p < 0,001$). Заметно увеличилась концентрация IL-12. Среднее содержание этого цитокина в сыворотке крови при среднетяжелом течении заболевания составило $157,0 \pm 7,1$ пг/мл, при тяжелом – $228,5 \pm 12,5$ пг/мл, что превышало показатели средней популяционной нормы ($74,9 \pm 7,2$ пг/мл) в 2,1 и 3,0 раза соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об изменении содержания как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови детей с БА в зависимости от тяжести течения. Выявленные отклонения в цитокиновом профиле, в формировании которого значительную роль играют нарушения клеточного иммунитета, являются одним из ведущих патогенетических звеньев, определяющих развитие заболевания.

В настоящее время существует настоятельная необходимость в применении методических подходов, позволяющих количественно оценить степень межсистемного взаимодействия различных клинико-лабораторных показателей – как в норме, так и при патологии [11]. В связи с этим при анализе полученных

результатов исследования использовался прием, основанный на изучении межсистемных соотношений. Особое внимание уделялось корреляционному анализу как методу оценки взаимосвязи между различными показателями. Чтобы установить силу и направленность взаимосвязи количественных признаков, был проведен парный корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции. Функциональная связь при коэффициенте корреляции до 0,5 оценивалась как слабая, при 0,5–0,7 – как средняя, при 0,7–1,0 – как сильная. При анализе учитывались только связи с коэффициентом корреляции $r > 0,5$, отражающие среднюю и сильную зависимость между признаками.

В табл. 2 представлена структура корреляционных соотношений между изученными показателями у больных atopической БА.

При atopической БА VIP связан достоверной обратной корреляционной зависимостью с нейрокинином А ($r = -0,54$; $p < 0,05$) и IL-10 ($r = -0,60$; $p < 0,05$), а также прямой корреляционной зависимостью с CD4⁺-лимфоцитами ($r = +0,66$; $p < 0,05$). Нейрокинин А в группе больных atopической БА тесно положительно коррелирует с уровнем CD4⁺-лимфоцитов ($r = +0,54$; $p < 0,05$) и IL-12 ($r = +0,77$; $p < 0,05$). По результатам анализа, CD3⁺-лимфоциты обнаруживали достоверную корреляционную зависимость от CD4⁺-лимфоцитов ($r = -0,51$; $p < 0,05$) и IL-10 ($r = +0,66$; $p < 0,05$), в остальных случаях корреляционная зависимость была недостоверной. CD4⁺-лимфоциты находились в корреляционной связи с IL-10 ($r = +0,77$; $p < 0,05$) и IL-12 ($r = +0,83$; $p < 0,05$). Анализ представленных данных показал, что CD8⁺-лимфоциты имеют 2 достоверные корреляционные зависимости от IL-10 ($r = +0,60$; $p < 0,05$) и IL-12 ($r = +0,77$; $p < 0,05$). С IL-10 при atopической БА коррелировал IL-12 ($r = +0,71$; $p < 0,05$).

Для решения поставленной задачи использовали показатель межсистемных соотношений [11, 12] в организме, который учитывает выраженность взаимодействия отдельного параметра со всеми остальными, а его величина определяется как сумма коэффициентов корреляции (суммируются только коэффициенты со средней и сильной зависимостью между признаками, независимо от знака корреляции, по формуле:

$$y = \sum_{i=1}^n r_i$$

где y – суммарная взаимосвязь одного показателя со всеми остальными.

Суммируя полученные данные, можно отметить, что по количеству межсистемных взаимосвязей при atopической БА лидируют 2 показателя – IL-10 и CD4⁺-лимфоциты, у которых сумма значимых коэффициентов корреляции составила 3,34 и 3,31 соответственно. Затем следуют IL-12 (суммарная выраженность взаимодействия – 3,08), нейрокинин А, VIP, CD8⁺-лимфоциты и CD3⁺-лимфоциты (1,85; 1,8; 1,37 и 1,17 соответственно).

Таким образом, можно констатировать, что при atopической БА общая структура численных характеристик межсистемных взаимосвязей принимает следующий вид:

$$IL-10 > CD4^+ > IL-12 > \text{нейрокинин А} > VIP > CD8^+ > CD3^+$$

Описанный выше подход к анализу корреляционной зависимости использовали для оценки особенностей иммунного статуса в контрольной группе здоровых детей и получили следующую запись:

$$IL-12 > CD3^+ > \text{нейрокинин А} > VIP > IL-10 > CD8^+ > CD4^+$$

Затем сравнили интегральные характеристики взаимодействия изученных показателей при atopической БА и у здоровых детей. В контрольной группе по силе межсистемного взаимодействия с остальными показателями на 1-м месте находится IL-12, при atopической БА он смещается на 3-е место, а главную позицию занимает IL-10 (на 5-м месте в группе здоровых). CD4⁺-лимфоциты, занимающие 7-е место, в контрольной группе в группе больных перемещаются на 2-е, а CD3⁺-лимфоциты со 2-го места в группе здоровых детей – на последнее место в группе больных.

Выявленные изменения в структуре межсистемных взаимодействий можно, по-видимому, объяснить следующим образом. Учитывая, что IL-12 способствует переходу Т-хелперных клеток из Th0 в Th1, т. е. имеет большое значение в развитии иммунного ответа Th1-типа, у здоровых лиц он в меньшей степени находится под регулирующим влиянием IL-10, чем при atopической БА. Перемещение IL-12 на 3-е место по степени регулирующего влияния указывает на то, что при БА начинает преобладать иммунный ответ Th2-типа, что подтверждается перемещением IL-10, влияющего на переход Th0 в Th2, с 5-го места в контрольной группе на 1-е место при БА.

С другой стороны, изучаемые нейропептиды как у здоровых лиц, так и у больных БА находятся в середине представленных рядов, что может быть

Таблица 2

Структура корреляционных соотношений изученных показателей у больных atopической БА

Показатели	Нейрокинин А	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	IL-10	IL-12
VIP	-0,54*	-0,22	+0,66*	+0,31	-0,60*	-0,10
Нейрокинин А		-0,37	+0,54*	+0,34	+0,43	+0,77*
CD3 ⁺			-0,51*	+0,20	+0,66*	+0,10
CD4 ⁺				+0,10	+0,77*	+0,83*
CD8 ⁺					+0,60*	+0,77*
IL-10						+0,71*

Примечание: знак “-” свидетельствует об обратной зависимости между сопоставляемыми показателями; * – средняя и сильная зависимость при $p < 0,05$.

обусловлено их взаимным влиянием на остальные показатели.

Заключение

Таким образом, изучив изменения в системе взаимосвязей исследованных показателей по данным корреляционного анализа, можно отметить, что при atopической БА система внутреннего взаимовлияния параметров иммунной системы, цитокинового профиля и нейропептидов нарушается.

Литература

1. Григорьев К.И., Хан М.А., Григорьева О.К. Бронхиальная астма: GINA, новые инициативы и детская пульмонологическая практика. Мед. помощь 2007; 3: 3–8.
2. Лев Н.С. Клинико-патогенетическое значение нейропептидов при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис.... канд. мед. наук. М.; 1994.
3. Casale T.B. Neuropeptides and the lung. J. Allergy Clin. Immunol. 1991; 88 (1): 1–14.
4. Wallengren J., Hakanson R. Effects of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in human skin and their involvement in sensory nerve-mediator responses. Eur. J. Pharmacol. 1987; 143 (2): 267–273.
5. Пелецкий А.М., Романюк Л.И., Кузнецова Л.В. Цитокиновый профиль в сыворотке крови при лечении больных бронхиальной астмой с использованием Эриуса. Астма 2003; 1: 9–12.
6. Цитокины, интерлейкины, монокины и лимфокины. Значение в регуляции иммунного ответа и межсистемных взаимодействий: метод. рекомендации / Сост.: Коростелев А.А., Лисаченко Г.В., Кострова Т.О. и др. Кемерово; 2005.
7. Barnes P.J., Baraniuk J.N., Belyvis M.G. Neuropeptides in the respiratory tract. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 144 (5): 1391–1399.
8. Cheung D. Neutral endopeptidase activity and airway hyperresponsiveness to neurokinin A in asthmatic subjects in vivo. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 1467–1479.
9. Боровиков В.П. Популярное введение в программу STATISTICA. М.: Компьютер Пресс; 1998.
10. Айвазян С.А. Статистическое исследование зависимостей. М.; 1968.
11. Баяевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина; 1979.
12. Udut V.V., Naumov S.A., Karpov A.B., Volovodenco V.A., Dygai A.M. Structural organisation of life support system at pathologic process development. Pathophysiology 1995; 2: 123–127.

Информация об авторе

Султанова Наиля Гасановна – к. м. н., доцент кафедры детских болезней № 2 Азербайджанского медицинского университета; тел.: +9 (9450) 222-36-46; e-mail: naila_sultanova@hotmail.com

Поступила 04.02.10
© Султанова Н.Г., 2010
УДК 616.248-053.2-092

О.В.Лаврова¹, М.А.Петрова¹, Г.Б.Федосеев¹, Т.Э.Иващенко², Е.А.Шаповалова², О.С.Андреева¹,
М.Н.Захарова¹, М.В.Вахарловская¹

Система профилактики аллергических заболеваний у детей, рожденных матерями, страдающими бронхиальной астмой

1 – Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 6 / 8;

2 – НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН: 194034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

O.V.Lavrova, M.A.Petrova, G.B.Fedoseev, T.E.Ivashchenko, E.A.Shapovalova, O.S.Andreeva, M.N.Zakharova, M.V.Vakharlovskaya

Prevention of allergic diseases in children of mothers with asthma

Summary

The aim of the study was to develop an effective therapeutic, diagnostic and organizing system of medical aid to child-bearing women with asthma and primary prevention of allergic diseases, particularly asthma, in children. Five hundred pregnant women with confirmed asthma and 532 children were investigated. Spirometry and body plethysmography were performed in all the women. Obstetricians performed clinical follow-up, serial ultrasound examination, Doppler scan of the fetoplacental unit and laboratory assessment of hemostasis. These procedures allowed to decrease frequencies of gestosis, chronic placental insufficiency, potential miscarriage, threatened preterm labor, and premature delivery. Primary prevention of allergic diseases in children during their mother's pregnancy has led to elimination of different types of allergens. Therefore, implementation of a new approach to management and follow-up of pregnant women with asthma and their newborns in several hospitals showed its effectiveness.

Key words: bronchial asthma, pregnancy, children, primary prevention.

Резюме

Целью исследования явилась разработка преемственной лечебно-диагностической и организационной системы помощи женщинам детородного возраста, страдающим бронхиальной астмой (БА), и подходов к первичной профилактике аллергических заболеваний, в частности БА, у рожденных ими детей. Проведено клинично-функциональное обследование и наблюдение 500 беременных женщин, страдающих БА, на протяжении всего периода беременности с момента обращения и после родов и их 532 детей. На основании результатов обследования, включавшего в себя спирографию и общую плетизмографию, разрабатывался индивидуальный план профилактических и лечебных мероприятий, давались рекомендации по предотвращению сенсибилизации организма. С учетом рекомендаций пульмонолога акушером-гинекологом осуществлялись комплекс лечебно-профилактических мероприятий, динамическое ультразвуковое исследование, доплерометрия фетоплацентарного комплекса, исследование системы гемостаза. На всех этапах проводились мероприятия по первичной профилактике аллергических заболеваний у детей. Дети с рождения находились под наблюдением педиатра-аллерголога. Комплексное обследование и лечение беременных, страдающих БА, позволило снизить частоту развития гестозов, хронической плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности. Благодаря мероприятиям по первичной профилактике аллергических заболеваний у детей, проводившимся в течение всей беременности, удалось добиться снижения заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и развития аллергических заболеваний у детей, матери которых соблюдали врачебные рекомендации. Была показана высокая эффективность новой модели диспансеризации и лечения беременных, больных БА, и родившихся у них детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, беременность, дети, первичная профилактика.

Течение беременности у женщин, больных бронхиальной астмой (БА), является предметом исследования > 50 лет во всех странах мира. Частота БА у беременных женщин, по данным зарубежных авторов, колеблется от 1 % [1] до 13,8 % [2]. В проведенном в женских консультациях Санкт-Петербурга анкетировании на наличие симптомов БА указали 11,8 % опрошенных. С учетом того, что только в Санкт-Петербурге одновременно вынашивают детей > 40 тыс. женщин, очевидна важность своевременного выявления этого заболевания у беременных и обеспечения контроля над ним. Еще одним крайне важным аспектом является необходимость снижения риска развития аллергического заболевания у детей, матери которых страдают БА, причем профилактические мероприятия должны начинаться на

этапе внутриутробного развития, т. к. большинство факторов окружающей среды определяют развитие atopического процесса еще в пренатальном периоде [3]. В настоящее время не существует разработанной организационной системы, позволяющей проводить первичную профилактику аллергических заболеваний, в частности БА. Нет обоснованных рекомендаций врачам различных специальностей (терапевтам, пульмонологам, акушерам-гинекологам, неонатологам, педиатрам) по контролю БА в период беременности, а также по курации детей с отягощенной аллергической патологией наследственностью.

Цель настоящего исследования – разработка преемственной лечебно-диагностической и организационной системы помощи женщинам детородного возраста, страдающим БА, и подходов к первичной

профилактике аллергических заболеваний, в частности БА, у рожденных ими детей.

Материалы и методы

Была разработана система помощи беременным женщинам, страдающим БА, первым этапом которой стало направление их в НИИ пульмонологии (Санкт-Петербург) терапевтами женских консультаций. С 01.01.02 и до 01.01.08 у пульмонолога проконсультировались 724 больных, диагноз БА был подтвержден у 608 женщин (все они были взяты под наблюдение). С 2002 по 2007 гг. на базе НИИ пульмонологии и клиники госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова было проведено клинко-функциональное обследование 500 беременных женщин, страдающих БА. Пациенток с БА наблюдали на протяжении всего периода беременности с момента обращения и после родов. Возраст больных колебался от 17 до 43 лет и в среднем составил $27,73 \pm 5,20$ года. Диагностика формы и тяжести течения БА осуществлялась на основании международных согласительных документов (GINA, 2002). Распределение больных по формам и тяжести течения БА представлено в табл. 1. Группу сравнения составили 100 беременных (средний возраст — $27,74 \pm 0,24$), родоразрешившихся в эти же годы в родильном отделении клиники акушерства и гинекологии СПбГМУ.

На фоне беременности 208 больных (41,6 %) отметили ухудшение самочувствия, 24 (4,8 %) — улучшение. Изменений в самочувствии не было в 34 % случаев (у 170 женщин), дебют БА был зарегистрирован у 40 женщин (8 %). У 58 пациенток (11,6 %) заболевание носило трудно контролируемый характер. Более 60 % женщин (331) обратились к пульмонологу в фазе обострения заболевания, причем в 27,2 % случаев (у 136 женщин) обострение было расценено как среднетяжелое и тяжелое. Сенсибилизация к различным аллергенам была выявлена у 487 пациенток (97,4 %).

С 01.01.02 по 31.12.07 были взяты под наблюдение 534 ребенка, родившихся от матерей, страдающих БА. Среди них было 277 (51,68 %) мальчиков, 257 (48,32 %) девочек. Средний вес новорожденных составлял $3\,363,94 \pm 44,06$ г, рост — $51,15 \pm 0,20$ см, что не отличалось от значений в группе сравнения ($3\,373,80 \pm 92,03$ г и $51,08 \pm 0,44$ см соответственно).

Детей с весом $< 2\,900$ г было 69 (12,87 %), в группе сравнения — 11 (11 %), детей с весом $> 3\,500$ г — 204 (38,06 %).

После родов неонатолог оценивал состояние ребенка и давал рекомендации по предотвращению сенсибилизации организма, которые включали в себя 2 основные группы мероприятий:

- 1) меры по развитию толерантности к аллергенам: сохранение полностью грудного вскармливания ребенка до 6-го мес. жизни, максимальное пролонгирование смешанного вскармливания; исключение из рациона матерей коровьего молока на период лактации, т. к. его антигены могут присутствовать и в грудном молоке; при развитии гипогалактии в качестве альтернативы грудному молоку рекомендовались высокогидролизированные смеси; введение соков и прикормов — только после 6-го мес. жизни ребенка;
- 2) элиминационные мероприятия: рекомендовалось максимально оградить ребенка от действия различных групп аллергенов (подчеркивалась необходимость создания гипоаллергенных бытовых условий, назначалась гипоаллергенная диета в соответствии с национальными рекомендациями).

В дальнейшем с месячного возраста дети находились под наблюдением педиатра-аллерголога. В годовалом возрасте состояние их здоровья было оценено по специальной анкете.

Было проведено комплексное клинко-функциональное обследование всех беременных в клинике госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова и в НИИ акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О.Отта (Санкт-Петербург). На основании его результатов разрабатывался индивидуальный план профилактических и лечебных мероприятий. Лечение проводилось в соответствии с тяжестью течения и фазой БА, с учетом соответствия применяемых препаратов критериям безопасности Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США. Состояние всех пациенток отслеживалось пульмонологом вплоть до родоразрешения, наблюдение велось и в послеродовом периоде. Акушером-гинекологом осуществлялись лечебно-профилактические мероприятия, направленные на коррекцию акушерско-гинекологической патологии. В I триместре уточнялась необходимость поддерживающей гормональной терапии. Во II триместре проводились лечение угрозы прерывания беременности, урогенитальных инфекций, профи-

Таблица 1
Формы и тяжесть заболевания у пациенток с БА

БА	Аллергическая, n (%)	Смешанная, n (%)	Неаллергическая, n (%)	Всего, n (%)
Дебют	38 (8,12)	1 (4,55)	1 (11,11)	40 (8,00)
Легкая интермиттирующая	190 (40,60)	2 (9,09)	2 (22,22)	194 (38,80)
Легкая персистирующая	157 (33,55)	6 (27,27)	2 (22,22)	165 (33,00)
Среднетяжелая персистирующая	77 (16,45)	9 (40,91)	4 (44,44)	90 (18,00)
Тяжелая персистирующая	6 (1,28)	4 (18,18)	1 (11,11)	11 (2,20)
Всего	468 (93,40)	22 (4,40)	10 (2,2)	500 (100)

лактика плацентарной недостаточности. В III триместре принимались меры по улучшению маточного кровотока, профилактике и терапии фетоплацентарной недостаточности, профилактике и лечению гестозов, индивидуальной подготовке к родам.

Комплекс обследования включал в себя:

- физикальное обследование;
- исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методами спирометрии, общей плетизмографии, и проведение пробы с β_2 -адреномиметиком;
- доплерографию фетоплацентарного комплекса;
- гистологическое исследование тканей плаценты в перинатальном периоде.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общих методов параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета программ SPSS 12.0.

Результаты и обсуждение

Анализ клинических данных у 500 беременных (основная группа) показал, что наиболее часто при первичном осмотре больные предъявляли жалобы на затруднение дыхания — в 37,60 % случаев (188 пациенток), приступы удушья возникали в среднем во всех триместрах 18,60 % (93 пациентки). Кашель беспокоил 22 % (110) больных, дистантные хрипы в грудной клетке — 11,80 % (59) женщин. У ~ 16 % пациенток, предъявлявших разнообразные жалобы, отсутствовали аускультативные признаки обструктивных нарушений. И напротив, у ~ 40 % больных, не предъявлявших жалоб, были обнаружены объективные признаки бронхиальной обструкции различной степени выраженности. Наиболее явным это несоответствие было у пациенток с легкой персистирующей БА. Более 60 % больных этой группы при наличии аускультативных признаков обструкции бронхов не предъявляли жалоб. Среди 402 женщин, которым было проведено исследование ФВД, 147 (36,57 %) не отмечали проявлений заболевания. При аускультативном исследовании признаки обструктивных нарушений были обнаружены у 74 больных (50,34 %). При исследовании ФВД у этих пациенток выявлено значительное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), моментальной объемной скорости после выдоха 50 % форсированной жизненной емкости легких (МОС₅₀), удельной проводимости бронхов (Sgaw) и повышение бронхиального сопротивления (Raw)

(для всех показателей $p < 0,01$ по сравнению с группой без аускультативных признаков обструкции).

Таким образом, снижение ОФВ₁ и МОС₅₀ подтверждает наличие обструктивных нарушений, обнаруженных при аускультации, даже при полном отсутствии активных жалоб. Однако у $> 1/3$ больных с нормальными результатами спирографического исследования регистрировались повышение Raw и снижение Sgaw разной степени выраженности, что доказывает значимость общей плетизмографии в диагностике ранних проявлений бронхиальной обструкции. Не обнаружены отличия показателей ФВД у беременных с БА в фазе ремиссии заболевания от данных, полученных при исследовании группы сравнения (женщин без БА), даже в 3-м триместре беременности. Газовый состав крови у пациенток с различной тяжестью течения БА при обострении заболевания также достоверно не отличался от такового в группе сравнения.

Наиболее частым осложнением 1-й половины беременности у обследованных больных был ранний токсикоз разной степени выраженности — у 233 женщин (46,6 %). Общее число пациенток, страдавших токсикозом, достоверно не различалось в группах пациенток с БА и сравнения. Было выявлено достоверное влияние степени тяжести БА на частоту и выраженность симптомов токсикоза ($p < 0,01$). У беременных с обострением БА в I триместре вдвое чаще регистрировались явления токсикоза, чем у больных, находившихся в этот период в фазе ремиссии (у 32 (66,67 %) и 16 (33,33 %) женщин соответственно).

Еще одним осложнением беременности, сохранявшимся в течение всего ее срока, была угроза прерывания. В I триместре она регистрировалась у 160 женщин (32,0 %), во II — у 109 (21,8 %), угроза преждевременных родов возникала у 95 пациенток (19,0 %). Различий в частоте встречаемости этого осложнения беременности по триместрам между больными БА и группой сравнения выявлено не было. Частота встречаемости этого осложнения была пропорциональна тяжести течения БА (в I триместре), выраженности обострения заболевания (в I и III триместрах).

Результаты, свидетельствующие о значимости адекватной терапии БА как для предупреждения угрозы прерывания беременности, представлены в табл. 2. Очевидно, что назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) позволило достоверно

Таблица 2
Наличие угрозы прерывания беременности и характер лечения

Терапия	I триместр, n (%)	II триместр, n (%)	III триместр, n (%)
Не проводилась (n = 346)	122 (35,26)	83 (23,99)	70 (20,23)
Не использовались иГКС (n = 45)	9 (20,0)	11 (24,44)	9 (20,0)
Применялись иГКС (n = 109)	29 (26,61)	15 (13,76)	16 (14,68)
p	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примечание: p_{1-2} — достоверность различий между группой без терапии и группой терапии без использования иГКС; p_{1-3} — между группой без терапии и группой, в которой применялись иГКС; p_{2-3} — между группой терапии без применения иГКС и группой, в которой использовались иГКС.

уменьшить частоту этого осложнения в течение всей беременности.

Самым серьезным осложнением 2-й половины беременности был гестоз, явления которого обнаруживались у 220 больных БА (44,0 %), практически таким же было количество женщин с гестозом и в группе сравнения (42,0 %). Число пациенток с явлениями гестоза было максимальным при дебюте БА на фоне беременности (50 %) и прогрессивно уменьшалось при нарастании степени тяжести заболевания. Отличия частоты гестоза были достоверными между группами женщин с дебютом заболевания и со среднетяжелой БА ($p < 0,05$). У пациенток с обострением БА во II триместре частота гестоза была выше ($p < 0,05$), причем в большей степени сроки обострения влияли на развитие данного осложнения средней и тяжелой степени. Чаще всего гестоз диагностировали у больных с трудно контролируемым течением БА (в 53,45 % случаев), причем у них преобладали его среднетяжелая и тяжелая формы (27,59 %). Почти так же часто (в 50 % случаев) гестоз регистрировался у пациенток с дебютом БА на фоне беременности, но в данной группе он был преимущественно легким. Частота развития гестоза была достоверно выше ($p < 0,01$) среди 164 женщин, у которых не проводилось лечение БА (47,40 %), по сравнению с 29 пациентками, получавшими ИГКС (26,61 %).

Больные БА в 86,2 % случаев родоразрешились в срок, у 40 женщин (8,0 %) роды произошли преждевременно, у 29 (5,8 %) — на сроке > 40 нед., что незначительно отличалось от аналогичных показателей группы сравнения. Кесарево сечение было проведено 96 больным (19,2 %), частота и характер показаний к данной операции не отличались от таковых в группе сравнения. На повышение частоты преждевременных родов достоверно влияло ($p < 0,05$) наличие у пациенток обострения БА в III триместре беременности (в подгруппах с обострением БА в I и II триместрах частота преждевременных родов составляла 7,73 %, при обострении в III триместре — 21,43 %) и гестоза (при наличии данного осложнения число больных, родоразрешившихся преждевременно, составило 26 (11,82 %), 14 (5,0 %) — при отсутствии).

Анализ результатов гистологического исследования плаценты у пациенток с БА показал, что на нарушение ее формирования оказывает достоверное ($p < 0,05$) влияние тяжесть течения заболевания. В развитии хронической плацентарной недостаточности основную роль играло неблагоприятное течение БА в период беременности. Так, при трудно контролируемом ее течении у 14 женщин (65,78 %) имелись признаки декомпенсированной плацентарной недостаточности. При этом зарегистрировано достоверное ($p < 0,01$) преобладание числа больных с соответствием развития плаценты сроку беременности, которым проводилась адекватная базисная терапия (70,81 % — 39 человек), по сравнению с группой больных, не получавших по показаниям ИГКС (45,83 % — 11 человек).

Был проведен анализ антропометрических показателей 500 детей, из них мальчиков — 258 (51,6 %),

девочек — 242 (48,4 %). Средний вес новорожденных составил $3366,61 \pm 45,11$, средний рост — $51,18 \pm 0,22$. Новорожденные мужского пола весили в среднем $3417,46 \pm 60,36$ г, женского пола — $3312,39 \pm 66,86$ г ($p < 0,05$), рост соответственно достигал $51,46 \pm 0,30$ см и $50,89 \pm 0,32$ см ($p < 0,01$). Менее 3 500 г весили 195 детей (39,0 %), из них 114 мальчиков (44,19 %) и 81 девочка (33,47 %). Детей с весом менее 2 900 граммов оказалось всего 64 (12,80 %), из них мальчиков — 29 (11,24 %), девочек — 35 (14,46 %). Различий в сроках родоразрешения матерей новорожденных мужского и женского пола обнаружено не было. Вес и рост новорожденных достоверно снижались при нарастании у матерей тяжести течения БА от 3 549,47 $\pm$ 154,50 г (дебют заболевания на фоне беременности) до 2 981,00 $\pm$ 175,71 г (тяжелая БА; $p < 0,01$). При трудно контролируемом течении БА у женщин средний вес их детей (3 271,89 $\pm$ 96,05 г) был достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у новорожденных, матери которых перенесли дебют БА на фоне беременности (3 549,47 $\pm$ 154,50 г). Имелась тенденция к снижению среднего веса в группе детей, у матерей которых значительно снижался ОФВ₁ в III триместре беременности. Выявлены прямые корреляции между уровнем ОФВ₁ в III триместре, весом и ростом новорожденных. При сравнении среднего веса новорожденных (3 135,00 $\pm$ 321,11 г), у матерей которых значительное повышалось Raw, с группой детей, матери которых имели нормальный уровень Raw (3 405,48 $\pm$ 86,39 г), были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$). Однако следует подчеркнуть, что даже при БА тяжелого течения у женщин средний вес новорожденных (2 981,00 $\pm$ 175,71 г) был в пределах границ нормы, принятой в России (2 900 г), и существенно выше границы нормы, распространенной за рубежом (2 500 г). Тяжесть течения БА у женщин прямо коррелировала с числом новорожденных мужского пола, в особенности при среднетяжелом течении БА во время беременности. У матерей новорожденных женского пола достоверно чаще регистрировались нормальные показатели ОФВ₁, Sgaw и Raw в I триместре беременности, значительные и резкие нарушения у них встречались в ~ 3 раза реже, чем у матерей мальчиков.

Был проведен анализ состояния здоровья 262 детей, родившихся в период с 01.01.02 по 31.12.05. К моменту начала математической обработки полученных данных всем детям этой группы исполнилось минимум 2 года. Показатели заболеваемости изучены у всех детей до 2 лет, развитие БА регистрировалось независимо от возраста на момент дебюта. В этой группе мальчиков было 139 (53,05 %), девочек — 123 (46,95 %). Число детей, получавших грудное молоко, было достаточно велико — 85,5 % (по данным Госкомстата, в Санкт-Петербурге в целом этот показатель составляет 42 %), средняя длительность грудного вскармливания ($4,46 \pm 0,31$ мес.) также значительно превышала среднее значение по городу (2,5 мес.). Половина детей получала чисто грудное вскармливание > 4 мес., $1/3$ — > 6 мес. К 12-месячному возрасту получали грудное молоко $\sim 1/2$ детей.

Таблица 3

Частота острых кожных аллергических реакций и хронического atopического дерматита у детей, матери которых перенесли токсикоз беременных

Токсикоз у матери	Мальчики			Девочки			Всего детей		
	n	абс.	%	n	абс.	%	n	абс.	%
Острые кожные аллергические реакции									
Отмечен	72	42	58,33	71	42	59,15	143	84	58,74
Не отмечен	67	27	40,30	52	14	26,92	119	41	34,45
Хронический atopический дерматит									
Отмечен	72	20	27,78	71	18	25,35	143	38	26,57
Не отмечен	67	15	22,39	52	7	13,46	119	22	18,49
$p_{1-2} < 0,01$			$p_{1-2} < 0,01$			$p_{1-2} < 0,01$			
			$p_{3-4} < 0,05$						

Примечание: p_{1-2} – достоверность различий у детей с острыми кожными аллергическими, матери которых переносили и не переносили токсикоз; p_{3-4} – достоверность различий у детей с хроническим atopическим дерматитом, матери которых переносили и не переносили токсикоз.

У детей раннего возраста чаще всего встречались острые кожные аллергические реакции (124 ребенка – 47,33 %), хронический atopический дерматит (60 детей – 22,9 %), острые респираторные вирусные заболевания (63 ребенка – 24,05 %). Было установлено влияние перенесенного матерью токсикоза на частоту развития острых кожных аллергических реакций и хронического atopического дерматита у детей (табл. 3).

Анализ полученных данных показал, что повторными острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) дети страдали достоверно ($p < 0,05$) чаще после 1 года (100 случаев – 38,17 %), чем до 1 года (63 случая – 24,05 %), – чаще мальчики (40 – 28,78 %), чем девочки (23 – 18,70 %). Дети матерей, перенесших гестоз, достоверно чаще ($p < 0,01$) переносили ОРВИ до годовалого возраста (50 случаев – 40,65 %) и после него (59 случаев – 52,03 %), чем дети женщин без гестоза в анамнезе (23 (16,55 %) и 41 (25,90 %) соответственно). Чисто грудное вскармливание > 4 мес. приводило к достоверному ($p < 0,05$) снижению числа часто болеющих ОРВИ детей в возрасте до 1 года (21 случай (14,38 %) и после 1 года – 38 (26,03 %)), по сравнению с грудным вскармливанием до 4 мес. (60 (26,79 %) и 85 (38,39 %) соответственно), а также искусственным вскармливанием (11 (28,95 %) и 15 (36,84 %) соответственно). Соблюдение матерью гипоаллергенной диеты в период грудного вскармливания приводило к снижению заболеваемости ОРВИ после годовалого возраста (табл. 4).

БА была диагностирована у 18 (6,87 %) детей, из них 15 (10,79 %) мальчиков и 3 (2,44 %) девочек ($p < 0,01$). Средний возраст, в котором выявлялась БА, у мальчиков составил $2,15 \pm 0,63$ года, у девочек –

$2,80 \pm 0,31$ года. Существенно чаще заболевание дебютировало у детей, матери которых отказались от приема иГКС в пользу других препаратов (8 случаев – 44,44 %), по сравнению с группой детей, матери которых получали адекватную базисную терапию (4 случая – 22,22 %). При длительности грудного вскармливания > 4 мес. заболели БА всего 7 детей (4,79 %), а при искусственном вскармливании – 4 ребенка (10,53 %). У матерей, соблюдавших гипоаллергенную диету во время грудного вскармливания, дети реже заболевали БА (8 случаев – 5,23 %), по сравнению теми женщинами, которые диету не поддерживали (10 детей – 9,17 %). У 13 (72,22 %) из 18 заболевших БА детей имелись признаки аллергии к коровьему молоку. Лишь у 22,22 % детей с БА не было острых или хронических аллергических кожных заболеваний. БА дебютировала у детей, страдавших острым бронхитом > 3 раз в год, в 10 случаях (26,32), а у переносивших его 1 раз в год – в 2 случаях (11,76 %).

Заключение

Таким образом, внедрение в ряде лечебных учреждений новой модели диспансеризации и лечения беременных женщин с БА и родившихся у них детей показало ее высокую эффективность. Был достигнут контроль БА, достоверно снизилась частота осложнений беременности (угроза прерывания, гестозы, плацентарная недостаточность), и реже встречались ОРВИ и аллергические заболевания у детей, матери которых соблюдали врачебные рекомендации. Подверженность детей, родившихся у женщин с БА, ОРВИ, аллергическим заболеваниям и обструктивной патологии определяется характером течения БА

Таблица 4

ОРВИ у детей после 1 года и соблюдение диеты матерями во время грудного вскармливания

	Мальчики			Девочки			Всего детей		
	n	абс.	%	n	абс.	%	n	абс.	%
Диета	76	30	39,47	77	21	27,27	153	51	33,33
Без диеты	63	28	44,44	46	21	45,65	109	49	44,95
			$p < 0,01$			$p < 0,05$			

у матери во время беременности, степенью контроля над заболеванием, наличием осложнений беременности, полом ребенка, полноценностью выполнения мер первичной профилактики. Сохранение чисто грудного вскармливания > 6 мес. и соблюдение гипоаллергенной диеты матерью в период лактации способствуют снижению частоты ОРВИ и острых аллергических реакций у детей, рожденных женщинами, страдающими БА.

Литература

1. *Liccardi G., D'Amato M., D'Amato G.* Asthma in pregnant patients: pathophysiology and management. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1998; 53 (2): 151–159.
2. *Tata L.J., Lewis S.A., McKeever T.M. et al.* A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (10): 991–997.
3. *Barker D.J.* A new model for the origins of chronic disease. *Med. Hlth Care Philos.* 2001; 4 (1): 31–35.

Информация об авторах

Лаврова Ольга Вольдемаровна – д. м. н., старший научный сотрудник НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-55-09; e-mail: loverova@bk.ru

Петрова Мария Анатольевна – д. м. н., проф., зав. лабораторией бронхиальной астмы НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 273-12-01; e-mail: map1946@rambler.ru

Андреева Ольга Станиславовна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел. (812) 593-13-44; e-mail: o_s_andreeva@mail.ru

Федосеев Глеб Борисович – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Иващенко Татьяна Эдуардовна – д. м. н., проф., ведущий научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта; тел.: (812) 328-98-09; e-mail: tiv@hosp.ru

Шаповалова Елена Андреевна – к. м. н., старший научный сотрудник отделения патологии беременности НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта; тел.: (812) 328-98-46; e-mail: e.shapovalova@mail.ru

Захарова Мария Николаевна – к. м. н., ассистент кафедры педиатрии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 344-55-26; e-mail: zacharovadoc@mail.ru

Вахарловская Мария Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории бронхиальной астмы НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-55-09; e-mail: vakharlovskaya@yandex.ru

Поступила 03.12.09

© Коллектив авторов, 2010

УДК [618.3-06:616.248]-07:616-056.3-084

В.А.Аксенова¹, М.Г.Бирон², З.Х.Корнилова², В.В.Пунга², К.А.Кордубайло¹, Н.И.Клевно¹, Ю.В.Маковей³, А.А.Сайдуллаев⁴

Клиническое значение лечебно-диетической коррекции белково-энергетической недостаточности у детей, подростков и взрослых, больных туберкулезом органов дыхания

1 – ГОУ ВПО "Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова": 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

2 – УРАМН "Центральный НИИ туберкулеза РАМН": 107564, Москва, ул. Яузская аллея, 2;

3 – ГУЗ "Областная клиническая туберкулезная больница": 150000, Ярославль, ул. Собинова, 43;

4 – ГУ "Республиканский противотуберкулезный диспансер МЗ ЧР": 364051, Чеченская Республика, Грозный, ул. Электротоковая, 3

V.A.Aksenova, M.G.Biron, Z.Kh.Kornilova, V.V.Punga, K.A.Kordubaylo, N.I.Klevno, Yu.V.Makovey, A.A.Saydullaev

Clinical value of dietary correction of protein and energetic deficiency in children, adolescents and adults with pulmonary tuberculosis

Summary

This multi-center trial was designed to assess clinical value of dietary correction of protein and energetic deficiency in children, adolescents and adults with active pulmonary tuberculosis. The trial involved 460 patients treated for different clinical variants of pulmonary tuberculosis. The study group included 330 patients receiving nutritional supplements (dry protein composite DICO® "Nutrinor" and a specialized dry product for enteral nutrition "Nutrient Phytio") added to a standard diet. The control group included 130 patients who received a standard diet and no nutritional supplements. Both the groups were also treated with standard anti-tuberculosis chemotherapy. Efficacy of dietary correction was assessed using scoring of tuberculosis intoxication syndrome, BMI, and routine clinical and radiological parameters. The vast majority of the study group patients (282 adults and 30 children and adolescents) demonstrated more rapid resolution of tuberculosis intoxication syndrome (in 4–5 weeks after starting the therapy). With a prompt regression of protein and energetic deficiency, this group had an accelerated growth in BMI, more rapid resolution of infiltrative and focal lung lesions, better tolerated chemotherapy with less frequent adverse events. Moreover, these patients more often became culture-negative and had cavities recovered. These results suggest that the dietary correction of protein and energetic deficiency in pulmonary tuberculosis patients using protein supplements is of great importance for real clinical practice independently on the patients' age.

Key words: protein and energetic deficiency, pulmonary tuberculosis, dry protein composite, dietary correction.

Резюме

С целью определения клинического значения лечебно-диетической коррекции белково-энергетической недостаточности у детей, подростков и взрослых, больных активным туберкулезом органов дыхания, проведено многоцентровое исследование 460 пациентов с различными клиническими формами специфического процесса в легких в фазе интенсивного лечения. Основную группу составили 330 больных, в рацион которых, основанный на традиционной диете, были включены сухая белковая композитная смесь ДИСО® Нутринор и продукт сухой специализированный для энтерального питания Нутриэн Фтизио. В контрольную группу исследования вошли 130 пациентов, у которых диета была традиционной, без применения данных лечебно-диетических белковых смесей. Больные обеих групп получали стандартную противотуберкулезную химиотерапию. Эффективность лечебной диеты оценивали с помощью анализа динамики выраженности синдрома туберкулезной интоксикации в баллах, изучения исходного дефицита массы тела, прибавки веса в процессе лечения, а также рутинных клинико-рентгенологических данных. Установлено, что у подавляющего большинства больных основной группы (282 взрослых, 30 детей и подростков) в процессе лечения регрессия синдрома туберкулезной интоксикации была более быстрой (в среднем через 4–5 нед. от начала лечения). На фоне выраженных темпов коррекции белково-энергетической недостаточности у больных этой группы наблюдалась ускоренная динамика восстановления массы тела, более значительное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений в легких, улучшение переносимости лечения и снижение частоты побочных реакций на противотуберкулезные препараты. Кроме того, у пациентов, получавших лечебно-диетические белковые смеси в дополнение к традиционной диете, выявлена тенденция к более частому прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада. Полученные результаты свидетельствуют о большом практическом значении лечебно-диетической коррекции белково-энергетической недостаточности у больных активным туберкулезом органов дыхания различного возраста с помощью дополнительных белковых компонентов в рационе питания.

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, туберкулез органов дыхания, смесь белковая композитная сухая, лечебно-диетическая коррекция.

Нерациональное и несбалансированное питание, голодание, недостаточно качественный состав при туберкулезе способствуют прогрессированию специфического процесса, удлиняют срок лечения и ухудшают исход заболевания [1–5]. По данным

П.П.Сельцовского и В.И.Литвинова [6], неполноценное питание является существенным фактором риска развития туберкулеза. Частота этого фактора риска у впервые выявленных больных составляет 23–46 %, что сопоставимо с такими важными факторами риска,

как наличие установленного контакта с источником туберкулезной инфекции (37 %) и психоэмоциональными перегрузками (42,2 %) [6]. Недостаточное поступление пищи, потребление полноценных белков, полиненасыщенных жирных кислот, витаминов, минеральных веществ, микроэлементов, пищевых волокон и общая несбалансированность рациона усугубляются интоксикацией и нарушением аппетита, что приводит к развитию синдрома белково-энергетической недостаточности. Его выраженность, как правило, коррелирует с симптомами интоксикации и с потерей массы тела, что обычно происходит у больных активным туберкулезом на стационарном этапе в фазе интенсивного лечения [7].

Клинические наблюдения показывают, что при тяжелом течении туберкулезного заболевания синдром белково-энергетической недостаточности может быть исключительно резко выражен. Также анатомо-физиологические особенности детей и подростков нередко способствуют развитию его неблагоприятных проявлений, что может значительно ухудшать течение туберкулезной инфекции и состояние самих больных данного возраста. Эти известные в клинической практике пока недостаточно подробно отражены в исследованиях данной проблемы.

Установлено, что туберкулезная интоксикация повышает энергетические затраты больных различными клиническими формами туберкулеза на 15–20 %, достигая 3 100–3 500 ккал в сутки [7]. Неблагоприятная ситуация усугубляется тем, что традиционные лечебные диеты не обеспечивают сбалансированного поступления необходимых нутриентов. Кроме того, не все больные туберкулезом придерживаются рекомендованного режима питания. Это, в свою очередь, увеличивает белково-энергетическую разбалансированность у данной категории пациентов.

Согласно Приказам Минздравсоцразвития РФ № 316 от 26.04.06 и № 330 от 05.08.03 больным туберкулезом рекомендуется диета с повышенным содержанием белка, которая должна заменить диету № 11 по Певзнеру [8]. В Рекомендациях по организации питания больных туберкулезом подчеркивается целесообразность коррекции белковой составляющей рациона больных, получающих традиционные продукты, легкоусвояемым белком, обладающим высокой биологической ценностью [2]. В качестве дополнительного белкового компонента в рацион больных рекомендуется добавлять смеси белковые комбинированные сухие (СБКС) в количестве 20–50 % от общего содержания белка в диете [2, 8]. В соответствии с Методическими рекомендациями Минздравсоцразвития № 2029-ВС от 16.12.05 в лечебном питании больных различными клиническими формами туберкулеза для повышения белковых и энергетических потребностей может также применяться продукт сухой специализированный для энтерального питания (ПССЭП) Нутриэн Фтизио [9]. Поскольку оба варианта коррекции лечебно-диетического рациона носят рекомендательный, а не обязательный характер, они осуществляются лишь в отдельных лечебно-профилактических противотуберкулезных учреждениях.

Опубликованные исследования клинического значения лечебно-диетической коррекции белково-энергетической недостаточности у взрослых больных туберкулезом немногочисленны [1–5, 7, 10], а у больных туберкулезом детей и подростков — отсутствуют.

Цель настоящего исследования — установить клиническое значение лечебно-диетической коррекции белково-энергетической недостаточности у детей, подростков и взрослых, больных активным туберкулезом органов дыхания.

Материалы и методы

Исследованы клинические проявления синдрома белково-энергетической недостаточности, данные динамики выраженности синдрома туберкулезной интоксикации (в баллах), дефицит массы тела, результаты рутинных клинко-рентгенологических обследований 460 больных активным туберкулезом, которые в период интенсивной фазы противотуберкулезного лечения находились в противотуберкулезных стационарах различных лечебно-профилактических учреждений (многоцентровое исследование). 250 пациентов наблюдались в клинике ММА им. И.М.Сеченова, 160 — в Областной клинической туберкулезной больнице Ярославля, 50 — в Республиканском противотуберкулезном диспансере Чеченской Республики. В исследовании приняли участие 310 мужчин и 90 женщин в возрасте от 20 до 76 лет (80 % — 30–45 лет). Среди детей и подростков было 42 мальчика и 18 девочек. Распределение больных туберкулезом детей и подростков с нормальной массой тела и дефицитом на момент начала исследования (при поступлении в стационар) представлено на рис. 1, взрослых больных туберкулезом с нормальной массой тела и дефицитом — на рис. 2.

У 318 больных был инфильтративный туберкулез легких, у 71 — диссеминированный, у 28 — очаговый, у 24 — туберкулемы, у 10 — туберкулез внутригрудных

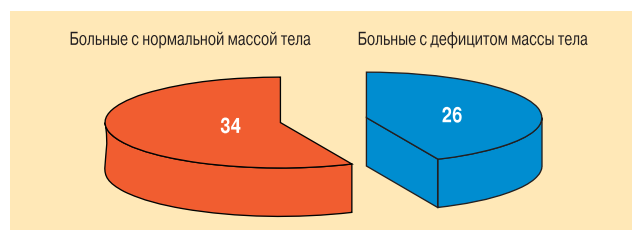


Рис. 1. Распределение больных туберкулезом детей и подростков с нормальной массой тела и ее дефицитом на момент начала исследования

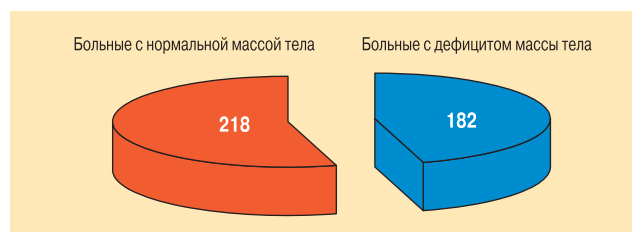


Рис. 2. Распределение взрослых больных туберкулезом с нормальной массой тела и ее дефицитом в период исследования

Таблица 1
Пищевая и энергетическая ценность
СБКС ДИСО® Нутринор в 100 г сухого продукта

Энергетическая ценность, ккал	444,0
Белки, г	40,0
Жиры, г	20,0
Углеводы, г	30,0

Таблица 2
Пищевая и энергетическая ценность
ПССЭП Нутриэн Фтизио в 100 г сухого продукта

Энергетическая ценность, ккал	472,0
Белки, г	22,0
Жиры, г	20,0
Углеводы, г	51,0

лимфатических узлов, у 5 — плеврит, у 3 — кавернозный туберкулез, у 1 — казеозная пневмония. Основную группу составили 330 больных (300 взрослых, 30 детей и подростков). В рацион 150 взрослых и 15 детей и подростков этой группы к базисной диете была добавлена СБКС ДИСО® Нутринор (предоставлена Межрегиональным центром клинического питания, Россия). В рацион других 150 взрослых и 15 детей и подростков больных этой группы на основе базисной диеты был включен ПССЭП Нутриэн Фтизио (ЗАО "Нутритек", Россия).

Пищевая и энергетическая ценность СБКС ДИСО® Нутринор представлена в табл. 1.

СБКС ДИСО® Нутринор использовалась в качестве компонента приготовления готовых блюд в количестве, которое было регламентировано положениями Приказа Минздравсоцразвития РФ № 316 от 26.04.06, 2 раза в сутки (допускаемая кратность — от 1 до 3 раз в сутки) в составе крупяных, овощных блюд, соусов и фруктовых пюре.

Пищевая и энергетическая ценность ПССЭП Нутриэн Фтизио представлена в табл. 2.

ПССЭП Нутриэн Фтизио применялась в виде напитка или добавлялась в пищу в соответствии с методическими рекомендациями Минздравсоцразвития РФ [9].

В контрольную группу вошли 130 пациентов (100 взрослых, 30 детей и подростков), получавших стандартное противотуберкулезное лечение в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития РФ № 109 от 21.03.03, а также базисную диету без СБКС и ПССЭП. Суточный рацион этих больных состоял из традиционных продуктов питания.

Результаты и обсуждение

Сопоставление динамики синдрома туберкулезной интоксикации у больных туберкулезом детей и подростков показывает, что у больных основной группы его симптомы регрессировали гораздо быстрее, чем в контрольной группе (рис. 3).

На фоне лечебно-диетической коррекции белково-энергетической недостаточности все клинические

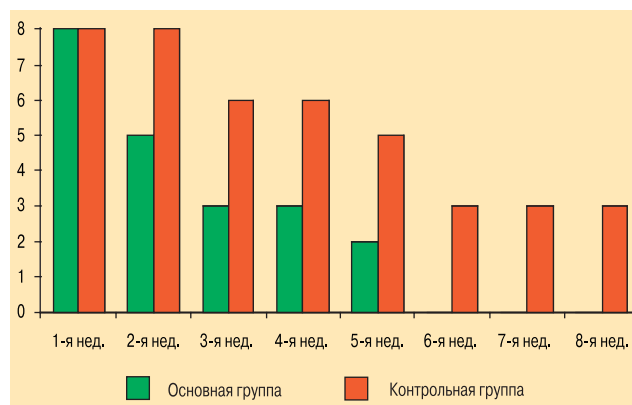


Рис. 3. Динамика синдрома туберкулезной интоксикации у детей и подростков

кие проявления интоксикации разрешались к 5-й нед. интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии у всех больных (30 человек) данного возраста. В то же время у 12 больных контрольной группы к 8-й нед. пребывания в стационаре еще сохранялись такие интоксикационные проявления, как анемия, диспепсия, слабость, вялость, эпизодические подъемы температуры. Дальнейшее наблюдение за этими детьми и подростками показало, что указанные симптомы интоксикации у них перестали определяться только через 4 мес. стандартной терапии (в фазе продолжения лечения). При сравнении темпов регрессирования интоксикационного синдрома в основной группе оказалось, что у больных туберкулезом детей и подростков они были более выраженными, чем у взрослых (рис. 4). Такая динамика может объясняться исходно менее тяжелым течением и распространенностью клинических форм туберкулеза у детей и подростков по сравнению с взрослыми больными. У подавляющего большинства взрослых больных туберкулезом основной группы (282 человек) выраженность симптомов интоксикации существенно уменьшались через 4–5 нед. от начала лечения, тогда как в контрольной группе это происходило заметно позже — после 8 нед. терапии (70 человек). Этот факт объясняется большей распространенностью специфического процесса и его

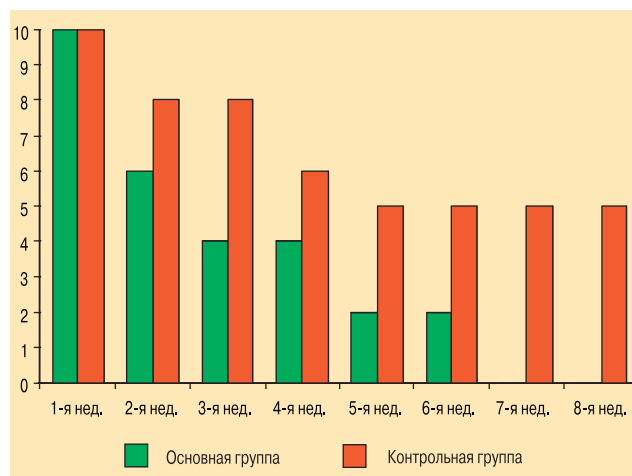


Рис. 4. Динамика синдрома туберкулезной интоксикации у взрослых больных

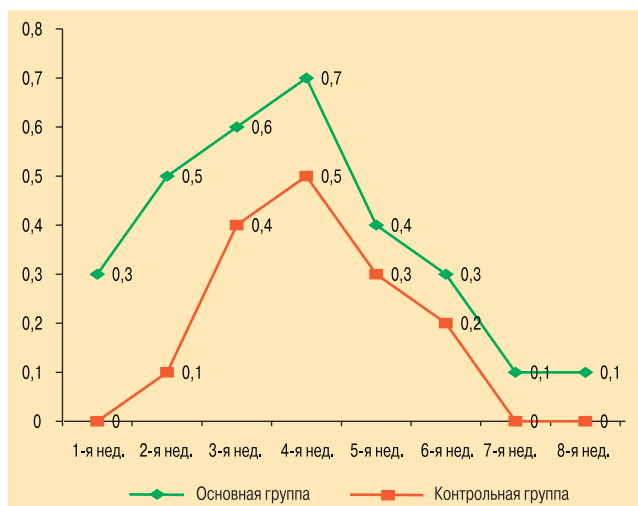


Рис. 5. Динамика нормализации массы тела в процессе лечебно-диетической коррекции белково-энергетической недостаточности и на фоне традиционного лечения у больных туберкулезом детей и подростков

тяжелым течением, наличием осложнений, сопутствующих заболеваний, нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, вредных привычек, факторов социальной дезадаптации у взрослых пациентов.

При изучении параметров дефицита массы тела у детей, подростков и взрослых также установлена лучшая положительная динамика восстановления веса на фоне диетотерапии с включением СБКС и ПССЭП в основной группе, по сравнению с контрольной. На фоне коррекции белкового компонента питания ежемесячная прибавка массы тела у больных основной группы превышала таковую в контрольной группе. Показатели еженедельной прибавки массы тела были максимальными в 1-й мес. интенсивной фазы противотуберкулезного лечения (рис. 5, 6).

Максимальное уменьшение дефицита массы тела наблюдалось у детей, подростков и взрослых, больных активным туберкулезом, к 4–5-й нед. терапии. Более медленной нормализация массы тела была среди больных с сохраняющимся синдромом туберкулезной интоксикации и совпадала с описанными выше отягощающими факторами течения туберкулезного процесса у взрослых больных. Этими же обстоятельствами объясняется относительно небольшая средняя прибавка массы тела у взрослых (ежемесячно — 2,2 кг) в сравнении с детьми и подростками (ежемесячно — 2,1 кг), как показано на рис. 5 и 6. Наряду с указанными клиническими результатами в основной группе (независимо от возраста пациентов) рассасывание инфильтративных и очаговых изменений в легких при рентгенологических контрольных исследованиях было более выраженным, чем в контрольной группе.

Установлена тенденция к более частому прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада в более короткие сроки у пациентов основной группы в сравнении с контрольной. Эти данные совпали с результатами ранее выполненных исследований среди впервые выявленных больных [7, 10].

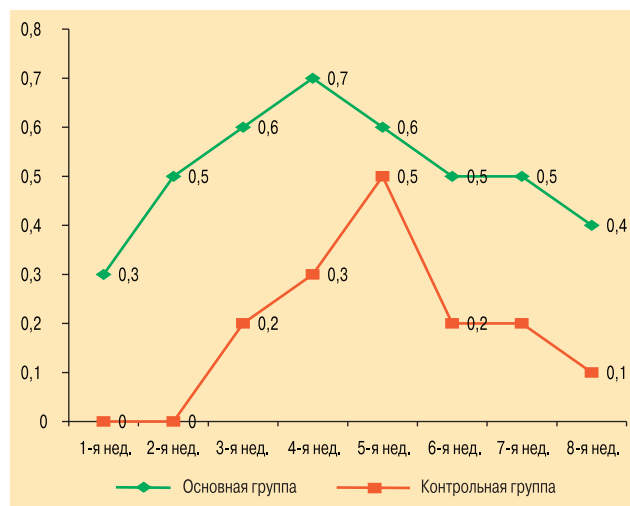


Рис. 6. Динамика нормализации массы тела в процессе лечебно-диетической коррекции белково-энергетической недостаточности и на фоне традиционного лечения у взрослых больных туберкулезом

Дальнейшее изучение проблемы, по-видимому, целесообразно проводить в группах больных активным туберкулезом органов дыхания с хроническим течением (кавернозным, фиброзно-кавернозным, хроническим гематогенно-диссеминированным, цирротическим), включая клинические формы процесса с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Важным результатом исследования стал тот факт, что при использовании диетотерапии с включением СБКС ДИСО® Нутринор или ПССЭП Нутриэн Фтизио у больных любого возраста улучшилась переносимость лекарственных противотуберкулезных препаратов. При этом частота развития побочных реакций на химиотерапию у детей и подростков в основной группе оказалась в 3,5 раза ниже, чем в контрольной (5 % (2 человека) vs 17,5 % (5 человек)). У взрослых из основной группы частота развития побочных реакций была в 3 раза выше — у 5 % (15 человек), чем в контрольной группе — у 15 % (15 человек).

Установлена схожая клиническая эффективность лечебно-диетической коррекции белково-энергетической недостаточности при применении как СБКС ДИСО® Нутринор, так и ПССЭП Нутриэн Фтизио. Однако ПССЭП Нутриэн Фтизио оказался более удобным в использовании, т. к. позволял индивидуализировать рацион питания, варьируя суточную дозу в зависимости от выраженности белково-энергетической недостаточности и способ применения (в виде напитка или добавки к пище).

Полученные результаты свидетельствуют о большом практическом значении лечебно-диетической коррекции белково-энергетической недостаточности, позволяющей повысить эффективность и переносимость лечения.

Заключение

Нутритивная поддержка детей, подростков и взрослых больных туберкулезом органов дыхания путем применения в лечебно-диетическом питании дополнительных белковых компонентов имеет важное

ЭНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Нутриэн®

фтизио



**Верный путь
к здоровью!**

Специализированная полноценная смесь с повышенным содержанием белка и жира, обогащенная антиоксидантами и микроэлементами (ω -3 жирные кислоты, β -каротин, аскорбиновая кислота, цинк, карнитин, таурин) для лечебного питания больных различными формами туберкулеза с:

- белково-энергетической недостаточностью при невозможности обеспечения адекватного поступления пищевых веществ
- поражениями желудочно-кишечного тракта
- печеночной недостаточностью
- тиреотоксикозом
- очаговыми поражениями легких
- послеоперационными осложнениями
- вторичной органной недостаточностью
- нервно-психической анорексией, тяжелой депрессией
- нарушениями иммунного статуса, а также
- во время предоперационной подготовки, в качестве послеоперационного питания

Разработано совместно с НИИ питания РАМН.

Рекомендовано Российской ассоциацией парентерального и энтерального питания.



стандарт

стандарт
с повышенным содержанием
белка

иммун

форт



путьмо



остео



гепато



нефро



элементарь



диабет

Бесплатная
«горячая линия»:
8-800-100-40-73

Изготовитель: Предприятие
Группы Компаний НУТРИТЕК
ЗАО «Компания «Нутритек».
Тел./факс: (495) 730-40-73
www.nutritek.ru

клиническое значение, позволяя ускорить темпы коррекции белково-энергетической недостаточности, ускорить динамику восстановления массы тела, улучшить переносимость лечения и снизить частоту побочных реакций на противотуберкулезные препараты. Своевременная коррекция белковой составляющей рациона больных с помощью СБКС ДИСО® Нутринор или ПССЭП Нутриэн Фтизио способствует скорейшему купированию синдрома туберкулезной интоксикации и улучшает репаративные процессы в легких (рассасывание очаговых и инфильтративных изменений). ПССЭП Нутриэн Фтизио более удобен для практического применения, поскольку позволяет индивидуализировать рацион питания пациентов. Рекомендуется более широкое использование лечебно-диетических смесей в лечебно-профилактических учреждениях фтизиопульмонологического профиля.

Литература

1. Данцев В.В. Клинико-гигиеническое обоснование совершенствования лечебного питания военнослужащих, больных туберкулезом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2009.
2. Рекомендации по организации питания больных туберкулезом: Инф. письмо. Минздравоохранениясоцразвития РФ. М.; 2009.
3. Van Lettow M., Harries A., Kumwenda J. et al. Micronutrient malnutrition and wasting in adults with pulmonary tuberculosis with and without HIV co-infection in Malawi. BMC Infect. Dis. 2004; 4: 61.
4. Schwenk A., Hodgson L., Wright A. et al. Nutrient partitioning during treatment of tuberculosis: gain in body fat mass but not in protein mass. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 79 (6): 1006–1012.
5. Paton N., Chua Y.-K., Earnest A. et al. Randomized controlled trial of nutritional supplementation in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 80 (2): 460–465.
6. Сельцовский П.П., Литвинов В.И. Социальные аспекты эпидемиологической ситуации по туберкулезу. М.: Медицина и жизнь; 2004.
7. Бирон М.Г., Маковей Ю.В., Семенова Е.Е. и др. Лечебно-диетическая коррекция белково-энергетической недостаточности у больных туберкулезом органов дыхания смесью белковой композитной сухой в условиях противотуберкулезного стационара. Туб. и бол. легких 2010; 2: 40–43.
8. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 316 от 26 апр. 2006 года "О внесении изменений в Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 августа 2003 года № 330 "О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации". М.; 2006.
9. Диетическая терапия больных туберкулезом: Метод. рекомендации Минздравсоцразвития РФ. М.; 2010.
10. Корнилова З.Х., Алексеева Л.П., Атамановская К.М. и др. Эффективность использования продукта диетического питания — смеси белковой композитной сухой ДИСО "НУТРИНОР" в питании больных туберкулезом. Вестн. фтизиатр. 2008; 10: 48–51.

Информация об авторах

Аксенова Валентина Александровна – д. м. н., проф., зав. лабораторией по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (495) 631-11-12; e-mail: vaaksenova@mail.ru
 Бирон Михаил Георгиевич – к. м. н., доцент, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии, статистики туберкулеза Центрального НИИ туберкулеза РАМН; тел.: (926) 084-51-81; e-mail: 681-75-66 @inbox.ru
 Корнилова Зульфира Хусаиновна – д. м. н., проф., руководитель отдела новых информационных технологий Центрального НИИ туберкулеза РАМН; тел.: (499) 785-91-87; e-mail: cniitramn@yandex.ru
 Пунга Виктор Васильевич – д. м. н., проф., руководитель отдела эпидемиологии, статистики туберкулеза Центрального НИИ туберкулеза РАМН; тел.: (499) 785-91-87; e-mail: cniitramn@yandex.ru
 Кордубайло Константин Анатольевич – клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (495) 681-75-66; e-mail: korka24@yandex.ru
 Клевно Надежда Ивановна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (495) 681-92-36; e-mail: niklevno@mail.ru
 Маковей Юрий Васильевич – главный врач Областной клинической туберкулезной больницы; тел.: (485) 230-51-31; e-mail: tubdisp@mail.ru
 Сайдуллаев Арби-Хажь Абуезидович – главный врач Республиканского противотуберкулезного диспансера МЗ ЧР; тел.: (871) 222-34-90; e-mail: rptd@mail.ru

Поступила 23.03.10
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.24-002.5-085.874

А.С.Позднякова¹, Д.Т.Леви²

Уровень туберкулиновой чувствительности у больных туберкулезом детей и подростков в современных условиях

1 – кафедра фтизиопульмонологии ГУО "Белорусская медицинская академия последипломного образования": 220714, Минск, ул. П.Бровки, 3;

2 – ФГУН "ГНИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А.Тарасевича Роспотребнадзора": 119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, 41

A.S.Pozdnyakova, D.T.Levi

Current tuberculin sensitivity in children and adolescents with tuberculosis

Summary

Tuberculin sensitivity was evaluated in 140 children and 85 adolescents with tuberculosis. Severity of tuberculin skin reaction was determined in dependence on clinical variant of tuberculosis, contacts with an adult tuberculosis patient and comorbidity.

Key words: tuberculin sensitivity, children, adolescents, tuberculosis.

Резюме

В работе представлены результаты оценки туберкулиновой чувствительности у 140 детей и у 85 подростков, больных туберкулезом. Определена степень выраженности реакции на туберкулин в зависимости от клинической формы заболевания, наличия или отсутствия контакта с больным туберкулезом взрослым, сопутствующей патологии.

Ключевые слова: туберкулиновая чувствительность, дети, подростки, туберкулез.

Проблема туберкулеза привлекает с каждым годом все более пристальное внимание медицинской общественности. Это обусловлено ростом заболеваемости среди взрослых и распространенности лекарственно-резистентных и прогрессирующих форм [1, 2]. Вероятность инфицирования и развития туберкулеза у детей и подростков, находящихся в тесном контакте с больными взрослыми, очень велика, что создает эпидемиологически неблагоприятную ситуацию. Качественные показатели туберкулеза у них изменяются на фоне неблагоприятных медико-социальных условий [1, 3]. Наиболее частый фактор риска развития и неблагоприятного течения туберкулеза – эпидемиологический, т. е. контакт с больным. В Республике Беларусь среди детей и подростков с туберкулезом 54 % составляют пациенты, инфицированные именно таким образом [4, 5]. Поэтому очень важны своевременные диагностические мероприятия, проводимые с целью выявления инфицированных и больных туберкулезом детей и подростков. Самым эффективным из них является метод туберкулинодиагностики, определяющий специфическую сенсibilизацию организма после инфицирования микобактериями туберкулеза и нарастание специфической сенсibilизации при развитии заболевания [6].

Значение туберкулинодиагностики в раннем выявлении туберкулеза у детей и подростков отмечают многие авторы [6, 7]. Имеющиеся в литературе данные о чувствительности к туберкулину инфицированных и больных детей и подростков в зависимости от состояния их здоровья, влияния эндогенных и экзогенных факторов весьма противоречивы, что требует специального исследования [3, 5, 7].

Цель настоящей работы – определить информативность и диагностическую ценность метода туберкулинодиагностики по анализу уровня туберкулиновой чувствительности для выявления туберкулеза у детей и подростков на современном этапе в условиях высокого уровня заболеваемости взрослых.

Материалы и методы

Проведен анализ туберкулиновой чувствительности по результату пробы Манту с 2 ТЕ туберкулина ППД-Л в стандартном разведении у 140 больных туберкулезом детей и 85 подростков, находившихся на стационарном лечении в детско-подростковом отделении НИИ пульмонологии и фтизиатрии Беларуси в период 2005–2008 гг. Степень выраженности туберкулиновой реакции оценивалась в зависимости от клинической формы туберкулеза, первичного (выраж туберкулиновой реакции) или давнего (> 1 года с момента выража туберкулиновой реакции) инфицирования, наличия сопутствующих заболеваний и контакта с больным туберкулезом.

Результаты и обсуждение

При изучении уровня первичного инфицирования среди детей и подростков была выявлена большая распространенность туберкулезной инфекции, о чем свидетельствует ежегодный прирост выража у этой категории населения (> 1 %). После пикового подъема заболеваемости туберкулезом взрослого населения в 1998 г. (68,6 на 100 тыс. человек) показатель первичного инфицирования детей увеличился в 2 раза

и в 1999 г. составил 2 %. В последующие годы на фоне падения общей заболеваемости взрослого населения (в 2008 г. — 47,9 на 100 тыс. человек) уровень первичного инфицирования детей к 2008 г. снизился до 0,9 %.

Анализ структуры клинических форм туберкулеза у детей за изучаемый период позволил установить преобладание среди первичных форм заболевания первичного туберкулезного комплекса (ПТК) — у 41 ребенка (29,2 %). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов встречался в 17,8 % случаев, туберкулезный плеврит — в 7 %, туберкулез периферических лимфатических узлов — в 17,4 %, туберкулезный менингит — в 3,5 %, костно-суставной туберкулез — в 5 %.

Вторичные формы туберкулеза, развившиеся на фоне давнего инфицирования, были диагностированы у 25 детей (17,8 %), при этом преобладал инфильтративный туберкулез — у 16 пациентов (64 %).

К распространенным формам первичного туберкулеза относится ПТК, который имеет более тяжелое течение и чаще других форм заболевания может иметь осложнения. Эта форма туберкулеза у 43 % детей сопровождалась гиперергической (≥ 17 мм) и у 14,6 % — выраженной нормергической (15–16 мм) реакцией на туберкулин.

Низкой туберкулиновой реакция была только у 17 % детей с ПТК. Подобное преобладание высокой и гиперергической чувствительности к туберкулину было характерно и для других форм первичного туберкулеза, за исключением туберкулезного менингита и туберкулеза периферических лимфатических узлов. Дети с туберкулезным менингоэнцефалитом в 60 % случаев имели низкую реакцию на туберкулин. У 37,5 % детей с туберкулезом периферических лимфатических узлов реакция на туберкулин также была слабой — до 9 мм. Анергия как результат иммунной недостаточности при тяжелых проявлениях туберкулеза была зарегистрирована у больных с менингитом и туберкулезом костно-суставной системы.

Вторичные формы туберкулеза у детей развивались также с более частой регистрацией гиперергической и выраженной нормергической реакции на туберкулин (инфильтративный туберкулез — у 58,2 %, очаговый — у 55,5 % пациентов).

Заболевание на фоне первичного инфицирования выявлено у 44 детей (32 %), с давним инфицированием — у 96 (68 %). Более часто выраж туберкулиновой реакцией сопровождался развитием патологии у детей в возрасте от 4 до 6 лет — 40 %, у детей 7–14 лет — в 32 % случаев и у детей раннего возраста — в 28 %. Высокий удельный вес заболевших детей раннего возраста с первичным инфицированием обусловлен частым контактированием с больными туберкулезом взрослыми — 35 детей (25 %). У 9 детей раннего возраста (38 %) установлен семейный контакт с больным взрослым, выделяющим лекарственно-устойчивый штамм микобактерий туберкулеза, что определяло отсутствие эффекта от химиопрофилактики при первичном инфицировании и развитие заболевания на фоне высокого уровня специфической

сенсibilизации организма ребенка. Изучение степени специфической сенсibilизации по реакции на туберкулин у заболевших детей раннего возраста позволило установить высокую и гиперергическую туберкулиновую реакцию в 64,3 %, низкую — в 35,7 % случаев. Высокая специфическая сенсibilизация преобладала у контактировавших с больными детьми, что обусловлено семейными условиями. У больных детей до 3 лет из здорового окружения чаще регистрировались низкая и умеренная нормергическая реакция на туберкулин (66,6 % случаев) и достоверно реже заболевание сопровождалось гиперергической туберкулиновой реакцией (20,0 %).

В Беларуси за последние 3 года среди всех заболевших туберкулезом детей 72 ребенка (51,4 %) контактировали с больным туберкулезом и у 68 детей (48,6 %) окружение было здоровым. Наиболее выраженной была гиперергическая реакция на туберкулин: она была выявлена у 27 детей (37,5 %) детей, контактировавших с больными, и у 24 (35,0 %) — из здорового окружения. Выраженная нормергическая реакция встречалась у 14 % детей, контактировавших с больными, и у 13 % — из здорового окружения. На фоне низкой туберкулиновой чувствительности туберкулез развивался только у 15–18 % детей (рис. 1).

Сопутствующую патологию имели 77 детей (55 %), и при этом у них в 54 % случаев регистрировалась гиперергическая и выраженная нормергическая реакция на туберкулин, что указывает на высокую степень специфической сенсibilизации организма ребенка при наличии медицинских факторов риска. Туберкулиновая реакция до 9 мм зарегистрирована только у 15 (19,4 %) заболевших туберкулезом детей с наличием интеркуррентных заболеваний.

У 74 подростков заболевание развилось в результате давнего тубинфицирования (87 %) и только у 11 заболевших (13 %) — при первичном тубинфицировании. У 8 больных (73 %) с первичным тубинфицированием на фоне гиперергической туберкулиновой чувствительности регистрировались: ПТК — у 3 больных, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов — у 2 пациентов, туберкулезный плеврит — у 3 заболевших подростков.

Среди вторичных форм туберкулеза у подростков чаще выявлялся инфильтративный туберкулез, при котором преобладала выраженная нормергическая

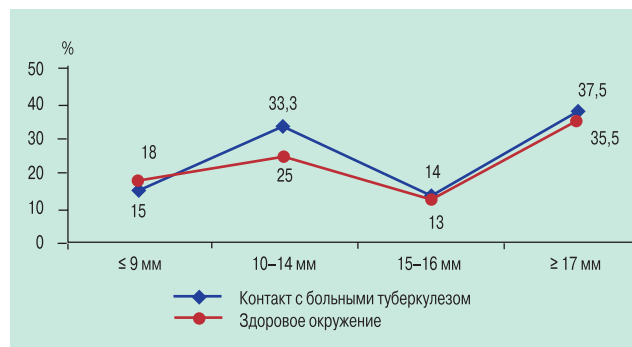


Рис. 1. Уровень туберкулиновой реакции у больных туберкулезом детей, имеющих контакт с больными туберкулезом и здоровое окружение

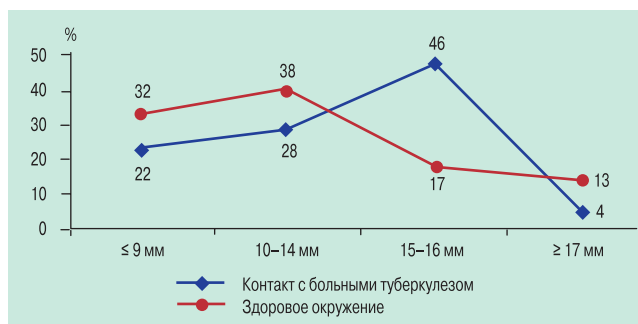


Рис. 2. Выявленность туберкулиновой реакции у больных туберкулезом подростков, имеющих контакт с больными туберкулезом и здоровое окружение

реакция на туберкулин — 21 больной (44,6 %), у 11 больных (23,4 %) было нарастание реакции на пробу Манту до гиперергической. При очаговом туберкулезе, который относится к малым формам туберкулеза, заболевание чаще характеризовалось умеренной (45 %) и низкой (25 %) нормергической туберкулиновой чувствительностью. Только у 10 % больных очаговый туберкулез сопровождался развитием гиперергической реакции на туберкулин.

Причиной заболевания туберкулезом у 47 подростков (55,2 %) явился контакт с больным взрослым. В условиях контакта с больным туберкулезом у заболевших туберкулезом подростков чаще, чем у пациентов из здорового окружения, регистрировалась гиперергическая и выраженная нормергическая чувствительность к туберкулину (4,0 % и 46,0 % соответственно) (рис. 2).

Сопутствующую патологию в период развития заболевания на фоне тубинфицирования имел 41 заболевший подросток (49,0 %). Сочетание сопутствующей патологии с развитием заболевания на фоне давнего тубинфицирования проявлялось у 36,5 % больных подростков с низкой реакцией на туберкулин, в 2 случаях — с отрицательной (анергией). Это могло быть обусловлено наличием вторичной иммунной недостаточности, вызванной длительным сочетанием туберкулезной инфекции с сопутствующей патологией. При первичных формах туберкулеза у подростков с сопутствующей патологией преобладала гиперергическая реакция на туберкулин (80,0 %).

Заключение

Среди заболевших туберкулезом детей и подростков велика доля пациентов, контактировавших с больными туберкулезом взрослыми. Частые контакты с больными определяют у детей и подростков высо-

кую степень специфической сенсибилизации в период развития туберкулеза, которую можно определить по реакции на туберкулин (Манту). Отсутствие достоверного различия в степени выраженности туберкулиновой реакции у детей, контактировавших с больными, и из здорового окружения указывает на возможность неуставленных бытовых контактов. Туберкулиновая диагностика — высокоинформативный метод выявления первичного и вторичного туберкулеза, поэтому она в равной степени приемлема для выявления туберкулеза как у детей, так и у подростков. Своевременное проведение туберкулиновой пробы Манту (при условии контакта с больным туберкулезом — 2 раза в год) и правильная интерпретация ее результата помогает распознать патологию у детей и подростков на начальном этапе ее развития.

Литература

1. Борщевский В.В., Калечиц О.М., Богомазова А.В. Динамика эпидемической ситуации по туберкулезу в Беларуси. В кн.: Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии: Сборник науч. трудов. Минск; 2003. 19–25.
2. Скрыгина Е.М., Гуревич Г.Л. Лекарственная устойчивость при туберкулезе в Республике Беларусь. В кн.: XI Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. М.; 2001.
3. Аксенова В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей, как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России. Пробл. туб. 2002; 1: 6–9.
4. Позднякова А.С., Гуревич Г.Л., Скрыгина Е.М., Гуз Р.А. Туберкулез у детей раннего возраста. В кн.: VIII Съезд педиатров Республики Беларусь: Сборник науч. трудов. Минск; 2006.
5. Король О.И., Лозовский М.Э. (ред.). Туберкулез у детей и подростков: Руководство. СПб.: Питер; 2005.
6. Митинская Л.А. Новые технологии при профилактике, выявлении, диагностики и лечении туберкулеза у детей. Пробл. туб 2003; 1: 19–25.
7. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом: Пер. с англ. Г.Л.Ридер. М.: Весь мир; 2001.

Информация об авторах

Позднякова Анастасия Семеновна — к. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, главный внештатный фтизиопедиатр Министерства здравоохранения Республики Беларусь; тел.: (375 17) 265-20-91; e-mail: anastasia-poz@yandex.ru

Леви Диана Тимофеевна — д. м. н., проф., зав. лабораторией микобактериальных препаратов ГНИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А.Тарасевича; тел.: (499) 241-44-49; e-mail: levidt@mail.ru

Поступила 08.04.10

© Позднякова А.С., Леви Д.Т., 2010

УДК 616.24-002.5-053.2-092:612.017.1

Острое прогрессирование как фаза туберкулезного процесса

ГОУ ВПО "Ярославская государственная медицинская академия": 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

B.S.Kibrik, O.G.Chelnokova, A.Takhhkan, A.A.Baranov

Acute progressive as phase of tuberculosis process

Summary

In 1990–1994, along with well-known phases of tuberculosis evolution such as infiltration, cavitation, dissemination, and others, a new category of patients with acute progressive tuberculosis has appeared. In 2004–2005, signs of acute progression were seen in 12–15 % of patients with infiltrative or disseminated tuberculosis and in 12 % of patients with treatment failure. Late diagnosis of acute progression led to development of extended caseous pneumonia in 80 % of patients. We studied early clinical signs of acute progression in 202 patients with infiltrative tuberculosis, 194 patients with disseminated tuberculosis, and in 38 patients with caseous pneumonia. Early diagnostic criteria of acute progressive phase of pulmonary tuberculosis were radiological signs of local alternative lesion up to 3 segments of the lungs and laboratory findings of immunodeficiency and endotoxemia. Intensive treatment with new techniques including regional lymphotropic chemotherapy and extracorporeal pharmacotherapy resulted in considerable regression of the disease with clinical recovery in 82 % of patients. It is necessary to include the acute progressive tuberculosis in clinical classification along with other variants of pulmonary tuberculosis.

Key words: acute progressive tuberculosis form, caseous pneumonia, early diagnosis.

Резюме

В 1990–1994 гг. появилась новая категория больных с остропрогрессирующими формами туберкулеза. Признаки острого прогрессирования в 2004–2005 гг. выявлялись у 12–15 % пациентов с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом и развивались еще у 12 % больных на фоне неэффективного лечения. Поздняя диагностика острой фазы прогрессирования приводила к трансформации процесса в распространенную казеозную пневмонию в 80 % случаев. Изучены ранние клинические признаки острого прогрессирования у 202 больных инфильтративным, у 194 больных диссеминированным туберкулезом и у 38 больных казеозной пневмонией. Установлено, что ранними диагностическими критериями остропрогрессирующей фазы легочного процесса являлись рентгенологические признаки ограниченного альтеративного поражения до 3 легочных сегментов, что подтверждалось лабораторными признаками иммунодефицита и эндотоксикоза. Интенсивное лечение с использованием новых технологий, в т. ч. регионарной лимфотропной химиотерапии и экстракорпоральной фармакотерапии, привело к значительной инволюции процесса с клиническим излечением 82 % пациентов. В клинической классификации наряду с другими фазами форм легочного туберкулеза необходимо выделить фазу остропрогрессирующего процесса.

Ключевые слова: остропрогрессирующие формы туберкулеза, остропрогрессирующая фаза процесса, казеозная пневмония, ранний вариант казеозной пневмонии, ранняя диагностика.

Наряду с пациентами, у которых выявлялись известные стадии туберкулезного процесса (инфильтрация, распад, диссеминация и др.) в 1990–1994 гг. в условиях ухудшения эпидемической ситуации появилась новая категория больных — с остропрогрессирующими формами данной патологии [1–4]. Когортное исследование, проведенное в Ярославле в 1994–2007 гг., показало рост удельного веса больных туберкулезом легких с остропрогрессирующей фазой процесса с 8 до 35 %. Острое прогрессирование заболевания на фоне лечения приводило к увеличению остропрогрессирующих форм среди впервые выявленных больных на 12 % в течение года, что усугубляло проблему роста наиболее тяжелой категории больных. Темпы роста числа впервые выявленных больных остропрогрессирующим туберкулезом легких в 1994–2007 гг. на 50 % опережали темпы роста общего числа впервые выявленных больных туберкулезом [2, 5–7].

Доля пациентов с остропрогрессирующей фазой туберкулеза весьма велика (28 %), причем у 80 % из них остропрогрессирующие инфильтративные и дис-

семинированные процессы переходят в казеозную пневмонию с неблагоприятным исходом. В связи с этим актуальным представляется поиск ранних клинических признаков фазы острого прогрессирования туберкулезного процесса.

Патогенез острого прогрессирования туберкулеза связан с развитием выраженного иммунодефицита, который приводит к резкому снижению или полной неспособности организма к ограничению инфильтративно-альтеративного поражения. Повышенная гибель иммунокомпетентных клеток в очагах поражения усиливает повреждение тканей. Нарушение микроциркуляции с развитием гиперкоагуляции, тромбоза сосудов разного калибра обуславливает быстрое развитие зон ишемии, что способствует распространению казеозного некроза в инфарктированных участках легочной ткани [1, 3, 4].

Помимо необходимости своевременного определения остропрогрессирующей фазы у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом важной проблемой является диагностика раннего развития казеозной пневмонии. Казеозная

пневмония встречалась у 9–13 % впервые выявленных больных, из них доля пациентов, у которых казеозная пневмония с ограниченным объемом альтеративного поражения была диагностирована на ранней стадии, составила 12 %. Преобладал распространенный вариант данной патологии с поражением > 8 легочных сегментов (65 % пациентов). Обнаружить казеозную пневмонию на раннем этапе развития позволяет изменение характера острого прогрессирования с доминированием альтеративного поражения, по сравнению с острым прогрессированием инфильтративного или диссеминированного туберкулеза, при котором в большинстве случаев инфильтративно-альтеративное поражение является обратимым — при условии адекватного лечения [6].

Остропрогрессирующая фаза туберкулезного процесса нередко является причиной гипердиагностики неспецифической пневмонии. В результате большинство таких пациентов переводят в туберкулезный диспансер из терапевтических отделений и больниц общего профиля.

Целью настоящего исследования стал анализ признаков ранней стадии остропрогрессирующей фазы туберкулезного процесса.

Материалы и методы

Изучены ранние клинические признаки остропрогрессирующей фазы процесса у 202 больных инфильтративным, 194 — диссеминированным туберкулезом и у 38 пациентов с казеозной пневмонией. В группу сравнения вошли 60 больных инфильтративным и 60 — диссеминированным туберкулезом с распадом легочной ткани, без признаков острого прогрессирования при выявлении заболевания. Особенности ранней диагностики казеозной пневмонии у 38 человек были изучены в сравнении с группой из 88 пациентов с распространенной казеозной пневмонией.

Результаты и обсуждение

Клиническая картина туберкулеза с признаками остропрогрессирующей фазы процесса отличалась наиболее ярко выраженными проявлениями интоксикации и бронхолегочного синдрома (табл. 1). Ярко выраженной была температурная реакция с гектической лихорадкой, сопровождающейся ознобом и потливостью. Потеря веса в течение 1–3 мес. составила

Таблица 1
Диагностические критерии остропрогрессирующей формы туберкулеза

Диагностические критерии	Инфильтративный, диссеминированный туберкулез		Казеозная пневмония	
	признаки острого прогрессирования отсутствуют, %	фаза острого прогрессирования, %	ранний вариант, %	распространенная казеозная пневмония, %
Гектическая лихорадка				
до 2 нед.	–	69	–	–
2–3 нед.	–	12	100	–
> 3 нед.	–	–	–	100
Потеря веса				
5–7 кг	5	93	5	–
8–10 кг	–	–	95	18
> 10 кг	–	–	–	82
Полиорганная недостаточность				
1–2 признака	–	76	95	–
выраженная	–	12	–	100
Распространение интенсивной инфильтрации с деструкцией				
< 1 сегмента	100	–	–	–
1–2 сегмента	–	100	–	–
3 сегмента	–	–	95	–
> 3 сегментов	–	–	5	100
Количество скалиогических признаков альтеративного поражения				
3–5	–	100	–	–
6–10	–	–	100	100
Гематологический показатель интоксикации				
4,0–6,0 ед.	–	85	–	–
6,1–8,0 ед.	–	15	100	–
> 8,0 ед.	–	–	–	100
СОЭ				
30–50 мм/ч	5	100	100	35
55–70 мм/ч	–	–	–	65
Лимфопения				
900–1 200 клеток в мкл	26	62	18	13
< 900 клеток в мкл	–	38	82	87

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

5–7 кг у больных остро прогрессирующим инфильтративным или диссеминированным туберкулезом, 7–10 кг — у пациентов с ранним вариантом казеозной пневмонии и > 10 кг — у больных распространенной казеозной пневмонией.

Признаки полиорганной недостаточности, включающие в себя симптомы гиподинамии надпочечников — артериальную гипотонию, гиподинамию, анорексию, а также токсическую полинейропатию и энцефалопатию, сердечно-сосудистую недостаточность, токсические изменения в почках, регистрировались в виде отдельных проявлений у 79 % больных остро прогрессирующим диссеминированным туберкулезом, у 80 % пациентов с ранним вариантом казеозной пневмонии. Выраженная полиорганная недостаточность диагностировалась у 100 % больных распространенной казеозной пневмонией.

Изучение различных диагностических ситуаций показало, что у 28 % пациентов с остро прогрессирующей фазой легочного туберкулеза, которая протекала с умеренными клиническими проявлениями

в начале лечения, характер заболевания недооценивался.

Поздней диагностикой остро прогрессирующего инфильтративного или диссеминированного туберкулеза, основанной лишь на клинических данных, было обусловлено неэффективное лечение с развитием распространенной казеозной пневмонии и неблагоприятным исходом. Отсутствие классических клинических признаков данной патологии при ограниченном альтеративном поражении также приводило к несвоевременной диагностике и 2-стороннему распространению альтеративного процесса у 56 % больных казеозной пневмонией вследствие диагностической ориентации лишь на клинические критерии диагностики.

Ведущими диагностическими критериями остро прогрессирующей фазы процесса, как показали наблюдения, являются рентгенологические данные, отражающие морфологическую сущность инфильтративно-альтеративного поражения и его распространение. Были выделены 10 сканологических признаков



Рис. 1а, б. Обзорная рентгенограмма и томограмма (срез 9) больного остро прогрессирующим инфильтративным туберкулезом при выявлении заболевания

Примечание: в S1–2 левого легкого интенсивное, неоднородное затемнение с множественными полостями распада без четко определяемых наружных и внутренних контуров, множественные очаги диссеминации в обоих легких.

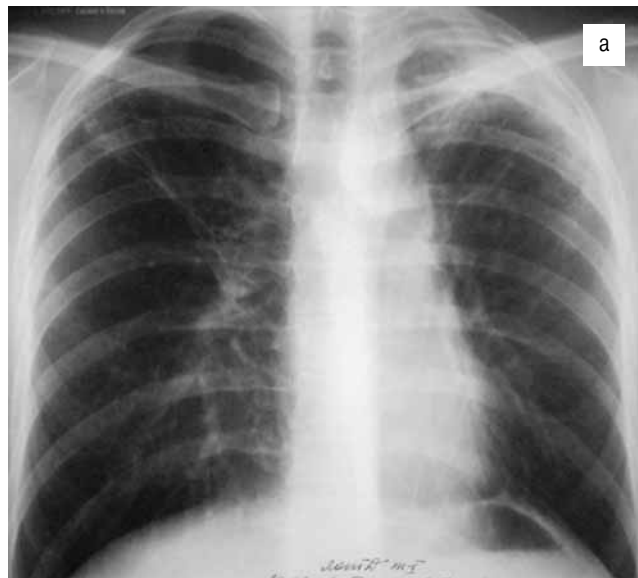


Рис. 2а, б. Обзорная рентгенограмма и томограмма (срез 9) больного остро прогрессирующим инфильтративным туберкулезом через 5 мес. лечения с использованием экстракорпоральной фармакотерапии с тренталом

Примечание: значительное рассасывание инфильтративных изменений, полости распада не определяются. На месте интенсивного затемнения выявляются участки пневмосклероза.

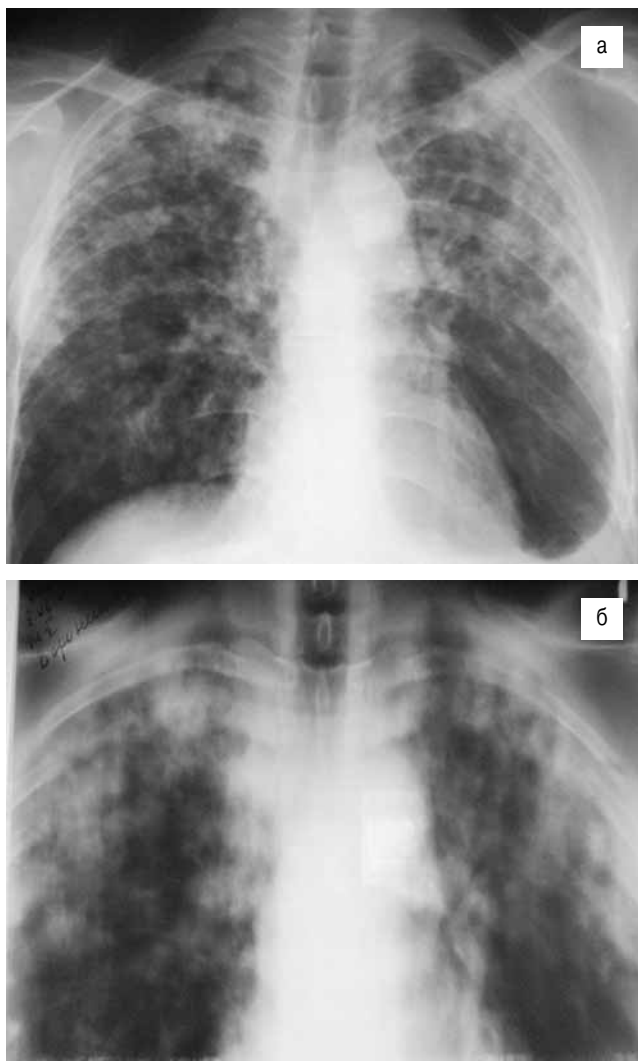


Рис. 3а, б. Обзорная рентгенограмма и томограмма (срез 7) больного остропрогрессирующим диссеминированным туберкулезом при выявлении заболевания

Примечание: в обоих легких тотально, больше в верхних и средних отделах расположены крупные и средних размеров очаги лимфо-гематогенной диссеминации, сливающиеся между собой, с высокой интенсивностью тени или просветлениями в центре очагов. Полости распада не выявляются.

альтеративного поражения, наблюдаемых в разных сочетаниях при остропрогрессирующем течении легочного туберкулеза [3, 5, 8]. Среди них — высокая интенсивность тенеобразования с неоднородной структурой, гиповентиляция в зоне высокой интенсивности тени и визуализация сегментарных бронхов. Определялись нечеткие наружные и внутренние контуры полостей с наличием секвестров. Выявлялась крупно- и среднеочаговая диссеминация с высокой интенсивностью тени в центре очагов и размытыми наружными контурами, а также неомогенная структура очагов диссеминации с просветлениями и полостями распада в центре. Распространение процесса часто происходило по контактному пути с поражением близлежащих сегментов и плевры. Значимым признаком была высокая скорость прогрессирования процесса с увеличением объема инфильтративно-альтеративного поражения, количества и размеров каверн в течение 7–20 дней.

При остропрогрессирующей фазе инфильтративного туберкулеза посредством рентгенографии обна-

руживались признаки относительно ограниченного инфильтративно-альтеративного поражения в виде участков интенсивной инфильтрации и острых полостей распада, суммарно занимающих 1–2 сегмента легких, очагов отсева, имеющих склонность к сливанию и образованию полостей распада (рис. 1, 2).

Остропрогрессирующая фаза диссеминированного туберкулеза проявлялась в виде тотального или субтотального распространения очагов крупных и средних размеров с наличием сливных участков интенсивной инфильтрации, занимающих до 2 сегментов. Мономорфизм большинства очагов, сливные участки инфильтрации, острые полости распада указывали на развитие и прогрессирование острого диссеминированного процесса (рис. 3, 4).

Выявление 3–5 скиалогических признаков альтеративного поражения с распространением альтеративных изменений на 1–2 сегмента свидетельствовало о развитии остропрогрессирующей фазы инфильтративного или диссеминированного туберкулеза (табл. 1). Патогномичным признаком являлось прогрессирование в течение 7–20 дней. У больных без симптомов острого прогрессирования наблюдались 1–2

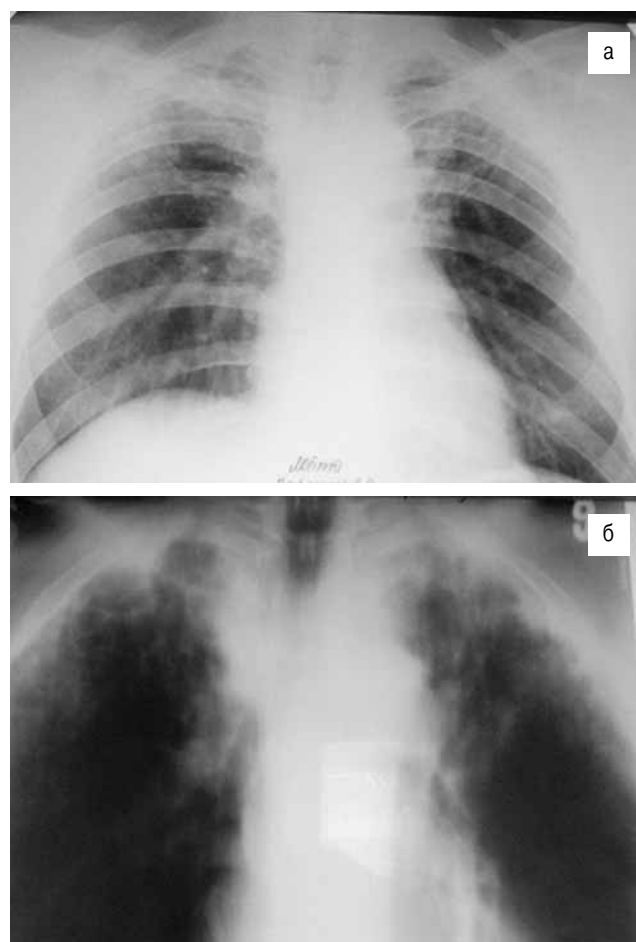


Рис. 4а, б. Обзорная рентгенограмма и томограмма (срез 9) больного остропрогрессирующим диссеминированным туберкулезом через 11 мес. лечения с использованием экстракорпоральной иммунофармакотерапии с лейкинфероном и длительной иммунотерапии лейкинфероном, затем ликолипидом

Примечание: значительное рассасывание и уплотнение очагов с формированием пневмосклероза и буллезно-дистрофических изменений в верхних отделах легких.

скиалогических признака альтеративного поражения с теневой картиной средней и слабо выраженной инфильтрации.

Рентгенологическая картина раннего варианта казеозной пневмонии имела общее сходство с рентгенологической картиной остропрогрессирующего инфильтративного туберкулеза у 28 больных и остропрогрессирующего диссеминированного туберкулеза у 10 больных. Детализация рентгенологической картины раннего варианта казеозной пневмонии позволила выявить характерные для этой патологии

скиалогические особенности (рис. 5–7). Они заключались в распространении альтеративного поражения в виде интенсивной инфильтрации вместе с деструкциями на ≥ 3 сегментов; были выявлены 6–10 скиалогических признаков альтеративного поражения. В то же время ранний вариант отличался от распространенной казеозной пневмонии наименьшим объемом альтеративного поражения, ограниченного пределами 3–4 сегментов. Общий объем инфильтративно-альтеративного поражения составлял 3–8 сегментов. Деструкция проявлялась острыми пневмониогенными кавернами, которые чаще носили множественный характер и не превышали в диаметре 6 см. У 3 больных при выявлении ранне-

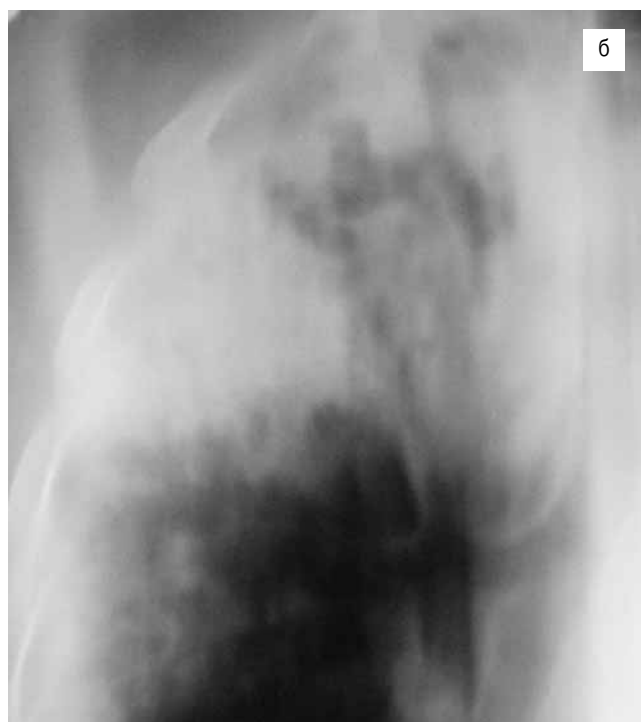


Рис. 5а, б. Обзорная рентгенограмма и томограмма (срез 9) больного казеозной пневмонией — ранний вариант при выявлении заболевания

Примечание: верхняя доля правого легкого уменьшена в объеме, интенсивно неоднородно затемнена. Множественные полости распада небольших размеров не имеют четко определяемых наружных и внутренних контуров. На фоне затемнения визуализируются сегментарные бронхи. Очаги отсева в нижней и средней долях имеют склонность к слиянию и образованию полостей. В средних отделах правого легкого небольшой участок инфильтрации средней интенсивности без четких контуров.

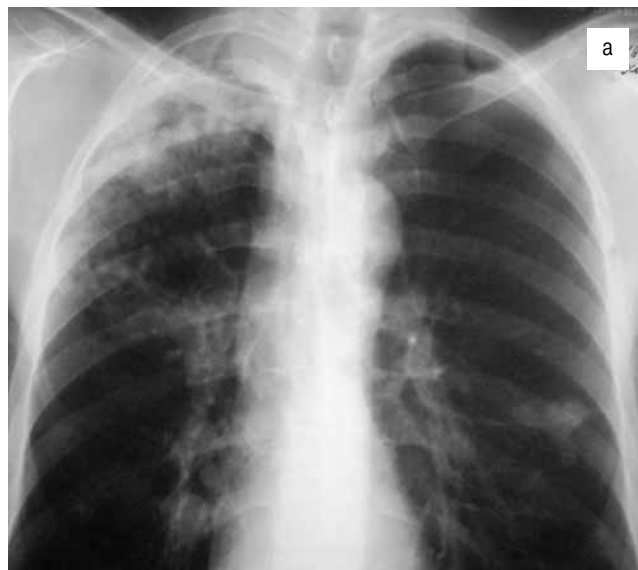


Рис. 6а, б. Обзорная рентгенограмма и томограмма (срез 9) больного казеозной пневмонией — ранний вариант через 8 мес. лечения с использованием экстракорпоральной фармакотерапии с трента-лом и длительной иммунотерапии лейкинфероном

Примечание: рассасывание инфильтративных изменений, уплотнение очагов. Верхняя доля правого легкого значительно уменьшена в объеме. В S1–2 правого легкого наблюдается интенсивное затемнение с полостями распада. В левом легком — формирование туберкулемы.



Рис. 7. Обзорная рентгенограмма того же больного после выполнения торакопластики

го варианта казеозной пневмонии четкая деструкция отсутствовала.

Лабораторные данные подтвердили выраженный эндотоксикоз и иммунодефицит у больных с острой фазой прогрессирования туберкулезного процесса (табл. 1). На фоне лимфопении у пациентов с остро прогрессирующим инфильтративным и диссеминированным туберкулезом снижалось содержание лимфоцитов CD3⁺ и CD4⁺ и уменьшался иммунорегуляторный индекс CD4⁺ / CD 8⁺ (< 1,0). Выявлено длительное сохранение эндотоксикоза и иммунных нарушений на протяжении основного курса лечения в течение 4–5 мес. Лабораторные признаки эндотоксикоза у больных с ранним вариантом казеозной пневмонии были более выражены, судя по гематологическому показателю интоксикации (6,1–8,0 ед.), у них чаще встречалась лимфопения < 900 кл/мкл. У пациентов с распространенным вариантом казеозной пневмонии эндотоксикоз и иммунодефицит нарушались в значительно большей степени: гематологический показатель интоксикации > 8,0 ед., СОЭ > 55 мм/ч, лимфопения < 900 кл/мкл.

У пациентов с остро прогрессирующим течением туберкулеза достоверно снижалось количество лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ (этот процесс был более выраженным у CD4⁺) и уменьшался иммунорегуляторный индекс (CD4⁺ / CD8⁺) < 0,6–0,8. При этом возросло количество активированных лимфоцитов HLA-DR⁺. Указанные изменения происхо-

дили на фоне значительного изменения отстрофазовых лабораторных показателей — повышения СОЭ и концентрации С-реактивного белка (СРБ), а также уровня маркеров активации клеточного иммунитета — RANTES и неоптерина (табл. 2).

Установлена положительная корреляция между остро прогрессирующим течением туберкулеза и высокими значениями СОЭ ($r = 0,33$; $p < 0,02$), СРБ ($r = 0,33$; $p < 0,02$) и неоптерина ($r = 0,51$; $p < 0,001$).

При динамическом наблюдении за больными было обнаружено, что площадь инфильтрации и деструкции легочной ткани у пациентов с остро прогрессирующим течением продолжала достоверно превышать соответствующие показатели в контрольной группе через 2 и 4 мес. наблюдения (инфильтрация через 2 мес. — $10,00 \pm 6,98 \text{ см}^2$ vs $5,49 \pm 4,23 \text{ см}^2$ при $p < 0,01$; деструкция через 2 мес. — $6,38 \pm 5,49 \text{ см}^2$ vs $2,68 \pm 2,64 \text{ см}^2$ при $p < 0,01$, через 4 мес. — $4,42 \pm 4,58 \text{ см}^2$ vs $1,91 \pm 2,38 \text{ см}^2$ при $p < 0,02$). Кроме того, через 6 мес. значения СОЭ и СРБ также были выше у пациентов с остро прогрессирующим течением, чем в контрольной группе (СОЭ — $22,18 \pm 13,94 \text{ мм/ч}$ vs $12,11 \pm 12,22 \text{ мм/ч}$ при $p < 0,05$; СРБ — $58,58 \pm 60,73 \text{ мг/л}$ vs $16,76 \pm 28,80 \text{ мг/л}$ при $p < 0,01$).

В результате исследования выделены следующие неблагоприятные условия, которые являлись факторами риска острого прогрессирования инфильтративного или диссеминированного туберкулеза и развития казеозной пневмонии на фоне лечения:

- множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к сочетанию 4–6 препаратов (выявлена у 66 % больных);
- сопутствующая патология и состояния, приводящие к выраженному иммунодефициту (наблюдались у 83 % больных). Из них наиболее часто встречались длительные нарушения питания с белковым голоданием, хронический алкоголизм, декомпенсированный сахарный диабет, психические заболевания;
- рентгенологические факторы риска, указывающие на развитие остро прогрессирующего процесса (наблюдались у 100 % больных данной группы). Наиболее значимыми факторами являлись высокая скорость прогрессирования процесса с увеличением объема поражения и экспансивным ростом каверн в течение 7–20 дней и увеличение числа скиамогических признаков альтеративного поражения.

Таблица 2

Некоторые клинические и иммунологические показатели при различных вариантах течения туберкулеза

Показатель	Остро прогрессирующее течение (n = 13)	Обычное течение (n = 37)	p
t, °C	$38,38 \pm 0,77$	$37,49 \pm 0,69$	0,0002
Инфильтрация, см ²	$15,00 \pm 7,96$	$7,89 \pm 5,22$	0,0006
Деструкция, см ²	$10,62 \pm 7,77$	$4,41 \pm 3,43$	0,0003
СОЭ, мм/ч	$34,85 \pm 15,91$	$18,08 \pm 16,09$	0,002
СРБ, мг/л	$128,00 \pm 84,59$	$33,19 \pm 41,63$	0,000003
RANTES, пг/мл	$89\,824,17 \pm 19\,630,46$	$74\,683,79 \pm 22\,313,98$	0,04
Неоптерин, нмоль/л	$36,50 \pm 25,95$	$16,48 \pm 16,76$	0,005

Замедленная инволюция легочного процесса с формированием деструктивных изменений указывала на выраженный альтеративный компонент при инфильтративно-альтеративном поражении у больных с острой фазой прогрессирования процесса. Остропрогрессирующий инфильтративный и диссеминированный туберкулез при использовании стандартных режимов лечения демонстрировал тенденцию к дальнейшему прогрессированию в 2,3 раза чаще (в т. ч. с развитием казеозной пневмонии у 28 % пациентов), чем у больных инфильтративным туберкулезом без признаков острого прогрессирования при выявлении.

Ранняя диагностика остропрогрессирующего инфильтративного, диссеминированного туберкулеза и раннего варианта казеозной пневмонии позволила своевременно использовать новые технологии этиопатогенетической терапии у 217 больных, включая регионарную лимфотропную химиотерапию, экстракорпоральную иммунофармакотерапию [3, 6, 9], что привело к улучшению исходов заболевания и прекращению бактериовыделения в 95 % случаев с отсутствием летальных исходов. Отдаленные результаты наблюдения в течение 2–9 лет показали достижение клинического излечения у 82 % больных с острой фазой прогрессирования при использовании интенсивных методов в начале лечения.

Заключение

1. Острое прогрессирование заболевания обнаруживалось у 12–15 % впервые выявленных пациентов с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом и развивалось еще в 12 % случаев на фоне неэффективного лечения. Поздняя диагностика острой фазы прогрессирования приводила к трансформации процесса в распространенную казеозную пневмонию у 80 % больных.
2. У пациентов с остропрогрессирующим течением на фоне снижения общего количества лимфоцитов CD3⁺ и CD4⁺ происходит выраженная активация клеточного иммунитета (повышение количества лимфоцитов HLA-DR⁺ и концентрации RANTES и неоптерина).
3. Ранними диагностическими критериями остро прогрессирующей фазы инфильтративного, диссеминированного туберкулеза и казеозной пневмонии являлись рентгенологические признаки инфильтративно-альтеративного поражения 3–8 легочных сегментов с ограниченным альтеративным компонентом, занимающим суммарно до 3 сегментов. Ранняя диагностика и интенсивное

лечение остропрогрессирующих форм с использованием новых технологий, в т. ч. регионарной лимфотропной химиотерапии и экстракорпоральной фармакотерапии, привели к значительной инволюции процесса и клиническому излечению, по данным отдаленных наблюдений в течение 2–3 лет, у 82 % больных.

4. В клинической классификации следует выделить фазу остропрогрессирующего процесса. Это обусловлено ростом подобных случаев до 35 % среди впервые выявленных больных и неблагоприятным исходом заболевания у 80 % из них вследствие поздней диагностики и неадекватной терапии.

Литература

1. Ерохин В.В., Земскова З.С. Современные представления о туберкулезном воспалении. Пробл. туб. 2003; 3: 11–21.
2. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Казеозная пневмония. Ярославль: ЯГМА; 2001.
3. Мишин В.Ю., Хоменко А.Г., Ковальчук Л.В. и др. Роль и значение структурно-метаболических и функциональных нарушений клеток мононуклеарной фагоцитарной системы в патогенезе казеозной пневмонии. Пробл. туб. 1997; 6: 32–36.
4. Хоменко А.Г., Мишин В.Ю., Чуканов В.И. и др. Диагностика, клиника и тактика лечения остро прогрессирующих форм туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. Пробл. туб. 1999; 1: 22–27.
5. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Проблемы эпидемиологии, диагностики и лечения казеозной пневмонии. Пробл. туб. 2004; 12: 25–29.
6. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Остропрогрессирующие деструктивные формы туберкулеза легких. Ярославль: ЯГМА; 2005.
7. Челнокова О.Г., Кибрик Б.С. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия в лечении больных с остро прогрессирующим туберкулезом легких. Пробл. туб. 2003; 5: 16–19.
8. Мишин В.Ю. Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение: Метод. пособие для врачей. М.; 2000.
9. Westermann J., Thiemann F., Gerstner L. et al. Evaluation of a new simple and rapid enzyme-linked immunosorbent assay kit for neopterin determination. Clin. Chem. Lab. Med. 2000; 38 (4): 345–353.

Информация об авторах

Кибрик Борис Семенович – д. м. н., проф. кафедры фтизиатрии ЯГМА; тел.: (4852) 48-41-38
 Челнокова Ольга Германовна – д. м. н., доцент кафедры фтизиатрии ЯГМА; тел.: (4852) 48-41-38
 Абдулпраззак Таххан – аспирант кафедры фтизиатрии ЯГМА; тел.: (4852) 48-41-38; e-mail: dr.tahhan@yahoo.com
 Баранов Андрей Анатольевич – д. м. н., проректор по научной работе ЯГМА, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом ФПДО; тел.: (4852) 30-39-85; факс: (4852) 30-50-13; e-mail: baranov_sci@yma.ac.ru

Поступила 12.05.09
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.24-002.5-092

Е.А.Бородулина¹, Б.Е.Бородулин¹, Л.В.Поваляева², Н.Н.Виктор², А.В.Калинкин¹, Е.А.Амосова¹, Н.А.Хужин²

Дифференциальная диагностика внебольничной пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких Диаскинтестом®

1 – кафедра фтизиатрии и пульмонологии ГОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет Росздрава": 443099, Самара, ул. Пионерская, 48;

2 – пульмонологический центр ГБ № 4: 443084, Самара, ул. Мичурина, 125

E.A.Borodulina, B.E.Borodulin, L.V.Povalyayeva, N.N.Victor, A.V.Kalinkin, E.A.Amosova, N.A.Khuzhin

Differential diagnosis of community-acquired pneumonia and infiltrative pulmonary tuberculosis using Diaskintest®

Summary

The purpose of this study was to investigate the ability to differential diagnosis of infiltrative pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia (CAP) with the use of a standard minimum diagnostic set or Diaskintest® in a pulmonology center. The study involved 86 patients with suspected tuberculosis. Of these, 10 patients had positive results of Diaskintest® with subsequently confirmed diagnosis of pulmonary tuberculosis. The other patients of the study and the comparative groups ($n = 52$) were negative with Diaskintest® and improved with anti-inflammatory and antibacterial therapy. The conclusion was made that Diaskintest® could be a marker of active tuberculosis when differentiating with CAP.

Key words: community-acquired pneumonia, tuberculosis, diagnosis, Diaskintest®.

Резюме

Целью данной работы явилось изучение возможности дифференциальной диагностики инфильтративного туберкулеза легких и внебольничной пневмонии (ВП) с применением традиционного комплекса диагностического минимума и Диаскинтеста® в пульмонологическом центре. Были обследованы 86 пациентов с подозрением на туберкулез. Из них у 10 больных Диаскинтест® дал положительный результат, затем в условиях противотуберкулезного диспансера активность туберкулезного процесса подтвердилась. У остальных пациентов из основной группы и группы сравнения с классической ВП (52 человека) Диаскинтест® был отрицательным, и противовоспалительное лечение антибактериальными препаратами имело положительный эффект. Сделано заключение, что Диаскинтест® может быть маркером выявления активного туберкулеза при дифференциальной диагностике ВП.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, туберкулез, диагностика, Диаскинтест®.

Дифференциальная диагностика внебольничной специфической пневмонии (инфильтративного туберкулеза) и пневмонии неспецифической этиологии всегда остается сложной проблемой. Туберкулезные инфильтраты в настоящее время отличаются многообразием проявлений ("масок"). Прослеживается тенденция к сближению течения и проявления перечисленных типов внебольничной пневмонии (ВП) – в > 46 % случаев. Таким образом, на современном этапе интернисты, пульмонологи, врачи амбулаторного звена и стационаров (особенно пульмонологических) сталкиваются с большими трудностями в диагностике и дифференциальной диагностике инфильтративных изменений в легких [1].

Значимость этой проблемы возрастает в связи с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу. Более 1/2 больных туберкулезом легких в настоящее время выявляются в лечебных учреждениях общей медицинской сети при обращении с симптомами воспалительного инфекционного заболевания легких. В настоящее время туберкулез характеризуется многообразием форм. Одна из самых распространенных (среди впервые выявленных) – инфильтративный туберкулез легких, на долю которого приходится > 60 % [2].

Врач общей практики, пульмонолог при подозрении на туберкулез применяет диагностический минимум, направленный на выявление туберкулеза.

В этот минимум входят: изучение анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови и мочи, микроскопия отделяемого на микобактерии трехкратно, крупнокадровая или цифровая флюорография, проба Манту 2ТЕ. К сожалению, выполнение этого минимума не позволяет быстро диагностировать туберкулез [3, 4].

Исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) методом микроскопии, обнаружение которых является абсолютным диагностическим критерием, дает положительный результат в среднем от 5 до 20 % и имеет низкую чувствительность (от 100 тыс. до 1 млн клеток в 1 мл материала). Кроме того, данный результат должен быть подтвержден посевом (рост – от 1 до 3 мес.). С помощью метода микроскопии выявляются, в основном, обширные процессы, сопровождающиеся распадом легочной ткани. В условиях общей лечебной сети диагностическая ценность данного метода низка, т. к. в первые дни обследования пациента диагностический минимум выполняется недостаточно точно.

Входящая в диагностический минимум туберкулиновая проба Манту 2ТЕ с применением туберкулина PPD-L (содержит неполные антигены *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis* BCG, является гаптеном) в стандартном разведении 2ТЕ в 0,1 мл вызывает при введении специфическую реакцию, относящуюся к аллергии замедленного типа.

Ее возникновение возможно лишь при условии предварительной сенсibilизации организма МБТ в результате инфицирования (как правило, *Mycobacterium tuberculosis*) или вакцинации BCG (*Mycobacterium bovis* BCG). Проба имеет низкую диагностическую значимость, т. к. практически все население привито вакциной. Положительный результат не является подтверждением диагноза, и проба не указывает на активность туберкулезного процесса. В связи с этим в последние годы были выполнены исследования по выделению антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, которые отсутствовали в вакцинном штамме *Mycobacterium bovis* BCG. Этими антигенами оказались ESAT-6 и CFP-10. С учетом этих данных в России был разработан препарат Диаскинтест® (*Diaskintest*, DST), который представляет собой рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, продуцируемый *Escherichia coli* BL21 (DE3) / pCFP-ESAT, предназначен для внутрикожного применения в дозе 0,2 мкг в 0,1 мл для выявления гиперчувствительности замедленного типа в результате инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* [5].

В инструкции по применению к показаниям Диаскинтеста® (№ 01-11/99-08 от 19.06.08) главным показанием является диагностика туберкулеза и активности процесса.

В Самаре в ~ 70 % случаев больные туберкулезом выявляются впервые, когда обращаются с жалобами в общую лечебную сеть. В городском пульмонологическом центре (ГБ № 4) ежегодно при 150-кочном фонде 50–60 пациентов переводят в противотуберкулезный стационар на основании заключения фтизиатра-консультанта. Более 200 пациентов причисляются к нулевой группе и направляются к фтизиатру по месту жительства для дифференциальной диагностики.

Выявление МБТ методом бактериоскопии демонстрирует низкую диагностическую значимость и обеспечивает ≥ 12 % выявленных случаев туберкулеза в год. Средний срок установления диагноза туберкулез в пульмонологическом центре составляет $> 1,2$ мес., т. к., пока подтверждающие туберкулезный процесс данные отсутствуют, применяется общепринятая тактика лечения ВП. Таким образом, дифференциальная диагностика инфильтративного туберкулеза и ВП в настоящее время остается сложной проблемой и является актуальной.

Цель настоящего исследования — оценить возможность применения Диаскинтеста® как маркера активного процесса при диагностике туберкулеза в пульмонологическом центре.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 86 пациентов с инфильтратами в легких, с подозрением на туберкулезный процесс, поступивших в пульмонологическое отделение по плановой и экстренной помощи. После консультации фтизиатра в течение 1 мес. наряду с общепринятым диагностическим минимумом применялись проба Манту 2ТЕ с туберкулином PPD-L

(на правой руке) и Диаскинтест® (на левой). Пробы проводились при информированном согласии пациентов. Результаты анализировали через 72 ч и контролировали ежедневно. Оценивали местную реакцию, наличие гиперемии и размер папулы. По результатам пробы формировались группы с положительным результатом на Диаскинтест® и отрицательным результатом.

При изучении социального статуса изучались образование, наличие и характер работы, жилищные условия, семейный анамнез, наличие вредных привычек. Пробы и диагностический минимум выполнялись 52 пациентам, составившим группу контроля, у которых была четкая картина ВП.

Результаты и обсуждение

В исследовании участвовали 61 мужчина (70,9 %) и 25 женщин (29,1 %) в возрасте от 19 до 70 лет. Средний возраст — $34 \pm 7,3$ года. Среди обследованных 72 человека (83,7 %) были жителями города, 3 (3,5 %) — мигрантами, 11 пациентов (12,8 %) при поступлении не имели постоянного места жительства. При поступлении у всех больных врачами первичного звена здравоохранения была диагностирована ВП, что и послужило причиной госпитализации.

По клиническим проявлениям, локализации рентгенологических проявлений, анамнезу подозрение на туберкулезный процесс отсутствовало. Все пациенты были проконсультированы фтизиатром. Каждому из них был выполнен диагностический минимум на наличие туберкулеза.

Среди обследованных не имели работы 57 человек (66,2 %) работоспособного возраста. Инвалидов было 5 (5,8 %), пенсионеров — 8 (9,3 %), рабочих — 11 (12,7 %), представителей служащих и интеллигенции — 5 (5,8 %). Жилищные условия оценивались как плохие у 88 пациентов (72,7 %), а у 33 (27,3 %) — как нормальные и хорошие. Имели семью 50 человек (41,32 %), у 71 пациента (58,68 %) семьи не было. Часто принимали алкоголь 10 больных (21 %). Употребляли наркотики 22 обследованных (18,2 %). ВИЧ-инфекция была у 19 обследованных (15,7 %).

Наличия контакта с больным туберкулезом ни у одного больного выявлено не было. Флюорографию за текущий год проходили 30 %. Более 2 лет не проходили флюорографию 56 %.

Выявление факторов риска туберкулеза у пациента не является основанием для их перевода в противотуберкулезные учреждения. Начало заболевания было в данной популяции в 89 % случаев подострым.

Таким образом, при оценке анамнестических и социальных факторов факторы риска туберкулеза обнаружены почти в $1/2$ (49 %) случаев.

При изучении клинических проявлений выявлено, что пациенты предъявляли при опросе жалобы на слабость, снижение работоспособности, повышение температуры, боли в грудной клетке отмечались в 18 % случаев. Физикальные данные в изучаемых группах пациентов отличались разнообразием проявлений в зависимости от объема и характера поражения.

В общем анализе крови в основной группе явных признаков, характерных для острой пневмонии, не было.

При оценке рентгенологической картины в 72 % случаев выявлены 1-сторонние инфильтраты в 53 % верхнедолевой локализации, у 18 % больных инфильтраты были нижнедолевой локализации. При оценке характера затемнения в 32 % случаев зарегистрирована фаза распада. В 86 % изменения были справа.

Поиск МБТ методом микроскопии (трехкратно всем) дал положительный результат только в 1 случае при наличии обширного неомогенного инфильтрата в верхней доле с очагами отсева в левое легкое.

На следующем этапе всем пациентам проведены кожные диагностические пробы (проба Манту 2ТЕ с туберкулином PPD-L (на правой руке) и Диаскинтест® (на левой руке). Проба Манту выявила положительную реакцию на туберкулин в 63 % случаев в основной группе и в 58 % – в группе контроля. Размеры проб в группах статистически достоверно не различались. Положительная ответная реакция имела различную степень выраженности, но размер папулы не превышал 15 мм. В 70 % случаев папула была 5–10 мм ($p > 0,05$).

У 86 пациентов с подозрением на туберкулез Диаскинтест® выявил положительный результат у 10 человек, при этом у всех пробы имели выраженный характер. В 73 % встречалась папула размером до 15 мм с выраженной гиперемией. Диаскинтест® у пациентов без подозрения на туберкулез (группа контроля) дал в 2 случаях гиперемию до 6 мм, а в остальных – отрицательный результат. Таким образом, в 100 % случаев в группе контроля с классической пневмонией получен отрицательный результат на Диаскинтест®. По результатам пробы с Диаскинтестом® были сформированы 2 группы: в 1-й группе результат Диаскинтеста® был положительным у 10 человек, во 2-й группе у 76 пациентов он был отрицательным.

Анализ мокроты на МБТ был положительным у 1 пациентки из 1-й группы: проба Манту – папула 12 мм, Диаскинтест® – 20 мм с гиперемией.

При сравнительной оценке социальных факторов риска выявлено, что практически все пациенты из 1-й группы имели социально-отягощенные факторы. Зависимости от наличия ВИЧ-инфекции не выявлено: в обеих группах она встречалась с одинаковой частотой.

При направлении в противотуберкулезный диспансер диагноз туберкулеза подтвержден у 8 пациен-

тов, 2 пациента уклонились от дальнейшего обследования.

В результате лечения ВП во 2-й и контрольной группах получена положительная динамика. В контрольной группе 2 пациента с классическими проявлениями ВП и гиперемией после проведения Диаскинтеста® были тщательно обследованы в противотуберкулезном диспансере. Легочного и внелегочного туберкулеза не обнаружено.

Заключение

Диаскинтест® показал высокую диагностическую значимость при проведении диагностических мероприятий в определении туберкулезного процесса при дифференциальной диагностике в пульмонологическом центре. Благодаря применению этого метода срок выявления туберкулеза сократился до 1 нед.

Литература

1. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония. Алгоритмы диагностики поиска и антибактериальной терапии. Рус. мед. журн. 2010; 10 [17 (161)]: 752–765.
2. Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г. Раннее выявление и диагностика туберкулеза органов дыхания: Руководство для врачей. М.; 2000. 49–57.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. М.: Экономика и информатика; 2002.
4. Davis S.D., Yankelevitz D.F., Williams T., Henschke C.I. Pulmonary tuberculosis in immunocompromised hosts: epidemiological, clinical and radiological assessment. [Review]. Semin. Roentgenol. 1993; 28 (2): 119–130.
5. Литвинов В.И., Словоцкая Л.В., Сельцовский П.П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции. Рос. мед. журн. 2009; 1: 52–56.

Информация об авторах

Бородулина Елена Александровна – д. м. н., проф. кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: borodulinbe@yandex.ru
 Бородулин Борис Евгеньевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; e-mail: (846) 332-07-32; e-mail: borodulinbe@yandex.ru
 Поваляева Людмила Викторовна – к. м. н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: (927) 689-94-72
 Виктор Наталия Николаевна – главный врач ГБ № 4; тел. (846) 338-70-93
 Калинин Андрей Викторович – аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: (846) 332-57-35
 Амосова Евгения Андреевна – к. м. н., ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: (846) 332-57-35
 Хужин Наиль Айратович – ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: (846) 332-57-35

Поступила 19.04.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-002.5-079.4:616.24-002

Саногенетические эффекты электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в лечении внебольничной пневмонии

ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия Росздрава": 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

E.V.Ivanishkina, V.G.Podoprigorova

Sanogenetic effects of millimeter-range electromagnetic radiation in community-acquired pneumonia

Summary

To study sanogenetic effects of millimeter-range electromagnetic radiation in patients with community-acquired pneumonia (CAP), blood lipid peroxidation was investigated in 50 patients and 230 control healthy donors. The results showed that standard therapy of CAP does not improve disorders of free radical lipid peroxidation which were studied by direct methods of chemiluminescence and EPR-spectroscopy. More prominent clinical efficiency of millimeter-range electromagnetic radiation in combined treatment of CAP patients was associated with correction of oxidant and antioxidant disbalance and allowed to optimize results of treatment.

Key words: community-acquired pneumonia, free radical lipid peroxidation, oxidant and antioxidant status, chemiluminescence, EPR-spectroscopy, millimeter-range electromagnetic radiation.

Резюме

С целью изучения саногенетических эффектов воздействия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) в аспекте влияния на параметры свободнорадикального перекисного окисления липидов крови были обследованы 50 пациентов и 230 здоровых доноров для определения контрольных показателей. Полученные результаты свидетельствуют о том, что стандартная терапия не устраняет нарушений процессов свободнорадикального окисления, изученных прямыми методами контроля: хемилюминесценцией и ЭПР-спектроскопией (ЭПР – электронный парамагнитный резонанс). Выраженная клиническая эффективность использования электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в комплексном лечении больных ВП связана с коррекцией прооксидантно-антиоксидантного и антиоксидантного дисбаланса, что позволяет оптимизировать результаты лечения.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, свободнорадикальное окисление липидов, прооксидантная система, система антиоксидантной защиты, хемилюминесценция, ЭПР-спектроскопия, электромагнитное излучение миллиметрового диапазона.

Несмотря на широкий арсенал антибактериальных средств, в России среднестатистический показатель заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП) составляют 10–15 ‰. За последние 10 лет отмечается тенденция к росту распространенности ВП среди молодых лиц, затяжному, осложненному течению и увеличению смертности [1, 2]. Все это указывает на необходимость дальнейшего совершенствования лечебных мероприятий и включения в стандарты дополнительных методов терапии, влияющих на молекулярные механизмы развития заболевания.

В настоящее время среди молекулярных механизмов развития пневмонии общепризнана роль активных форм кислорода (АФК) [3]. Известно, что в норме АФК (супероксид-анион, гидроксил, пероксид водорода, гипохлорит) играют большую роль во многих жизненно важных процессах в организме. Они участвуют в биоэнергетических процессах, поддержании гомеостаза, окислении и детоксикации экзо- и эндогенных соединений. АФК определяют защитный микробицидный потенциал фагоцитов, влияющий на иммунитет [4–6]. Однако неконтролируемая генерация АФК в ходе окислительного взрыва при несостоятельности защитной антиоксидантной системы приводит к окислительной модификации

белков, нуклеиновых кислот, ферментов, к свободнорадикальному перекисному окислению липидов (СРОЛ), вызывающему повреждение клеточных мембран, что сопряжено с ингибированием трансмембранного переноса ионов, дезорганизацией работы мембранных структур, изменением клеточного метаболизма, развитием деструкции [6]. Тем не менее в настоящее время не уделяется должного внимания необходимости коррекции пероксидного и антиоксидантного дисбалансов при ВП, недостаточно изучены возможные методы коррекции, которые могут применяться с целью разрешения заболевания, профилактики хронизации процесса и развития осложнений. Большой клинический интерес представляют неинвазивные, доступные, малозатратные и эффективные технологии, которые не имеют негативных проявлений и позволяют существенно оптимизировать результаты проводимой терапии. Одним из таких приемов является воздействие электромагнитного излучения (ЭМИ) миллиметрового диапазона волн. Согласно данным литературы, первичной мишенью воздействия ЭМИ миллиметрового диапазона являются клеточные мембраны [7], при этом оно влияет на прооксидантно-антиоксидантные механизмы [8]. Однако саногенетический эффект ЭМИ

миллиметрового диапазона на клиническое течение ВП при использовании прямых методов контроля над свободнорадикальными процессами не изучался.

Цель настоящей работы — исследование саногенетических эффектов воздействия ЭМИ миллиметрового диапазона в терапии больных ВП с позиций прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза.

Материалы и методы

Было проведено обследование и лечение 50 пациентов с ВП в возрасте от 20 до 50 лет. Диагноз верифицировали на основании анамнеза, общеклинического исследования, результатов лабораторных и инструментальных методов [1]. При госпитализации у всех больных ВП состояние было среднетяжелым. У пациентов, принимавших участие в исследовании, не было значимых сопутствующих заболеваний. Контрольные показатели свободнорадикального гомеостаза определены у 230 здоровых доноров аналогичного возрастного диапазона (группа контроля).

В зависимости от проводимой терапии после заполнения "Декларации добровольности" больные ВП были разделены на 2 группы, сопоставимые по демографическим и клинико-функциональным параметрам. Пациенты 1-й группы (сравнения, $n = 25$) получали стандартное лечение, включающее дезинтоксикационные средства, противовоспалительные препараты, бронхо- и муколитики, один из антибактериальных препаратов (амоксциллин, амоксициллин / клавуланат, цефотаксим, цефтриаксон, цефуроксим, азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин) в общепринятой дозе, согласно практическим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых [1]. В терапии пациентов 2-й группы (основной, $n = 25$) наряду со стандартными методами использовалось воздействие ЭМИ миллиметрового диапазона, которое начинали после снижения температуры до субфебрильной или ее нормализации. Применяли установку "АМРТ-02" в режиме "качающейся" частоты и чередования волновых диапазонов (общий частотный диапазон — 52–62 ГГц). Воздействовали на проекцию патологического очага в легких по задней поверхности грудной клетки в положении больного сидя с помощью контактного расположенного рупора при плотности потока излучения $\leq 10^8$ мВт/см². Время экспозиции составляло 30 мин. Курс включал в себя 10 процедур, которые проводились ежедневно, кроме выходных [9].

Прооксидантно-антиоксидантные параметры сыворотки крови исследовали прямыми методами контроля над свободнорадикальными процессами. Методом активированной родамином Ж хемилюминесценции (ХЛ) в присутствии ионов 2-валентного железа определяли уровень гидроперекисей липидов (ГПЛ) — продуктов СРОЛ — и суммарную антиокислительную активность (АОА) [10]. Измерение суммарной АОА позволяет оценить потенциальную возможность совокупного действия всех антиоксидантов в сложной биологической системе. Интен-

сивность генерации АФК фагоцитирующими клетками цельной крови, характеризующую неспецифическую защиту организма, изучали с помощью люминолзависимой ХЛ [11]. Активность главных сывороточных антиоксидантов — церулоплазмينا, способного перехватывать супероксидный радикал и окислять ионы 2-валентного железа в реакциях инициации СРОЛ, и трансферрина, транспортирующего ионы железа, — исследовали методом ЭПР-спектроскопии (ЭПР — электронный парамагнитный резонанс). Активность антиоксидантной системы (АОС) церулоплазмин-трансферрин определяли по отношению ЭПР-сигнала церулоплазмينا к ЭПР-сигналу трансферрина, которое является интегральным показателем антирадикальной защиты в ответ на инициацию СРОЛ [12]. Для количественной оценки степени выраженности дисбаланса свободнорадикального гомеостаза использовался интегральный показатель — коэффициент К (отношение средних значений АФК (%) к норме к средним значениям АОА (%) к норме). При отсутствии дисбаланса $K = 1$ [13]. Для анализа степени выраженности антиоксидантного дисбаланса в сыворотке крови применялся коэффициент K_1 — отношение АОА (%) к норме к АОС церулоплазмин-трансферрин (%) к норме. При отсутствии антиоксидантного дисбаланса $K_1 = 1$ [13].

Статистическую обработку результатов проводили по общепринятой методике, определяя среднее арифметическое и ошибку среднего, с помощью программы *Statistica 6.0*. О достоверности показателей судили по t-критерию Стьюдента. Статистически достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В первые 5 сут. заболевания были госпитализированы 28 % пациентов с ВП 1-й группы и 24 % — 2-й группы. Оценка клинической эффективности проводилась по окончании антибиотикотерапии и магнитно-резонансной томографии (7-й и 14-й дни от начала исследования). Критериями оценки эффективности служили динамика клинических показателей, аускультативная картина, изменение рентгенологической картины заболевания (наличие или отсутствие инфильтрации легочной ткани) и показателей лабораторных анализов крови. Исходные клинико-функциональные параметры исследуемых групп представлены в табл. 1.

Обе группы были сопоставимы по демографическим и клинико-лабораторным параметрам, что позволило корректно провести сравнительную оценку эффективности различных методов терапии (стандартной и с применением ЭМИ миллиметрового диапазона).

Исходные параметры СРОЛ пациентов 1-й и 2-й группы представлены в табл. 2. Согласно данным ХЛ, уровень ГПЛ сыворотки крови у больных ВП 1-й и 2-й группы достоверно не отличался ($p > 0,05$) и превышал показатели в контрольной группе ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,01$ соответственно). Суммарная АОА

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ВП

Параметры	1-я группа (n = 25)	2 группа (n = 25)
Возраст, лет	38,50 ± 2,21	36,00 ± 2,97
Длительность заболевания, дней	13,00 ± 1,97	15,60 ± 2,23
Повышение t^* , n (%)	19 (76)	20 (80)
Боли в грудной клетке, n (%)	9 (36)	10 (40)
Одышка, n (%)	12 (48)	13 (52)
Кашель, n (%)	25 (100)	25 (100)
Гнойная мокрота, n (%)	15 (60)	16 (64)
Слабость, n (%)	25 (100)	25 (100)
Укорочение перкуторного звука, n (%)	23 (92)	24 (96)
Ослабление везикулярного дыхания, n (%)	23 (92)	24 (96)
Хрипы, n (%)	10 (40)	12 (48)
Лейкоцитоз $> 8,0 \times 10^9/\text{л}$, n (%)	9 (36)	8 (32)
Повышение СОЭ, n (%)	14 (56)	17 (68)
Рентгенологическая картина		
сегментарная пневмония, n (%)	14 (56)	11 (44)
долевая пневмония, n (%)	11 (44)	14 (56)
Затяжное течение, n (%)	15 (60)	14 (56)
Осложнения (экссудативный плеврит, абсцедирование), n (%)	5 (20)	6 (24)

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

в исследуемых группах достоверно ниже, чем в группе контроля ($p_1 < 0,01$), без статистически значимых отличий у больных 1-й и 2-й группы ($p > 0,5$). При исследовании люминолзависимой ХЛ у больных ВП было выявлено повышение интенсивности свечения цельной крови. Интенсивность генерации АФК активированными лейкоцитами достоверно превышала показатели в контрольной группе ($p < 0,001$), статистически достоверные отличия между 1-й и 2-й группой отсутствовали ($p > 0,5$). У пациентов 1-й и 2-й группы до лечения дисбаланс систем СРОЛ–АОЗ сыворотки крови был равным и умеренным. В 1-й группе К увеличился до 3,09; во 2-й – до 3,09. Полученные результаты согласуются с данными литературы и подтверждают нарушение свободнорадикальных процессов при ВП [14, 15].

Проведенный сравнительный анализ показал наличие корреляции между уровнем генерации АФК активированными лейкоцитами в периферической крови и уровнем ГПЛ в сыворотке крови у пациен-

Таблица 3
Клиническая характеристика больных после лечения

Параметры	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)
Сроки стационарного лечения, дни	17,80 ± 1,46	15,40 ± 0,74
Субфебрилитет, n (%)	3 (12)	0
Кашель, n (%)	6 (24)	1 (4)
Слабость, n (%)	8 (32)	2 (8)
Хрипы, n (%)	7 (28)	0
Лейкоцитоз $> 8,0 \times 10^9/\text{л}$, n (%)	2 (8)	1 (4)
Повышение СОЭ, n (%)	6 (24)	4 (16)
Рентгенологическая картина		
положительная динамика, n (%)	18 (72)	10 (40)
полное рассасывание инфильтрата, n (%)	6 (24)	15 (60)

тов 1-й группы ($r = 0,48$; $p < 0,05$) и 2-й группы ($r = 0,50$; $p < 0,05$), а также концентрацией лейкоцитов в периферической крови в 1-й и 2-й группе ($r = 0,41$; $p < 0,05$ и $r = 0,42$; $p < 0,05$ соответственно).

При ЭПР-исследовании выявлено достоверное снижение уровня церулоплазмينا и трансферрина сыворотки крови у пациентов 1-й ($p_1 > 0,05$; $p_1 < 0,001$) и 2-й группы ($p_1 < 0,001$), статистически значимые различия сигналов между группами отсутствовали ($p > 0,5$). Активность АОС церулоплазмин-трансферрин в обеих группах также достоверно не отличалась ($p > 0,5$). Коэффициент K_1 в 1-й (0,60) и 2-й группах (0,58) был снижен примерно в одинаковой мере, что свидетельствовало о существенном антиоксидантном дисбалансе сыворотки крови у больных ВП.

У пациентов исследуемых групп клиническое улучшение регистрировалось на 3–7-й день антибактериальной терапии: снизилась выраженность лихорадки, исчезли боли в грудной клетке, уменьшились одышка, кашель, количество мокроты и степень ее гнойности, симптомы интоксикации, улучшилось физикальное состояние легких. Клинико-лабораторные и инструментальные данные пациентов после курса антибактериальной терапии и комплексного лечения с воздействием ЭМИ миллиметрового диапазона представлены в табл. 3.

Следует отметить, что все больные ВП 2-й группы отмечали хорошую переносимость физиопроцедур, что согласуется с данными литературы [1]. После комплексного лечения с использованием ЭМИ

Таблица 2
Исходные параметры СРОЛ крови у больных ВП и здоровых доноров ($M \pm m$)

Показатели ХЛ	Контрольная группа (n = 230)	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)	p
ГПЛ, отн. ед.	63,60 ± 1,16 (n = 129)	77,4 ± 3,74***	73,00 ± 2,58**	$> 0,05$
АОА, отн. ед.	33,70 ± 1,02 (n = 129)	25,90 ± 3,37**	25,40 ± 2,14**	$> 0,5$
АФК, $\times 10^6$ квант/с $\times 4\pi$	2,10 ± 0,09 (n = 91)	5,00 ± 0,49***	4,90 ± 0,35***	$> 0,5$
Церулоплазмин, отн. ед.	61,10 ± 1,43 (n = 85)	55,30 ± 2,85	45,30 ± 4,92***	$> 0,05$
Трансферрин, отн. ед.	58,80 ± 1,93 (n = 85)	38,20 ± 3,90***	35,60 ± 3,73***	$> 0,5$
АОС церулоплазмин–трансферрин	1,10 ± 0,06 (n = 85)	1,40 ± 0,21*	1,40 ± 0,19*	$> 0,5$

Примечание: p – значимость различий между показателями больных 1-й и 2-й группы; p_1 – значимость различий между показателями контрольной группы и больных ВП (* – $< 0,05$; ** – $< 0,01$; *** – $< 0,001$).

Таблица 4

Показатели СРОЛ крови у больных ВП после лечения ($M \pm t$)

Показатели ХЛ	1-я группа (n = 25)	2-я группа (n = 25)	p_2
ГПЛ, отн. ед.	$82,40 \pm 6,37^{***}$	$59,90 \pm 2,52^{\wedge}$	$< 0,01$
АОА, отн. ед.	$20,70 \pm 2,65^{***}$	$36,20 \pm 1,93^{\wedge}$	$< 0,001$
АФК, $\times 10^6$ квант/с $\times 4\pi$	$4,20 \pm 0,79^{***}$	$2,10 \pm 0,08^{\wedge}$	$< 0,01$
Церулоплазмин, отн. ед.	$46,90 \pm 7,64^{**}$	$50,20 \pm 5,49^{**}$	$> 0,5$
Трансферрин, отн. ед.	$33,50 \pm 5,30^{***}$	$37,00 \pm 4,39^{***}$	$> 0,5$
АОС церулоплазмин–трансферрин	$1,30 \pm 0,23$	$1,40 \pm 0,19^*$	$> 0,5$

Примечание: $\wedge$ – $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем; $*$ – $p < 0,05$; $**$ – $p < 0,01$; $***$ – $p < 0,001$ между контрольной группой и больными ВП; p_2 – между показателями 1-й и 2-й группы.

миллиметрового диапазона положительная клинико-рентгенологическая динамика была более выраженной (полное рассасывание воспалительного инфильтрата отмечено у большего числа больных).

Для возможного объяснения клинической эффективности и саногенетических механизмов ЭМИ миллиметрового диапазона с позиций оценки показателей свободнорадикального гомеостаза проведен отдельный анализ динамики параметров СРОЛ и АОА в группах, разделенных в зависимости от способа лечения (табл. 4).

После стандартного лечения не произошло достоверного изменения дисбаланса показателей СРОЛ. Отмечена тенденция к увеличению уровня ГПЛ ($p > 0,5$; $p_1 < 0,001$) и уменьшению суммарной АОА ($p > 0,05$; $p_1 < 0,001$) по сравнению с исходными значениями, что усугубляет нарушения в системе СРОЛ–АОЗ. Повышенный исходный уровень генерации АФК практически не изменился ($p > 0,05$; $p_1 < 0,001$), что свидетельствует о сохранении гиперпродукции АФК. В ходе ЭПР-исследования сыворотки крови выявлена тенденция к снижению сигналов сывороточных антиоксидантов, в большей степени церулоплазмينا ($p > 0,05$; $p_1 < 0,01$), в меньшей – трансферрина ($p > 0,5$; $p_1 < 0,001$). Активность АОС церулоплазмин–трансферрин практически не изменилась ($p > 0,5$), поскольку трансферрин активно проявлял свои антиоксидантные свойства на фоне снижения антиоксидантной активности церулоплазмينا. В результате отмечено увеличение интеграль-

ного показателя дисбаланса процессов СРО сыворотки крови – коэффициента К – до 3,25 (рисунок).

Коэффициент K_1 снизился до 0,50. Полученные данные свидетельствуют о том, что традиционная фармакотерапия не устраняет имеющийся при воспалительном процессе дисбаланс свободнорадикального гомеостаза, и согласуются с результатами других исследований [15]. Сохраняющийся повышенный уровень агрессивных продуктов СРОЛ на фоне депрессии антиоксидантной защиты, по мнению ряда исследователей, способствует прогрессированию заболевания и появлению осложнений [15] и объясняет замедленную динамику клинико-лабораторной и рентгенологической картины у больных ВП 1-й группы.

Возможно, более выраженную клиническую эффективность комплексного лечения больных ВП с использованием ЭМИ миллиметрового диапазона по предложенной методике объясняет позитивная динамика параметров СРОЛ. ХЛ- и ЭПР-тесты сыворотки крови у пациентов с ВП 2-й группы показали достоверное уменьшение уровня ГПЛ ($p < 0,001$) практически до контрольного значения ($p_1 > 0,05$), суммарная АОА статистически значимо увеличилась ($p < 0,001$; $p_1 > 0,05$). В результате коэффициент К сыворотки крови снизился до 1,07 (рисунок), что указывает на нивелирование дисбаланса свободнорадикального перекисного гомеостаза у больных 2-й группы. Уровень генерации АФК фагоцитирующими клетками уменьшился до нормы ($p < 0,001$; $p_1 > 0,5$). Сигнал церулоплазмينا имел тенденцию к увеличению ($p > 0,5$; $p_1 < 0,01$) при практически неизменном уровне трансферрина ($p > 0,5$; $p_1 < 0,001$). Исходная повышенная активность АОС церулоплазмин–трансферрин практически не изменилась ($p > 0,5$), достоверно превышая показатели в группе контроля ($p_1 < 0,05$). Зарегистрировано увеличение коэффициента K_1 до 0,83, что отражает уменьшение антиоксидантного дисбаланса у больных 2-й группы по сравнению с исходным уровнем (0,58).

Заключение

1. Применение ЭМИ миллиметрового диапазона в комплексном лечении больных ВП оптимизирует стандартную терапию и обеспечивает более выраженный положительный клинический эффект (увеличилось количество больных с полным рассасыванием воспалительного инфильтрата).

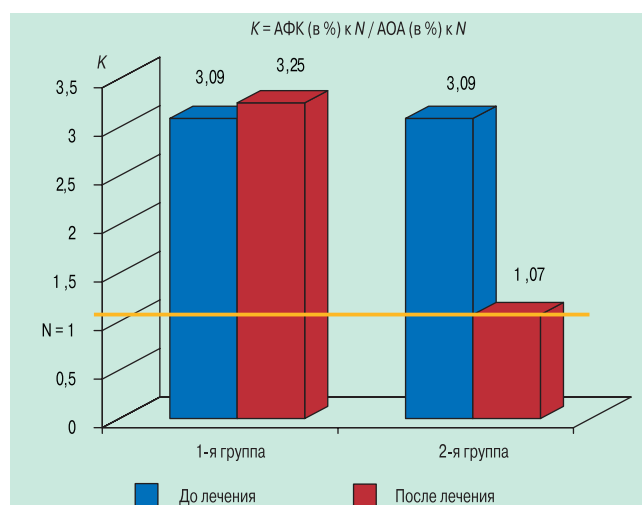


Рисунок. Динамика коэффициента К у больных ВП после лечения

2. ЭМИ миллиметрового диапазона в комплексном лечении корректирует нарушения прооксидантно-антиоксидантного и антиоксидантного дисбаланса, что является фундаментальной основой универсального молекулярного механизма саногенетического эффекта данной методики.

Литература

1. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. М.: М-Вести; 2006.
2. Metlay J.P., Fine M.J. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 109–118.
3. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания. *Пульмонология* 2006; 5: 122–126.
4. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. АКМ — главное оружие фагоцитов в борьбе с микроорганизмами. В кн.: Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека: Материалы конференции. Смоленск; 2005. 32–35.
5. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. М.: Фирма "Слово"; 2006.
6. Коган А.Х. Фагоцитоззависимые кислородные — свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней. *Вестн. РАМН* 1999; 2: 3–10.
7. Бецкий О.В., Кислов В.В., Лебедева Н.Н. Миллиметровые волны и живые системы. М.: Сайнс-пресс; 2004.
8. Иванишкина Е.В. Применение микроволновой (биоинформационной) резонансной терапии в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
9. Подопригорова В.Г., Иванишкина Е.В., Хибин Л.С. Способ лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Пат. № 2214291 от 20.10.03.
10. Шерстнев М.П. Методика регистрации активированной родамином Ж хемилюминесценции плазмы и сыворотки крови в присутствии ионов двухвалентного железа. *Вопр. хемилюминесценц.* 1990; 1: 19–20.
11. Шерстнев М.П. Методика регистрации люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови стимулированной кристаллами сульфата бария. *Вопр. хемилюминесценц.* 1991; 2: 20–22.
12. Gutteridge J. Inhibition of the fenton reactive by the protein ceruloplasmin and other copper complexes assesment of ferroxidase and radical scavenging activities. *Chem. Biol. Interact.* 1985; 56 (1): 113–120.
13. Подопригорова В.Г. Оксидативный стресс и язвенная болезнь. М.: ОАО "Изд-во "Медицина"; 2004.
14. Трубников Г.В., Варшавский Б.Я, Галактионова Л.П. и др. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и пневмонией. *Пульмонология* 2002; 4: 37–40.
15. Фархутдинов У.Р. Эффективность α -токоферола при внебольничной пневмонии. *Пульмонология* 2007; 3: 99–102.

Информация об авторах

Иванишкина Елена Владимировна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней СГМА; тел.: (4812) 55-35-20
Подопригорова Вера Георгиевна — д. м. н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней СГМА, зав. ПНИЛ клинической биофизики и антиоксидантной терапии; тел. / факс: (4812) 64-59-64; e-mail: oxygen05@yandex.ru

Поступила 24.07.09

© Иванишкина Е.В., Подопригорова В.Г., 2010

УДК 616.24-002-085.847.8

Ю.С.Ландышев¹, М.В.Бабич²

Фармакоэкономическая оценка эффективности антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких

1 – кафедра госпитальной терапии ГОУ ВПО "Амурская государственная медицинская академия": 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95;

2 – ОГУЗ "Амурская областная клиническая больница": 675000, Благовещенск, ул. Воронкова, 26

Y.S.Landyshev, M.V.Babich

Pharmacoeconomic evaluation of antibacterial therapy of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive lung disease

Summary

A pharmacoeconomic study of antibacterial treatment of community-acquired pneumonia (CAP) in patients with chronic obstructive lung diseases was performed. It included 137 in-patients with CAP. Of them, 76 patients (55.5 %) had chronic obstructive lung diseases. The second-generation cephalosporins, aminopenicilline + beta-lactamase inhibitor, and respiratory fluoroquinolones were chosen for the pharmacoeconomic assessment. Step-down therapy with any group of antibiotics in patients with chronic obstructive lung diseases and CAP has been shown to be highly effective (> 75 %) and saved 35.7 to 42.5 % of the costs. Second-line antibacterial drugs were required to 100 % of the patients with chronic obstructive lung diseases. The most effective treatments were respiratory fluoroquinolones and combination of aminopenicilline / beta-lactamase inhibitor and a macrolide. The optimal antibacterial strategy in terms of cost-effectiveness considerations was combination of amoxicilline + clavulanic acid and a macrolide (azithromycin or clarithromycin) in the step-down regimen.

Key words: community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, chronic obstructive lung diseases, pharmacoeconomy.

Резюме

Цель работы – оценить фармакоэкономическую эффективность парентеральной и ступенчатой антибактериальной терапии (АБТ) при внебольничной пневмонии (ВП) у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Комплексно обследовали 137 больных, госпитализированных в отделение пульмонологии. У 76 пациентов (55,5 %) ВП развилась на фоне ХОБЛ. Оценивали фармакоэкономическую эффективность следующих антибактериальных препаратов: цефалоспоринов II поколения, ингибиторозащищенных пенициллинов, респираторных фторхинолонов. Исходя из полученных данных, можно утверждать, что при лечении ВП у больных на фоне ХОБЛ ступенчатая терапия оказалась высокоэффективной (> 75 %) при использовании всех групп антибиотиков. Экономия денежных средств при использовании ступенчатой терапии ВП на фоне ХОБЛ составила от 35,7 до 42,5 %. В 100 % случаев больным с ХОБЛ потребовалась АБТ 2-го ряда. Максимально эффективной была терапия респираторными фторхинолонами или комбинацией ингибиторозащищенных пенициллинов с макролидами. Оптимальным антибиотиком для лечения ВП на фоне ХОБЛ, с точки зрения экономии финансов, является комбинированный препарат амоксициллин / клавулановая кислота, вводимый методом ступенчатой терапии вместе с макролидами (азитромицином, кларитромицином).

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, хронические неспецифические заболевания легких, фармакоэкономика.

Лекарственное обеспечение – одна из главных статей расходов системы здравоохранения. Затраты лечебных учреждений на приобретение лекарственных средств составляют 15–20 % бюджета, из них на долю противомикробных препаратов приходится 50–60 % [1, 2].

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым бактериальным инфекциям человека и занимает 1-е место среди причин смерти от инфекционных заболеваний [3, 4]. Летальность от ВП оказывается наименьшей у лиц молодого и среднего возраста. Однако у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, живущих в домах престарелых, а также при тяжелой ВП этот показатель возрастает до 15–30 % [5–8].

Увеличение стоимости пребывания больного в стационаре обуславливает необходимость использо-

вать экономические показатели в оценке эффективности и целесообразности различных методов терапии [9]. Основными лекарственными средствами для лечения пациентов с ВП являются антибактериальные препараты (АБП). Сократить затраты на проведение антибактериальной терапии (АБТ) позволяет ряд мер: мониторинг структуры антибиотикорезистентности, ступенчатая терапия, монотерапия, короткие курсы АБТ и др. [10]. Микробиологическая идентификация возбудителя ВП возможна лишь в 40–60 % случаев. Следовательно, большинству пациентов с ВП будет назначено эмпирическое лечение с учетом наиболее вероятных возбудителей [3, 11]. Основным возбудителем ВП во всех возрастных группах является *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится до 30–50 % всех случаев заболевания [3, 12–14]. На 2-м месте – т. н. "атипичные"

Таблица 1

Распределение больных по степени тяжести и сопутствующей патологии

	1-я группа (цефуроксим)		2-я группа (амоксциллин / клавулановая кислота)		3-я группа (левофлоксацин)	
Подгруппы	1А (n = 33) n (%)	1Б (n = 23) n (%)	2А (n = 21) n (%)	2Б (n = 24) n (%)	3А (n = 12) n (%)	3Б (n = 24) n (%)
Средняя степень	29 (87,9)	20 (87,0)	18 (85,7)	21 (87,5)	11 (91,7)	22 (91,7)
Тяжелая степень	4 (12,1)	3 (13,0)	3 (14,3)	3 (12,5)	1 (8,3)	2 (8,3)
ХОБЛ	18 (54,6)	14 (60,9)	11 (52,4)	13 (54,2)	6 (50,0)	14 (58,3)

возбудители, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidophila pneumoniae*. *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila* и грамотрицательные бактерии встречаются в генезе ВП гораздо реже, однако их активность повышается при нарастании тяжести заболевания [15, 16]. При возникновении ВП на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), основными возбудителями являются *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. У данной категории больных *H. influenzae* продуцирует β -лактамазы в связи с частыми курсами АБТ. Поэтому оправданно назначение ингибиторозащищенных пенициллинов, цефалоспоринов II и III поколений и респираторных фторхинолонов [17–21]. Представляется целесообразным не только выявление эффективных, но и экономически рентабельных лекарственных препаратов.

Материалы и методы

Для оценки эффективности и стоимости АБТ были обследованы 137 пациентов с ВП в возрасте 18–67 лет. Средний возраст больных составил $42,4 \pm 1,3$ года, преобладали мужчины ($55,5 \pm 4,3$ %). Средняя температура тела при поступлении в стационар — $38,3 \pm 0,2$ °С. Продолжительность заболевания до госпитализации — $7,9 \pm 5,2$ сут. У 37 больных (27 %) АБТ проводилась до поступления в стационар. У большинства пациентов ВП протекала с долевым поражением 1 легкого (96,4 %). У 76 больных (55,5 %) ВП развивалась на фоне ХОБЛ (табл. 1).

Для сравнительной оценки фармакоэкономической эффективности АБТ были выбраны препараты 3 групп (цефалоспорины II поколения, ингибиторозащищенные пенициллины, респираторные ФХ), имеющие парентеральную и оральную формы. С парентерального на оральный прием препарата переходили на 2–5-е сут. от начала АБТ. Больные были разделены на следующие подгруппы: 1А (n = 33) — цефуроксим парентерально (1,5 г 3 раза в сутки); 1Б (n = 23) — цефуроксим парентерально (1,5 г 3 раза в сутки), затем цефуроксим аксетил (0,5 г 2 раза в сутки перорально); 2А (n = 21) — амоксициллин / клавулановая кислота парентерально (1,2 г 3 раза в сутки); 2Б (n = 24) — амоксициллин / клавулановая кислота 1,2 г 3 раза в сутки парентерально, далее амоксициллин / клавулановая кислота 0,625 г 3 раза в сутки внутрь; 3А (n = 12) — левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки парентерально; 3Б (n = 24) — левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки внутривенно, затем левофлоксацин 0,5 г 1 раз в сутки перорально.

АБП вводились в стандартных дозах, принятых для лечения бронхолегочной инфекции у взрослых. На фоне АБТ допускалось назначение муколитических и нестероидных противовоспалительных средств, не влияющих на эффективность АБТ.

Для оценки экономической эффективности лечения были проведены следующие виды анализа: анализ стоимости / эффективности (СЕА) и анализ минимизации затрат (СМА). СЕА определяли по формуле:

$$CEA = DC / Ef,$$

где DC — прямые затраты, Ef — эффективность лечения.

Данная методика требует использования одинаковых единиц измерения эффективности. В исследовании применяли интегральный коэффициент клинической эффективности (ИККЭ), который рассчитывали по формуле:

$$ИККЭ = (C + O + K + Ч + T + A + П + Р + Л + Э + Ф + Сд) / 12,$$

где: С — самочувствие больного, О — одышка, К — кашель, Т — температура тела, Ч — частота дыхания, А — аускультативная симптоматика, П — перкуторная симптоматика, Р — рентгенологическая картина, Л — количество лейкоцитов в гемограмме, Э — скорость оседания эритроцитов, Ф — фибриноген, Сд — серомукоид. Каждый критерий оценивался как положительный (100 %) и отрицательный (0 %). ИККЭ от 75 до 100 % принимали за высокую эффективность, от 35 до 74 % — за среднюю, от 0 до 34 % — за низкую.

Анализ СМА проводили по следующей формуле:

$$CMA = DC1 - DC2,$$

где DC1 — прямые затраты при одном методе лечения, DC2 — затраты при другом методе.

Расчет стоимости терапии включал в себя прямые затраты — стоимость АБТ 1-го ряда, комбинированной терапии, терапии 2-го ряда, купирования побочных реакций, расходных материалов, диагностических исследований. Цены на лекарственные препараты приведены по прейскуранту склада медикаментов ОГУЗ "Амурская областная клиническая больница" (Благовещенск), стоимость диагностических процедур — по прейскуранту экономического отдела стационара. Анализ не прямых затрат не проводился, т. к. исследование не предполагало сбор информации о стоимости потерь на производстве, качестве жизни и т. д.

Таблица 2
Этиологическая структура возбудителей ВП

Возбудитель	Частота обнаружения, n (%)	95%-ный ДИ*
<i>S. pneumoniae</i>	106 (77,4)	0,77 ± 0,79 [-0,02; 1,56]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (2,2)	0,02 ± 0,03 [-0,01; 0,05]
<i>S. aureus</i>	2 (1,5)	0,01 ± 0,02 [-0,01; 0,03]
<i>H. influenzae</i>	3 (2,2)	0,02 ± 0,03 [-0,01; 0,05]
Ассоциация <i>S. pneumoniae</i> с другими возбудителями (<i>H. influenzae</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i>)	20 (14,6)	0,15 ± 0,07 [0,08; 0,22]
Возбудитель не выявлен	23 (16,8)	0,19 ± 0,07 [0,12; 0,26]

Примечание: 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал; * – $p = 0,05$.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программ *Microsoft Excel 2003* и *Statistica 6.0*. Для демографических переменных и прогностических факторов (тяжесть состояния, сопутствующие заболевания и др.) оценка однородности групп проводилась с использованием анализа для количественных и качественных переменных. Для качественных переменных определяли частоту и долю в % от общего числа случаев, доверительный интервал. Сравнение групп пациентов проводилось посредством t-критерия Стьюдента для количественных переменных, критерия Уилкоксона и критерия χ^2 – для качественных. Критический уровень достоверной нулевой статической гипотезы был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Чтобы выявить наиболее частых возбудителей ВП, было проведено микробиологическое исследование. Бактериальный возбудитель ВП был выявлен у 114 пациентов (83,2 ± 3,4 %), из них *S. pneumoniae* был обнаружен у 106 человек (77,37 ± 3,6 %), как показано в табл. 2.

Биологический материал подвергали стандартному бактериологическому исследованию с определением чувствительности к АБП диско-диффузионным методом (рис. 1). Основным возбудителем ВП стал *S. pneumoniae*.

Фармакоэкономический анализ был проведен в каждой подгруппе. Получены статистически достоверные отличия симптомов ВП до и после лечения АБП. Во всех группах была зарегистрирована высокая эффективность (> 75 %): максимальная – в подгруппе 3А (ИККЭ = 90,9 ± 2,9 %), как показано на рис. 2. Ни у одного больного с положительной динамикой, достигнутой в результате парентеральной терапии, перевод на пероральный прием АБП не привел к снижению результатов. Эффективность ступенчатой терапии статистически не отличалась от групп парентеральной терапии. Комбинированная терапия чаще проводилась в группах больных, пролеченных цефуроксимом и амоксициллином / клавулановой кислотой, а АБТ 2-го ряда – при лечении цефуроксимом.

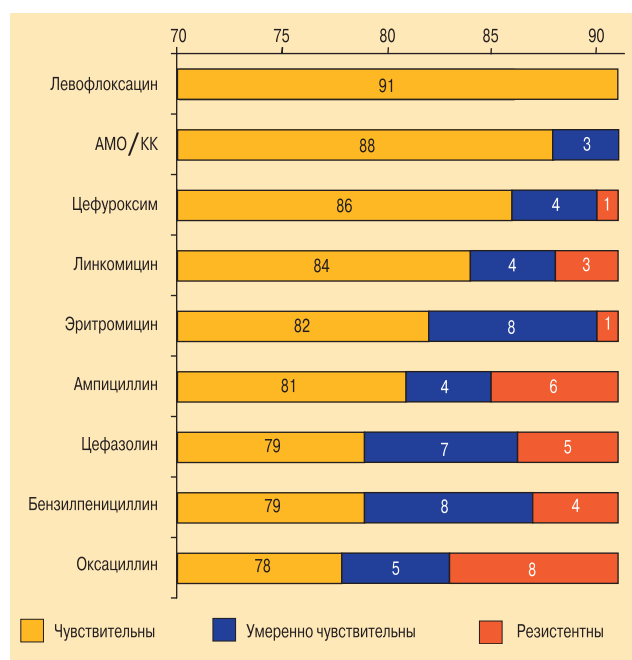


Рис. 1. Чувствительность *S. pneumoniae* к АБП

При расчете курсовой стоимости лечения были выявлены статистически значимые отличия расходов между группами сравнения. Наиболее затратным способом оказался парентеральный метод введения АБП для лечения (рис. 2). Наименьших затрат на единицу эффективности потребовало лечение амоксициллином / клавулановой кислотой методом ступенчатой терапии – 65,62 р. ($p < 0,001$), как показано в табл. 3.

Далее была проанализирована стоимость АБТ больных ВП с сопутствующей хронической патологией дыхательной системы. Выявлены различия в длительности АБТ у пациентов с ВП, протекающей на фоне ХОБЛ (рис. 3).

При оценке эффективности АБТ использовался ИККЭ. Показатели эффективности проводимой фармакотерапии в группе больных с ХОБЛ и группе

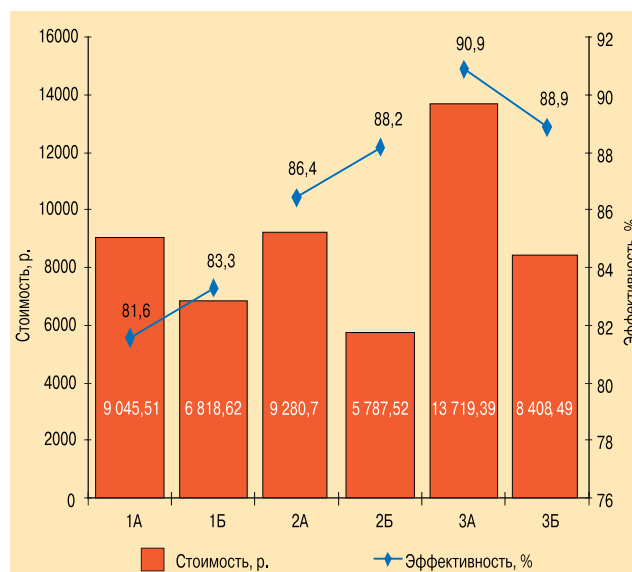


Рис. 2. Анализ эффективности и стоимости АБТ

Таблица 3
Фармакоэкономическая эффективность АБТ

Показатели	1А	1Б	2А	2Б	3А	3Б
СЕА	110,91	81,82*	107,47	65,62*	150,98	94,59*
СМА	Экономия при ступенчатой терапии – 2 226,89 р. (24,7 %)		Экономия при ступенчатой терапии – 3 493,18 р. (37,6 %)		Экономия при ступенчатой терапии – 5 310,90 р. (38,7 %)	

Примечание: * – в сравнении с парентеральной терапией $p < 0,001$.

пациентов без данной патологии статистически значимо отличались. В частности, АБТ 2-го ряда в 100 % потребовалась больным ВП с сопутствующими ХОБЛ. Проведение 2 курсов АБТ было обусловлено резистентностью к АБП возбудителей ВП у таких пациентов ($n = 12$).

При сравнении методами параметрической и непараметрической статистики показателей (ИККЭ), курсовой стоимости АБТ, стоимости расходов на диагностику, длительности госпитализации были выявлены статистически значимые отличия по всем представленным параметрам у больных ВП с ХОБЛ и без ХОБЛ ($p < 0,01$). Наименее затратным способом АБТ для обеих категорий пациентов оказался препарат амоксициллин / клавулановая кислота в режиме ступенчатой терапии ($p < 0,001$), как показано на рис. 4.

Чтобы выявить оптимальный АБП для лечения больных ВП на фоне ХОБЛ, был проведен анализ стоимости / эффективности и анализ минимизации затрат в группах сравнения (табл. 4).

Исходя из полученных данных, можно утверждать, что при лечении больных ВП с сопутствующими ХОБЛ ступенчатая терапия была высокоэффективна (> 75 %) при использовании всех групп АБП. При этом не было выявлено статистических значи-

мых отличий эффективности при сравнении с традиционной терапией. Экономия денежных средств при ступенчатой терапии на фоне ХОБЛ составила 35,7 % в группе цефуроксима, 40,1 % – в группе амоксициллина / клавулановой кислоты и 42,5 % – в группе левофлоксацина ($p < 0,05$). Оптимальным АБП для лечения ВП на фоне ХОБЛ, с точки зрения экономии финансов, является амоксициллин / клавулановая кислота. Терапия 2-го ряда в 100 % случаев потребовалась больным с ХОБЛ.

Заключение

Таким образом, эффективность ступенчатой АБТ у больных ВП с сопутствующими ХОБЛ цефалоспорины II поколения, ингибиторозащищенными пенициллинами и респираторными фторхинолонами оказалась высокой (> 75 %). Наиболее эффективными препаратами для лечения ВП у данной категории больных являются левофлоксацин и комбинация амоксициллина / клавулановой кислоты с макролидами. Анализ соотношения стоимости / эффективности показал, что наиболее эффективным следует признать режим лечения амоксициллином / клавулановой кислотой в комбинации с макролидами

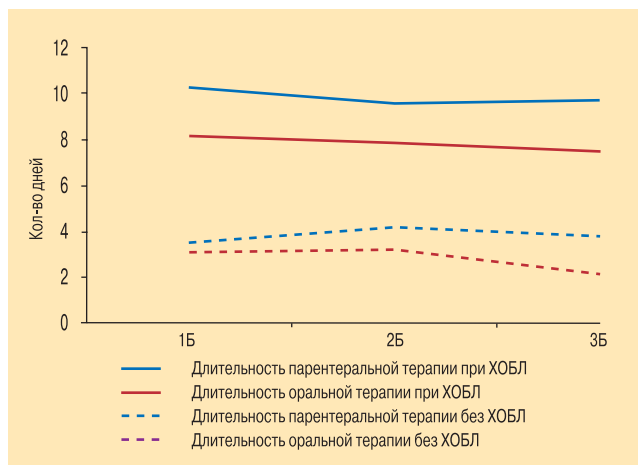


Рис. 3. Длительность ступенчатой терапии ВП

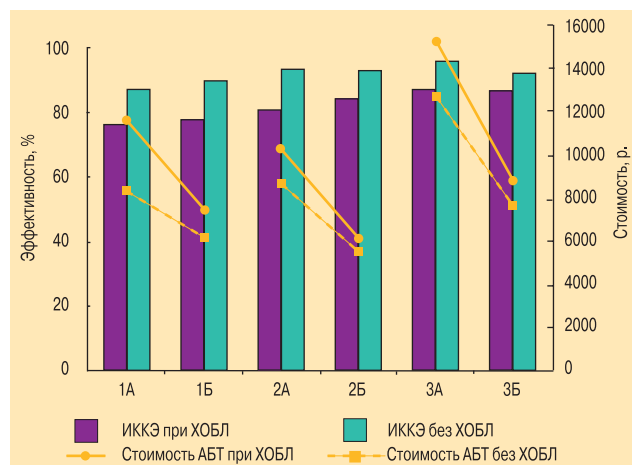


Рис. 4. Стоимость и эффективность АБТ ВП на фоне ХОБЛ

Таблица 4
Фармакоэкономический анализ лечения при ВП на фоне ХОБЛ

	Цефуроксим		Амоксициллин / клавулановая кислота		Левофлоксацин	
Подгруппа	1А	1Б	2А	2Б	3А	3Б
Стоимость АБТ при ХОБЛ, р.	11 608,94	7 460,60*	10 305,85	6 172,87*	15 353,2	8 827,71*
СЕА при ХОБЛ	153,84	96,41	128,34	73,50	177,78	96,51
СМА при ХОБЛ	Экономия при ступенчатой терапии – 4 148,34 р. (35,7 %)		Экономия при ступенчатой терапии – 4 132,98 р. (40,1 %)		Экономия при ступенчатой терапии – 6 525,48 р. (42,5 %)	

Примечание: * – в сравнении с парентеральной терапией $p < 0,001$.

(СЕА = 73,5 р.). Применение комбинированной АБТ данным препаратом в сочетании с макролидами либо монотерапии левофлоксацином обеспечивает выраженный клинический эффект при ступенчатой терапии больных ВП с ХОБЛ.

Литература

1. Janknegt R., Van der Meer J. Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* 1994; 33: 169–177.
2. Jewesson P. Economic impact of intravenous-to-oral antibacterial step-down therapy. *Clin. Drug Invest.* 1996; 11 (2): 1–9.
3. Чучалин А.Г. (ред.). Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: ООО "М-Вести"; 2006.
4. Чучалин А.Г. (ред.). Пневмония. М.: Экономика и информатика; 2002.
5. Ноников В.Е., Фоминых В.П., Латков О.Е. и др. Внебольничные пневмонии тяжелого течения. *Рус. мед. журн.* 2005; 13 (5): 256–262.
6. Дворецкий Л.И. Внебольничные пневмонии у пожилых. Стратегия и тактика антибактериальной терапии. *Пульмонология* 2001; 4: 91–97.
7. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Пневмония в домах престарелых: современный взгляд на проблему. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2007; 9 (1): 4–19.
8. Moore P., Ortega J.P., Saldias F. et al. Ambulatory management of community acquired pneumonia in the elderly. *Rev. Med. Chil.* 2006; 134 (12): 1568–1575.
9. Омельяновский В.В., Белоусов Ю.Б., Попова Ю.Н. Что такое фармакоэкономика. Методы экономической оценки стоимости и затрат на лечение. *Инфекции и антимикробная терапия* 1999; 1 (3): 80–85.
10. Розенсон О.Л., Страчунский Л.С. Оценка стоимости и эффективности антибактериальной терапии. *Рус. мед. журн.* 1998; 6 (4): 251–258.
11. Зубков М.Н. Современные аспекты этиологической диагностики и антимикробной терапии внебольничных пневмоний. Фарматека 2005; 19: 23–28.
12. Козлов Р.С. Пути оптимизации мониторинга, профилактики и фармакотерапии пневмококковых инфекций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Смоленск; 2004.
13. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults: Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 347–382.
14. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur. Respir. J.* 2002; 36: 20–27.
15. File T.M., Garau J. et al. Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1888–1901.
16. Zhanel G.G., Fontaine S., Adam H. et al. A review of new fluoroquinolones: focus on their use in respiratory tract infections. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5 (6): 437–465.
17. Авдеев С.Н. Лечение внебольничной пневмонии. *Рус. мед. журн.* 2004; 12 (2): 70–75.
18. Ландышев Ю.С., Ленишин А.В. Руководство по пульмонологии. Благовещенск: Зея; 2003.
19. Ленкова Н.И., Евдокимова С.А., Демченкова Е.Ю. Амоксиклав при лечении бронхолегочных инфекций. *Рус. мед. журн.* 2005; 13 (5): 264–272.
20. Aoshima M. Switch therapy for community acquired pneumonia. *Nippon Rinsho* 2007; 65 (2): 326–330.
21. Benko R., Matuz M., Doro P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007; 30 (2): 162–168.

Информация об авторах

Ландышев Юрий Сергеевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии Амурской государственной медицинской академии; тел.: (4162) 42-94-19
 Бабич Марина Владимировна – к. м. н., начальник фармакологического отдела Амурской областной клинической больницы; тел.: (4162) 36-69-14; e-mail: marina-babich@yandex.ru

Поступила 27.01.10

© Ландышев Ю.С., Бабич М.В., 2010

УДК [616.24-002-06:616.24-036.12]-085.281

Влияние тиотропия бромида на переносимость физической нагрузки и качество жизни у больных хронической обструктивной болезнью легких

1 – кафедра внутренних болезней педиатрического факультета ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет": 634050, Томск, Московский тракт, 2;

2 – МКЛПМУ "Городская больница № 3": 634034, Томск, ул. Нахимова, 3

L.I.Volkova, A.V.Timofeeva, E.S.Smolina, Z.R.Aminova

Effects of tiotropium bromide on physical tolerance and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Six-minute walking distance as a measure of physical tolerance and quality of life were studied in 37 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) receiving tiotropium bromide for 1 year. Before this study, these patients had not been treated with this drug. The long-term therapy with tiotropium bromide was found to improve physical tolerance and quality of life in all stages of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium bromide, 6-minute walking test, quality of life.

Резюме

Изучены динамика 6-минутного шагового теста, отражающего толерантность к физической нагрузке, и качество жизни у 37 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при терапии тиотропия бромидом в течение 1 года, при условии, что этот препарат был назначен впервые. Установлено, что длительная терапия тиотропия бромидом позволяет улучшить переносимость физических нагрузок и качество жизни у пациентов с любой стадией ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тиотропия бромид, 6-минутный шаговый тест, качество жизни.

Наиболее важными и серьезными клиническими проблемами при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются наличие одышки и ограничений в выполнении привычных физических нагрузок (ФН) [1]. У больных ХОБЛ повышение частоты дыхания во время ФН приводит к сокращению времени выдоха и снижению эвакуации всей порции воздуха из альвеол, обуславливая дальнейшее увеличение воздушной ловушки [2]. Нарастание легочной гиперинфляции препятствует углублению дыхания или повышению нарастания дыхательного объема, что и является одной из основных причин одышки во время ФН. В свою очередь, одышка приводит к снижению физической работоспособности и ухудшению качества жизни (КЖ) пациентов [3].

Тиотропия бромид (Спирива®) — антихолинергический препарат, имеющий фармакокинетическую селективность к М₃- и М₁-рецепторам и обеспечивающий длительное бронхорасширяющее действие. Согласно международным и национальным рекомендациям, тиотропия бромид является одним из основных бронходилататоров, используемых в лечении ХОБЛ [1]. К настоящему времени опубликовано множество отечественных и зарубежных исследований эффективности этого препарата. Большинство из них отражают результаты недлительного лечения тиотропия бромидом (3–6 мес.) — преимущественно у больных ХОБЛ III–IV степени тяжести [4–6]. Лишь единичные работы содержат данные о влиянии

более длительной терапии тиотропия бромидом на толерантность к ФН и КЖ [7, 8].

Целью настоящего исследования было изучение динамики 6-минутного шагового теста (6-МШТ), характеризующего толерантность к физической нагрузке, и КЖ у больных ХОБЛ I–IV степени при терапии тиотропия бромидом в течение 1 года.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 37 больных ХОБЛ в клинически стабильном состоянии, которым был впервые назначен тиотропия бромид в дозе 18 мкг (1 капсула тиотропия для ингаляций посредством ингалятора *HandiHaler*® 1 раз в день. До включения в исследование все пациенты применяли ингаляции β₂-агонистов короткого действия по потребности. В зависимости от степени тяжести ХОБЛ они были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 17 больных в возрасте от 51 года до 73 лет с легкой и средней ХОБЛ (I–II степени), во 2-ю группу — 20 больных в возрасте 29–79 лет с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ (III–IV степени). Это было открытое неконтролируемое несравнительное исследование. Наблюдение пациентов продолжалось в течение 12 мес. Контрольные точки оценки результатов лечения приходились на 3, 6 и 12 мес. Критерием включения в исследование было наличие ХОБЛ любой степени тяжести, диагноз которой ставился в соответствии

с GOLD [1]. Критерии исключения были следующими: наличие бронхиальной астмы, нестабильное течение стенокардии, инфаркт миокарда в последние 3 мес., тяжелая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, требующие назначения антиаритмических препаратов, отказ пациента участвовать в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета. Характеристика больных представлена в табл. 1.

В обеих группах преобладали мужчины. Пациенты 1-й группы имели достоверно более высокие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), индекса Тиффно. Всем пациентам проводилось клиническое и инструментальное обследование, включающее спирографию (посредством спирографа *MasterScreen, Erich Jaeger*, Германия), рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца (с помощью эхокардиографа *Aloca 3500*, Япония).

Для определения толерантности к ФН использовали 6-МШТ, который в пульмонологической практике служит одним из методов оценки функционального статуса [9]. Он проводился внутри закрытого помещения, в прямом коридоре, удобном для ходьбы, длиной 36 м. Перед выполнением теста пациент отдыхал в течение 10 мин, измерялось артериальное давление, подсчитывались пульс и частота сердечных сокращений. Эти же параметры оценивались и после окончания ходьбы. До и после теста оценивали выраженность одышки по шкале Борга в баллах. Пациенты заранее знакомились с этой шкалой, что обеспечивало фиксацию даже минимальных ощущений, характеризующих одышку. Тест выполнялся 2 раза с интервалом ≥ 30 мин, оценивались данные с лучшим показателем пройденной дистанции [9].

КЖ исследовали с помощью стандартизованного вопросника Госпиталя св. Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* – SGRQ). Его официальная русскоязычная версия рекомендована НИИ пульмонологии ФМБА России. SGRQ включает 76 вопросов,

в качестве оценочных параметров используются 4 домена: "Симптомы", "Активность", "Влияние", "Сумма". Оценка проводилась по 100-балльной шкале от 0 до 100: чем выше показатель баллов, тем ниже КЖ. 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 [10].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программ *Microsoft Excel* и *Statistica 6.0*. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Для каждой выборки вычисляли следующие характеристики: M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, Me – медиана, Q_1 – Q_3 – верхний и нижний квартили. Для определения достоверности различий между независимыми группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистическая достоверность величин до и после лечения определялась с помощью парного критерия Стьюдента. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Не все включенные в исследование пациенты были обследованы на всех контрольных точках, т. к. часть из них досрочно выбыла из исследования по разным причинам. Из 17 пациентов 1-й группы через 3 мес. были обследованы 17 (100 %), через 6 мес. – 11 (65 %), через 12 мес. – 8 (47 %), а из 20 пациентов 2-й группы – 16 (80 %), 8 (40 %) и 13 (65 %) соответственно.

Анализ показал, что разброс индивидуальных величин 6-МШТ был достаточно большим – причем как при включении в исследование, так и на разных контрольных точках и при любой степени тяжести ХОБЛ. Исходно расстояние, пройденное больными 1-й группы, составило 0–668,3 м, 2-й группы – 0–643,5 м. У большинства больных результаты 6-МШТ улучшились через 3 мес. (у 28 из 33 пациентов) и 6 мес. (у 17 из 19 человек). Через 12 мес. увеличение расстояния в 6-МШТ было зарегистрировано у 14 пациентов из 21.

При включении в исследование 2 пациента из 1-й группы и 1 больной – из 2-й не смогли до конца выполнить 6-МШТ. Причины были следующими: у 2 больных (ХОБЛ I–II степени) во время теста возникла загрудинная боль, при дополнительном исследовании у кардиолога у них было подтверждено наличие ИБС и назначена дополнительная терапия. Пациент из 2-й группы (ХОБЛ III степени) преждевременно прекратил тест из-за развития выраженной одышки. На последующих контрольных точках эти больные на фоне терапии тиотропия бромидом смогли довести тест до конца с неплохими результатами. Через год у 1-го пациента дистанция 6-МШТ составила 214,5 м, у 2-го – 429 м; при выполнении теста у них не развился приступ стенокардии. У 3-го пациента результат теста достиг 536,2 м, при этом

Таблица 1
Характеристика больных ХОБЛ

Показатели	1-я группа, n = 17	2-я группа, n = 20
Возраст, лет ($M \pm m$)	63,0 $\pm$ 8,1	56,6 $\pm$ 14,5
Пол: м / ж	12 / 5	19 / 1
Интенсивность курения, пачек / лет (Me (Q_1 – Q_3))	38,00 (10,15–46,13)	32,50 (17,50–58,00)
Индекс курящего человека (Me (Q_1 – Q_3))	240,00 (84,00–240,00)	240,00 (240,00–270,00)*
ОФВ ₁ , л (Me (Q_1 – Q_3))	1,89 (1,69–2,35)	1,11 (0,95–1,36)*
Индекс Тиффно, % (Me (Q_1 – Q_3))	54,09 (49,78–59,57)	36,18 (30,21–40,66)*
ИБС, n (%)	2 (11,8)	1 (5)
ГБ, n (%)	6 (35,3)	4 (20)
ИБС + ГБ, n (%)	8 (47,1)	10 (50)

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с 1-й группой; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, Me – медиана; Q_1 – Q_3 – интерквартильный размах.

Таблица 2

Оценка одышки по шкале Борга у больных ХОБЛ при выполнении 6-МШТ на фоне терапии тиотропия бромидом, Ме (Q1–Q3)

Визиты	1-я группа		2-я группа	
	до теста	после теста	до теста	после теста
Исходно	0,00 (0,00–1,00)	0,50 (0,50–3,00)	0,50 (0,00–1,00)	3,00 (2,00–6,00)
Через 3 мес.	0,00 (0,00–0,50)	0,50 (0,00–1,00)	0,00 (0,00–1,00)	3,00 (2,00–4,00)
Через 6 мес.	0,00 (0,00–0,00)	0,50 (0,00–1,00)	0,50 (0,00–0,50)	3,00 (1,50–3,00)*
Через 1 год	0,00 (0,00–1,00)	1,00 (1,00–2,00)	0,50 (0,00–1,00)	3,00 (1,00–7,00)

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с исходными показателями.

выраженность одышки была меньшей, чем при 1-м исследовании. Меньшее расстояние, по сравнению с исходными величинами 6-МШТ, через 12 мес. прошли 2 пациента из 1-й группы и 5 больных из 2-й группы. Снижение переносимости ФН у пациентов 1-й группы было обусловлено внелегочными причинами. Один больной перенес инсульт через полгода после включения в исследование, другой был прооперирован по поводу облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (шунтирование). У 5 пациентов 2-й группы была крайне тяжелая ХОБЛ, причем у 4 из них имелось хроническое легочное сердце.

В среднем расстояние, пройденное больными 1-й группы на фоне терапии тиотропия бромидом, увеличилось через 3 мес. на $103,9 \pm 30,0$ м ($p < 0,003$), через 6 мес. — на $113,7 \pm 42,0$ м ($p < 0,01$), а через 1 год — на $46,7 \pm 51,2$ м ($p > 0,05$), как показано на рис. 1. Во 2-й группе дистанция увеличилась через 3 мес. лечения тиотропия бромидом на $91,3 \pm 28,3$ м ($p < 0,02$), через 6 мес. — на $81,6 \pm 24,5$ м ($p > 0,05$) и через 1 год — на $41,8 \pm 60,6$ м ($p > 0,05$; рис. 2).

У большинства больных переносимость ФН была ограничена одышкой. Степень одышки, выраженная в баллах, как до начала выполнения теста, так и после окончания ходьбы исходно и на всех контрольных точках была различной, но в среднем более выраженной во 2-й группе.

Несмотря на увеличение дистанции 6-МШТ в контрольных точках на фоне терапии тиотропия бромидом, у больных 1-й группы выраженность одышки при выполнении теста в среднем осталась на прежнем уровне. У пациентов 2-й группы интенсивность одышки достоверно снизилась через 6 мес. лечения ($p < 0,01$), а во время других визитов осталась на прежнем уровне, и ее выраженность не была большей, даже если больные проходили большее расстояние (табл. 2).

Результаты оценки КЖ представлены в табл. 3.

На фоне терапии тиотропия бромидом практически все больные 1-й группы чувствовали себя лучше и отмечали снижение частоты кашля, уменьшение объема мокроты и одышки, увеличение физической активности. Самым значительным снижением баллов было в домене "Симптомы". Так, через 3 мес. лечения оно составило 20,3 ($p < 0,0006$), через 6 мес. — 18,2 ($p < 0,02$), через 1 год — 12,7 балла ($p > 0,05$). Домен "Сумма" также отразил изменения в сторону улучшения самочувствия исследуемых: через 3 мес. сумма баллов уменьшилась на 6,7 ($p < 0,003$), через 6 мес. — на 8,0 ($p < 0,02$), через 1 год — на 0,8 балла ($p > 0,05$). В домене "Активность" через 3 мес. лечения зарегистрировано снижение на 5,6 балла, через 6 мес. — на 5,8 балла. В домене "Влияние" сумма баллов уменьшилась через 3 мес. на 5,3 балла, через 6 мес. — на 5,8 балла, через 1 год терапии тио-

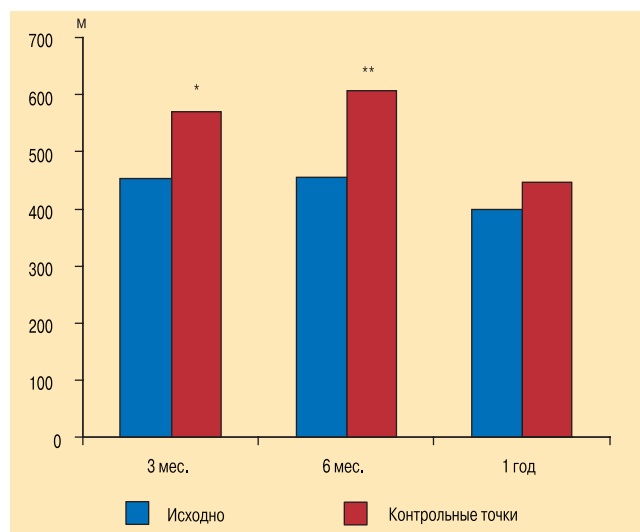


Рис. 1. Результаты 6-МШТ у больных 1-й группы

Примечание: * – $p < 0,003$; ** – $p < 0,01$.

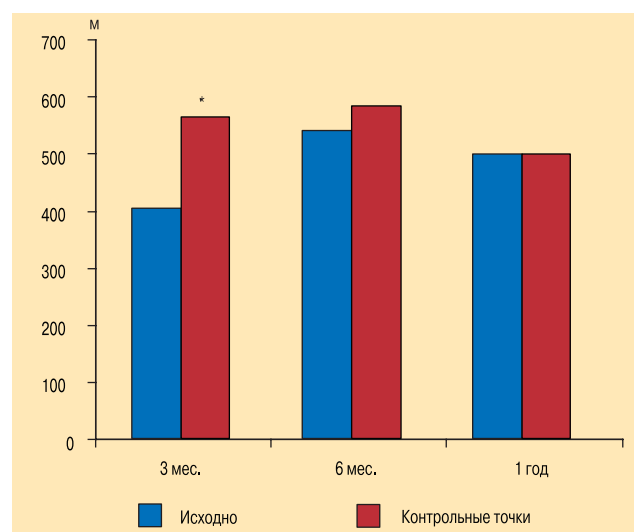


Рис. 2. Результаты 6-МШТ у больных 2-й группы

Примечание: * – $p < 0,02$.

Таблица 3

Сумма баллов SGRQ у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропия бромидом, Ме (Q₁–Q₃)

Домены	1-я группа				2-я группа			
	исходно	через 3 мес.	через 6 мес.	через 1 год	исходно	через 3 мес.	через 6 мес.	через 1 год
"Сумма"	31,08 (22,87–35,31)	24,35 (18,06–31,27)*	23,12 (19,78–26,28)*	30,25 (24,86–35,13)	38,85 (34,32–48,88)	34,36 (27,10–42,51)*	31,14 (28,49–37,08)*	39,43 (31,89–47,92)
"Активность"	30,08 (23,52–37,21)	24,62 (24,24–36,93)	24,30 (18,35–30,13)	33,88 (23,34–36,87)	43,72 (30,75–59,82)	43,07 (34,12–53,31)	43,10 (39,69–47,07)	44,29 (42,12–56,43)
"Симптомы"	62,47 (44,49–76,60)	42,20 (26,30–52,52)*	44,31 (30,97–47,09)*	49,80 (44,70–56,64)	79,72 (62,18–83,82)	51,88 (40,73–69,38)*	39,48 (21,54–63,48)*	55,32 (41,19–61,84)
"Влияние"	21,91 (16,71–23,56)	16,64 (12,72–24,02)	16,53 (12,73–19,10)	17,30 (14,99–26,70)	27,56 (19,00–35,26)	22,86 (18,42–32,63)	23,13 (19,37–27,21)	26,90 (22,80–34,89)

Примечание: * – $p < 0,01$ по сравнению с исходными показателями.

тропия бромидом — на 4,6 балла. В доменах "Активность" и "Влияние" изменения были статистически незначимыми, но показатели снизились на > 4 балла, что считается клинически значимым [10]. Такие же результаты были получены через 1 год лечения по доменам "Симптомы" и "Сумма". Лишь по домену "Активность" через 1 год терапии не отмечено клинически значимого улучшения по сравнению с исходной суммой баллов. У пациентов 2-й группы уменьшилась выраженность симптомов заболевания (домен "Симптомы"): через 3 мес. количество баллов уменьшилось на 27,8 ($p < 0,009$), через 6 мес. — на 40,2 ($p < 0,01$), через 1 год — на 24,4 ($p > 0,05$). По домену "Сумма" отмечено снижение через 3 мес. на 4,9 ($p < 0,001$), через 6 мес. — на 7,7 балла ($p > 0,05$). В домене "Влияние" через 3 мес. зарегистрировано уменьшение суммы на 4,7 балла, через 6 мес. — на 4,4 балла. Таким образом, по доменам "Влияние" (через 3 и 6 мес.), "Симптомы" (во время всех контрольных визитов) и "Сумма" (через 3 и 6 мес.) во 2-й группе имело место клинически значимое улучшение. Только по шкале "Активность" клинически значимого улучшения не было ни в одной контрольной точке.

До недавнего времени при оценке эффективности терапии ХОБЛ в конечных точках ориентировались на параметры легочной функции. Однако ОФВ₁ как показатель степени тяжести бронхиальной обструкции не соответствует степени выраженности клинических признаков ХОБЛ, нарушению толерантности к ФН и КЖ, связанных со здоровьем больных ХОБЛ [11]. Исследование только функции внешнего дыхания не позволяет оценить степень дезадаптации. В клинической практике 6-МШТ широко используется среди пациентов с ХОБЛ, и дистанция, пройденная в этом тесте, по мнению многих исследователей, адекватно отражает способность больного к выполнению ФН [12, 13]. Как уже было отмечено, в настоящем исследовании расстояние в 6-МШТ заметно варьировалось даже в пределах одной и той же стадии патологии, классифицируемой только на основании ОФВ₁. Это свидетельствует о несоответствии выраженности клинических признаков ХОБЛ и функциональных возможностей пациента степени тяжести ХОБЛ, определяемой по ОФВ₁ [14].

Следует иметь в виду, что тест 6-МШТ — саморегулируемый, что позволяет больному выбирать темп

ходьбы и отдыхать во время его выполнения [13]. Поэтому невыполнение 6-МШТ или низкие его показатели могут быть связаны с поведенческим компонентом, выражающимся в том, что пациенты избирательно уменьшают свою физическую активность [15]. Зависимость активности не только от физической способности, но и от психосоциальных факторов и факторов окружающей среды отмечают S.E. Turner et al. [13].

Тревожность и низкая мотивация также вносят вклад в плохую переносимость ФН. Как показал анализ, все эти обстоятельства имели место и в настоящем исследовании. В частности, они повлияли на результаты в 3-й контрольной точке, которая у части больных пришлась на холодное время года. Кроме того, ограничение физической активности и способности выполнять ФН связано с наличием ассоциированных с ХОБЛ заболеваний, которые имелись у многих пациентов. Тем не менее у большинства из них толерантность к ФН улучшилась на фоне терапии тиотропия бромидом: в обеих группах через 3 и 6 мес. значимо увеличилось расстояние, пройденное при выполнении 6-МШТ. Через год терапии также было зарегистрировано увеличение дистанции при проведении теста, но оно не было достоверным. Вероятно, для дальнейшего улучшения функциональных возможностей пациентов требуется расширение лечебных программ. Например, в нескольких исследованиях показано, что физическая реабилитация улучшает параметры физической активности и психоэмоционального статуса у больных ХОБЛ [7].

В показателе КЖ интегрирована способность пациента адаптироваться к проявлениям заболевания. На фоне терапии тиотропия бромидом сумма баллов уменьшилась на ≥ 4 в большинстве доменов — при оценке эффективности различных лечебных программ такой показатель свидетельствует о клинически значимом улучшении КЖ.

Заключение

Таким образом, настоящее исследование показало, что длительная терапия тиотропия бромидом позволяет улучшить переносимость ФН и повысить КЖ у пациентов с любой стадией ХОБЛ.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: Пер. с англ. М.: Изд. дом "Атмосфера"; 2007.
2. Celli B.R., MacNee W. ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. Eur. Respir. J. 2004; 23: 932–946.
3. Авдеев С.Н. Возможна ли модификация заболевания при ХОБЛ? Роль бронходилататора длительного действия тиотропия бромида. Consilium Medicum 2008; 10 (3): 57–64.
4. Casaburi R., Kukafka D., Cooper C.B. et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest 2005; 127 (3): 809–817.
5. Celli B.R., Zu Wallack R., Wang S. et al. Improvements in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD with increased static lung volumes. Chest 2003; 124: 1743–1748.
6. O'Donnell D.E., Fluge T., Gercen F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. Eur. Respir. J. 2004; 23: 832–840.
7. Игнатъев В.А., Титова О.Н., Дидур М.Д. и др. Влияние тиотропия бромида на эффективность легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2007; 1: 88–94.
8. Комлев А.Д., Кузьев А.И., Кузенкова В.Е. и др. Опыт применения тиотропия бромида (Спирива) в течение 12 месяцев у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2006; 3: 107–113.
9. Crapo R.O., Casaburi R., Coates A.L. et al. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. 166: 111–117. Электрон. ресурс — режим доступа www.atsjournals.org
10. Чучалин А.Г. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. М.: Атмосфера; 2004.
11. Ambrosino N. Dyspnoea and its measurement. Breath 2004; 1 (2): 101–107.
12. Casanova C., Cote C.G., Marin J.M. et al. The 6-minute walking distance: long-term follow up in patients with COPD. Eur. Respir. J. 2007; 29: 535–540.
13. O'Donnell D.E. Lung mechanics in COPD: the role of tiotropium. Eur. Respir. Rev. 2004; 13 (89): 40–44.
14. Turner S.E., Eastwood P.R., Cecins N.M. et al. Physiologic responses to incremental and self-paced exercise in COPD. Chest 2004; 126: 766–773.
15. Watz H., Waschki B., Meyer T. et al. Physical activity in patients with COPD. Eur. Respir. J. 2009; 33: 262–272.

Информация об авторах

Волкова Людмила Ивановна – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ; тел.: (3822) 41-98-44; e-mail: luda@mail.tomsknet.ru

Тимофеева Александра Васильевна – аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета СибГМУ; тел.: (3822) 41-98-44; e-mail: tav_76@inbox.ru

Смолина Елена Станиславовна – врач МКЛПМУ "Городская больница № 3"; тел.: (3822) 41-98-77; e-mail: smolina-elena@sibmail.ru

Аминова Зульфия Рашидовна – врач МКЛПМУ "Городская больница № 3"; тел.: (3822) 41-98-77; e-mail: aminova@vtomske.ru

Поступила 09.04.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-036.12-085.23



Беродуал® Н

оптимальный бронхолитик

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Оптимальный выбор при бронхиальной обструкции различной этиологии

Потенцированный эффект,
превосходящий по силе и
продолжительности действия
монокомпонентные препараты

Расширенный спектр применения, включающий бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), либо их сочетание у одного больного

**Безопасный клинический
профиль** за счет снижения
дозы симпатомиметика

Состав: одна ингаляционная доза содержит действующие вещества: ипратропия бромид 21 мкг и фенотерола 50 мкг.

**Включен
в федеральный
перечень ДПО**

Для получения дополнительной информации по препарату обращайтесь в представительство компании "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ".
119049, Москва, ул. Донская, 29/9, стр.1
Тел.: +7 495 411 7801, факс: +7 495 411 7802
info@mos.boehringer-ingeheim.com

Boehringer
Ingelheim

DOI: 10.1002/for

Особенности содержания эндотелина-1 и эндобронхиальной концентрации метаболитов оксида азота при хронической обструктивной болезни легких

1 – ФГОУ ВПО "Институт ФСБ России": 603163, Нижний Новгород, Казанское ш., 2;

2 – МЛПУ "Детская городская клиническая больница № 27 "Айболит": 603035, Нижний Новгород, ул. Ярошенко, 7а;

3 – МЛПУ "Городская больница № 28": 603035, Нижний Новгород, ул. Чаадаева, 7;

4 – ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

L.B.Postnikova, N.I.Kubysheva, R.Z.Mindubaev, M.V.Boldina, S.K.Soodaeva

Concentrations of serum endothelin-1 and endobronchial nitric oxide metabolites in chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The aim of the study was to assess circulating level of endothelin-1 (ET-1) and exhaled breath condensate (EBC) concentration of NO₂ / NO₃ in COPD stage II or III patients. We investigated 67 patients with COPD. ET-1 level in blood and NO₂ / NO₃ concentration in EBC were significantly increased in acute exacerbation of COPD. In stable COPD, concentration of NO₂ / NO₃ in EBC decreased compared with that in exacerbation. Thus, measurement of NO metabolites in EBC could be recommended for monitoring the inflammation. Serum level of ET-1 after treatment was significantly higher compared to that of healthy non-smokers and of patients with acute exacerbation of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation, endothelin-1, exhaled breath condensate, nitric oxide metabolites.

Резюме

Цель исследования – изучить особенности содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) в крови и суммарной концентрации нитратов / нитритов (NO₂ / NO₃) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) II и III стадии. Обследованы 67 больных с обострением ХОБЛ. Показано, что обострение ХОБЛ у пациентов с объемом форсированного выдоха за 1-ю с < 70 % сопряжено с достоверным повышением содержания ЭТ-1 и суммарной концентрации метаболитов оксида азота в КВВ. Снижение уровня NO₂ / NO₃ в КВВ до показателей условной нормы у всех пациентов с ХОБЛ на фоне терапии позволяет рекомендовать определение концентрации данных молекул для мониторингирования активности воспаления. Сохранение избыточной концентрации ЭТ-1 в крови в период клинической стабилизации у больных ХОБЛ может служить основанием для поиска новых лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительной активностью.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, эндотелин-1, метаболиты оксида азота, конденсат выдыхаемого воздуха.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее часто встречающимся. Среди особенностей ХОБЛ выделяют рост распространенности, неуклонное прогрессирование хронического воспаления, увеличение частоты тяжелых форм и развитие системных проявлений, повышение уровня инвалидизации трудоспособного населения и смертности во всем мире [1]. Для решения этих проблем необходим поиск новых маркеров топического и системного воспаления, что позволит с большей точностью определять группы риска, предикторы обострений и осложнений, разрабатывать и внедрять в клиническую практику эффективные лекарственные препараты.

Прогрессирование хронического воспаления при ХОБЛ сопровождается избыточным образованием и нарастанием активности провоспалительных маркеров (нейтрофилов, Т-лимфоцитов CD8⁺, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 и -8, активных форм кислорода, протеаз и др.) [2]. Среди обширного спектра молекул, влияющих на развитие ХОБЛ, следует выделить вазоактивные медиаторы – эндо-

телин-1 (ЭТ-1) и оксид азота (NO). Полипептид ЭТ-1 способствует сужению сосудов и бронхов путем связывания с эндотелиновыми рецепторами (ЭТА и ЭТВ) гладкомышечных клеток [3]. Кроме констрикции, ЭТ-1 вызывает пролиферацию фибробластов сосудистой стенки и бронхов, повышает митогенную активность гладкомышечных клеток и моноцитов, что свидетельствует о действии его как ростового фактора [4]. Воздействие ЭТ-1 ограничивается биологическими объектами, расположенными рядом с эндотелиальными клетками. Вместе с тем ЭТ-1 содержится в плазме крови здоровых лиц, а его уровень в циркуляции повышается при заболеваниях, связанных с курением и дисфункцией эндотелия [5, 6].

Оксид азота (NO) синтезируется различными клетками (эндотелиоцитами, эпителиоцитами, нейтрофилами, макрофагами, фибробластами) и контролирует в организме многие функции и биохимические процессы. При воспалении образование NO, связанное с активацией индуцибельной NO-синтазы, увеличивается в сотни раз и оказывает повреждающее дейст-

вие (ингибирование ферментов, нарушение структуры ДНК, индукция процессов перекисного окисления липидов и нитрозольного стресса, снижение антиоксидантного потенциала). Вследствие быстрого перехода в нитраты (NO_2) и нитриты (NO_3) NO имеет короткий период полужизни (5–30 с), что объясняет трудности его выявления в биологических средах [7]. Поэтому в клинической практике метаболизм NO чаще оценивают по суммарной концентрации конечных продуктов метаболизма NO ($\text{NO}_2 / \text{NO}_3$).

С целью уточнения диагностической значимости ЭТ-1 и NO при ХОБЛ были изучены содержание ЭТ-1 в крови и суммарная концентрация стабильных метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у больных с обострением ХОБЛ до и после лечения.

Материалы и методы

В исследовании участвовали больные с обострением ХОБЛ II и III стадии, отвечающие следующим критериям включения: возраст > 40 лет, фактор риска — курение, стаж курения > 10 пачек / лет, госпитализация по поводу обострения ХОБЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ_1) < 70 %, отношение ОФВ_1 к форсированной жизненной емкости легких ($\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$) < 70 %. Критерии исключения были следующими: клиническая картина бронхиальной астмы в анамнезе, пневмония, застойная сердечная недостаточность, тяжелая артериальная гипертензия, сахарный диабет.

Диагноз обострения ХОБЛ устанавливали в соответствии с рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (GOLD, 2007). Группу сравнения составили здоровые некурящие лица. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на компьютерном спирографе *SpiroLab III* (MIR, Италия) путем анализа кривой поток—объем и оценки ОФВ_1 , $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ и емкости вдоха ($E_{\text{вд}}$).

Содержание ЭТ-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов (*Biomedica Gruppe*, Австрия) по методике, описанной производителем.

Сбор КВВ проводили утром натощак после полоскания ротовой полости с помощью системы

R-tube (США), исключающей попадание слюны в исследуемый биологический субстрат. Суммарную концентрацию $\text{NO}_2 / \text{NO}_3$ в КВВ определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса и кадмиевого восстановителя [8].

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы *Microsoft Excel 2003*. Рассчитывали среднее значение и среднеквадратичное отклонение, достоверность различий сравниваемых показателей (t-критерий Стьюдента).

Результаты

В таблице представлены исходные демографические, антропометрические и функциональные показатели обследованных. В 1-ю группу вошли больные с обострением ХОБЛ II стадии, во 2-ю — пациенты с обострением ХОБЛ III стадии. В большинстве случаев участниками исследования были мужчины старше 60 лет с длительным стажем курения (> 35 пачек / лет). На момент включения в исследование у пациентов 1-й группы выявлялись умеренные нарушения бронхиальной проходимости ($\text{ОФВ}_1 = 62,8 \pm 4,6$ %), во 2-й группе регистрировалась выраженная бронхиальная обструкция ($\text{ОФВ}_1 = 40,5 \pm 3,9$ %).

Все пациенты получали стандартную терапию обострения ХОБЛ: небулайзерные ингаляции раствора ипратропия бромид / фенотерола в дозе 1,0 мл дважды в сутки в течение 10 дней, ингаляции ипратропия бромид / фенотерола посредством дозированного аэрозольного ингалятора в дозе 100 мкг по 2 вдоха вечером, цефтриаксон — 1,0 г 1 раз в сутки внутривенно в течение 8–10 дней, амброксол — 30 мг 2 раза в сутки.

При тяжелом течении ХОБЛ дополнительно применяли системные глюкокортикостероиды (дексаметазон в дозе 12 мг в сутки внутривенно в течение 10–12 дней) с последующим переводом на ингаляционные глюкокортикостероиды (1 000 мкг в сутки по беклометазону).

Динамика содержания ЭТ-1

Результаты сравнительной оценки содержания ЭТ-1 в крови у больных с обострением ХОБЛ II и III стадии в динамике представлены на рис. 1.

Таблица
Антропометрические и функциональные показатели больных с обострением ХОБЛ и здоровых некурящих лиц ($M \pm m$)

Параметры	1-я группа	2-я группа	Здоровые
<i>n</i>	32	35	20
Возраст, лет	$56,1 \pm 4,6$	$63,2 \pm 4,3$	$37,1 \pm 3,8$
Пол (м / ж), <i>n</i>	29 / 3	36 / 0	16 / 4
Курильщики, <i>n</i>	31		0
Индекс курения, пачек / лет	$37,5 \pm 5,8$	$39,2 \pm 4,2$	0
Бывшие курильщики, <i>n</i>	4	3	0
ОФВ_1 , л / %	$1,82 \pm 0,39^{**} / 62,8 \pm 4,6^*$	$1,25 \pm 0,22^{**} / 40,5 \pm 3,9^{**}$	$3,1 \pm 0,12 / 105,6 \pm 3,9$
$\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$	$61,6 \pm 4,4^*$	$49,1 \pm 7,9^*$	$108,1 \pm 3,7$
$E_{\text{вд}}$, %	$68,56 \pm 7,87^*$	$63,11 \pm 7,54^*$	$110,1 \pm 2,52$

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, различия достоверны относительно здоровых некурящих лиц.

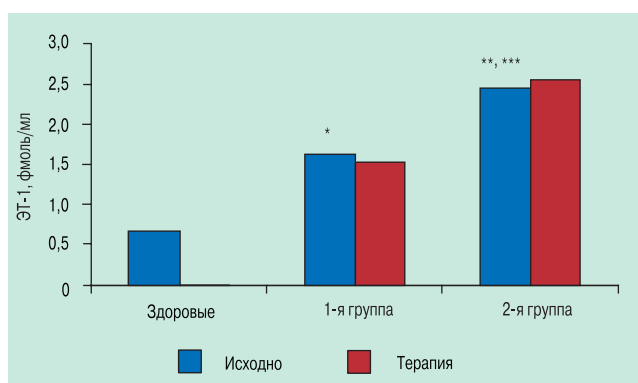


Рис. 1. Динамика содержания ЭТ-1 в крови больных с обострением ХОБЛ до и после лечения

Примечание: 1-я группа – пациенты с обострением ХОБЛ II стадии; 2-я группа – с обострением ХОБЛ III стадии; *, ** – различия достоверны по сравнению с исходными параметрами (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$); *** – различия достоверны относительно 1-й группы больных ХОБЛ (*** – $p < 0,05$).

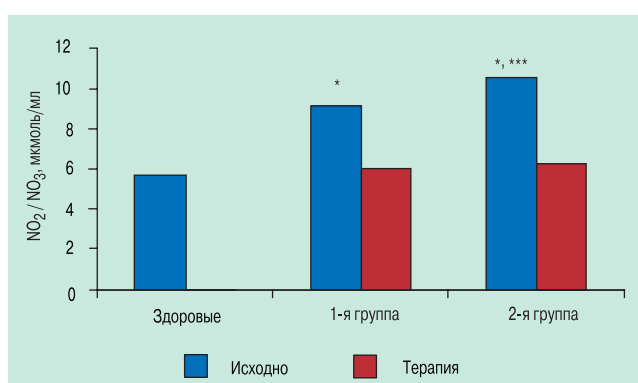


Рис. 2. Динамика суммарной концентрации NO₂ / NO₃ в КВВ у больных с обострением ХОБЛ

Примечание: группы те же, что на рис. 1; * – $p < 0,05$, различия достоверны по сравнению с исходными параметрами; *** – $p < 0,05$, различия достоверны относительно 1-й группы больных ХОБЛ.

Исходно у всех пациентов с обострением ХОБЛ в крови достоверно нарастала концентрация ЭТ-1 по сравнению с группой здоровых некурящих лиц ($0,67 \pm 0,07$ фмоль/мл). В частности, в 1-й группе исходный уровень ЭТ-1 в крови превышал его концентрацию у здоровых некурящих лиц в 2,5 раза ($p < 0,05$), а при тяжелом течении ХОБЛ – в 3,6 раза ($p < 0,01$). Следует отметить, что содержание ЭТ-1 у больных 2-й группы ($2,43 \pm 0,21$ фмоль/мл; $p < 0,05$) в 1,5 раза превышало уровень данного маркера в 1-й группе ($1,65 \pm 0,14$ фмоль/мл).

После курса стандартной терапии достоверных различий в содержании ЭТ-1 в крови у пациентов 1-й и 2-й группы по сравнению с исходными величинами не зарегистрировано.

Несомненно, повышение содержания ЭТ-1 в крови у больных с различной степенью тяжести ХОБЛ в период обострения и в стадии клинической стабилизации, установленное в ходе количественного анализа, косвенно может свидетельствовать об участии данного полипептида в патогенезе хронического воспаления. Однако более полную качественную характеристику роли системного ЭТ-1 в развитии ХОБЛ дают результаты корреляционного анализа. В частности, были исследованы ассоциации между уровнем ЭТ-1 в циркуляции и показателями легочной

функции (ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, E_{вд}). Наиболее тесные взаимосвязи установлены между содержанием ЭТ-1 в крови и E_{вд} (1-я группа – $r = -0,56$; $p < 0,05$; 2-я группа – $r = -0,34$; $p < 0,05$), а также с ОФВ₁ (1-я группа – $r = 0,47$; $p < 0,05$) но во 2-й группе – ассоциации минимальны ($r = 0,26$; $p < 0,05$).

Динамика концентрации NO₂ / NO₃

В ходе сравнительного исследования суммарной концентрации NO₂ / NO₃ в КВВ установлено достоверное повышение исходного уровня стабильных метаболитов NO у больных с обострением ХОБЛ II и III стадии (в 1,6 и 1,8 раза) по сравнению со здоровыми некурящими лицами ($p < 0,05$), как показано на рис. 2. Отличительной особенностью динамики содержания NO₂ / NO₃ в КВВ у пациентов 1-й и 2-й групп на фоне стандартной терапии явилось статистически значимое снижение уровня изучаемых молекул до показателей здоровых некурящих добровольцев ($5,92 \pm 1,03$ и $6,11 \pm 1,14$ мкмоль/мл соответственно).

С целью уточнения роли NO в генезе нарушений легочной функции у больных ХОБЛ провели корреляционный анализ между суммарной концентрацией NO₂ / NO₃ в КВВ и показателями ФВД (ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, E_{вд}). Значимых ассоциаций между уровнем топических метаболитов NO, ОФВ₁ и ОФВ₁ / ФЖЕЛ не установлено. В то же время зарегистриро-

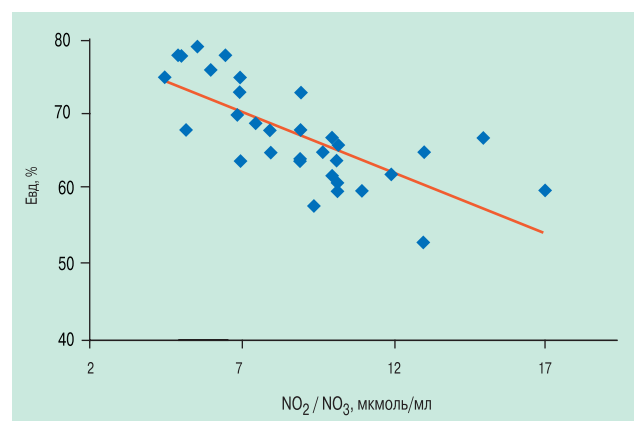


Рис. 3. Корреляция суммарной концентрации NO₂ / NO₃ в КВВ и E_{вд} у больных с обострением ХОБЛ II стадии ($r = -0,71$)

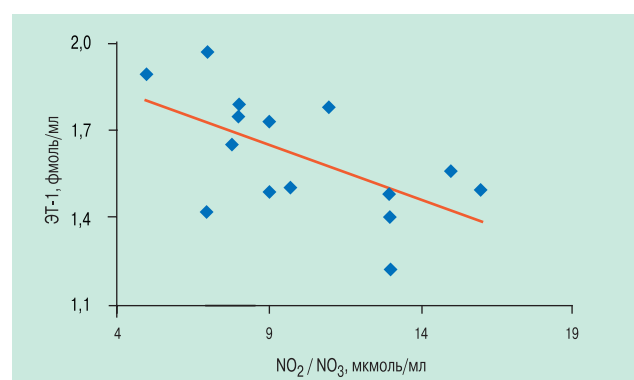


Рис. 4. Корреляция суммарной концентрации NO₂ / NO₃ в КВВ и содержания ЭТ-1 в крови у больных с обострением ХОБЛ II стадии ($r = -0,59$)

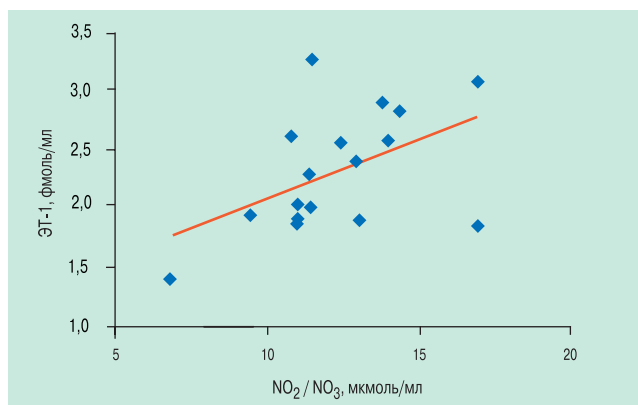


Рис. 5. Корреляционные связи суммарной концентрации $\text{NO}_2 / \text{NO}_3$ в КВВ и содержания ЭТ-1 в крови у больных с обострением ХОБЛ III стадии ($r = 0,49$)

ваны сильные отрицательные связи между суммарной концентрацией $\text{NO}_2 / \text{NO}_3$ в КВВ и $E_{\text{вд}}$ (%) при обострении ХОБЛ II стадии ($r = -0,74$; $p < 0,01$), как показано на рис. 3, и умеренные негативные ассоциации при тяжелом течении заболевания ($r = -0,55$; $p < 0,05$).

В ходе корреляционного анализа содержания ЭТ-1 в крови и суммарной концентрации $\text{NO}_2 / \text{NO}_3$ в КВВ у больных с обострением ХОБЛ II стадии выявлена отрицательная корреляция между исследуемыми маркерами ($r = -0,59$; $p < 0,05$; рис. 4). Однако у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, напротив, определялась позитивная взаимосвязь между системным уровнем ЭТ-1 и эндобронхиальными метаболитами NO ($r = 0,49$; $p < 0,05$) (рис. 5).

Обсуждение

Раннее выявление нарушений продукции активных провоспалительных медиаторов, таких как эндотелин-1 и NO, можно рассматривать в качестве нового направления в совершенствовании диагностики и, в конечном счете, оптимизации патогенетической терапии ХОБЛ.

В настоящем исследовании изучалось содержание ЭТ-1 в крови и концентрации метаболитов NO в КВВ у больных с обострением ХОБЛ II и III стадии до и после лечения. Было показано, что уровень ЭТ-1 в крови при обострении ХОБЛ повышался у всех пациентов. Кроме того, избыточное накопление ЭТ-1 было более выраженным у больных с тяжелым течением ХОБЛ, по сравнению с пациентами с умеренными обструктивными нарушениями. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследователей, которые выявили увеличение уровня ЭТ-1 в крови при ХОБЛ и более значительное — при наличии легочной артериальной гипертензии [3]. Интересно, что была обнаружена отрицательная корреляция между содержанием ЭТ-1 в крови и $E_{\text{вд}}$ у всех больных и положительная — между уровнем циркулирующего ЭТ-1 и ОФВ₁ только при II стадии ХОБЛ. Эти данные могут подтверждать гипотезу о влиянии компонентов системного воспаления на поддержание структурных

и функциональных нарушений в респираторной системе.

Свидетельством повышения активности топического воспаления при обострении ХОБЛ служит выявленное достоверное увеличение суммарной концентрации $\text{NO}_2 / \text{NO}_3$ в КВВ у обследованных больных, по сравнению с условно испытываемыми здоровыми лицами. При этом усиление нитрозольного стресса в респираторном тракте сочеталось со снижением бронхиальной проходимости и нарастанием гиперинфляции.

Избыточное накопление ЭТ-1 в крови и повышение суммарной концентрации $\text{NO}_2 / \text{NO}_3$ в КВВ отличались разнонаправленностью взаимосвязей на разных стадиях ХОБЛ. При умеренных обструктивных нарушениях легочной функции у пациентов с обострением ХОБЛ регистрировались отрицательные ассоциации уровня вазоактивного полипептида (ЭТ-1) и маркеров нитрозольного стресса. Можно предположить, что избыточное высвобождение NO при II стадии ХОБЛ оказывает не только повреждающее действие, но имеет и противовоспалительную активность, что ограничивает продукцию ЭТ-1. Напротив, при ХОБЛ с тяжелой бронхообструкцией (ОФВ₁ < 50 %) корреляция между исследуемыми маркерами была положительной, что может свидетельствовать о совместном участии ЭТ-1 и NO в прогрессировании топического воспаления и ухудшении бронхиальной проходимости.

Как показали результаты исследования, стандартная терапия обострений ХОБЛ достоверно снижала до показателей нормы лишь уровень метаболитов NO в КВВ у всех обследованных пациентов, но не ЭТ-1 в крови. Эти данные позволяют рекомендовать определение суммарной концентрации $\text{NO}_2 / \text{NO}_3$ в КВВ у больных ХОБЛ в динамике. Следует учитывать, что данный метод диагностики является неинвазивным и может использоваться неоднократно.

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании было показано, что обострение ХОБЛ у больных с ОФВ₁ < 70 % сопряжено с достоверным повышением содержания ЭТ-1 и суммарной концентрации стабильных метаболитов NO в КВВ.

Разнонаправленный характер корреляций уровня системного ЭТ-1 и продукции $\text{NO}_2 / \text{NO}_3$ в бронхолегочной ткани при ХОБЛ средней и тяжелой степени позволяет предположить, что патогенетические пути прогрессирования воспаления и бронхиальной обструкции также различны.

Сохранение избыточного уровня ЭТ-1 в циркуляции в период клинической стабилизации у пациентов ХОБЛ служит основанием для разработки новых противовоспалительных препаратов.

Литература

1. Mannino D.M., Buist S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370: 765–773.

2. Siafakas N.M. COPD. Eur. Respir. Mon. 2006; 38: 1–482.
3. Carratu P., Scoditti C., Maniscalco M. et al. Exhaled and arterial levels of endothelin-1 are increased and correlate with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension. BMC Pulm. Med. 2008; 5: 840–848.
4. Wort S.J., Woods M., Warner T.D. et al. Endogenously released endothelin-1 from human pulmonary artery smooth muscle promotes cellular proliferation: relevance to pathogenesis of pulmonary hypertension and vascular remodeling. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2001; 25 (1): 104–110.
5. Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. Eur. Respir. J. 2002; 19 (4): 632–638.
6. Wright J.L., Tai H., Chung A. Cigarette smoke induces persisting increases of vasoactive mediators in pulmonary arteries. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2004; 31: 501–509.
7. Звягина Т.В. Метаболиты оксида азота в крови и моче здоровых людей: их связь с цитокинами и гормонами. Вестн. неотлож. и восстанов. мед. 2002; 3 (2): 302–304.
8. Климанов И.А. Изучение метаболизма оксида азота при бронхиальной астме: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.

Информация об авторах

Постникова Лариса Борисовна – д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней Института ФСБ России; тел.: (831) 276-84-12; e-mail: plbreath@mail.ru

Кубышева Наиля Исаковна – к. б. н., врач-иммунолог детской городской клинической больницы № 27 "Айболит"; тел: (910) 796-98-38

Миндубаев Рамиль Зиннурович – клинический ординатор кафедры внутренних болезней Института ФСБ России; тел: (831) 276-84-12

Болдина Марина Викторовна – врач-пульмонолог городской больницы № 28; тел: (831) 276-84-12

Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., проф., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Поступила 16.10.09

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-036.12-07:616.233-008.8-074

В.Н.Минеев, Л.Н.Сорокина, В.И.Трофимов, М.А.Нёма, В.А.Иванов

Рецепторы к интерлейкину-4 и -13: строение, функция и генетический полиморфизм

Кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В.Чернуцкого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8

V.N.Mineev, L.N.Sorokina, V.I.Trofimov, M.A.Nyoma, V.A.Ivanov

Interleukin-4 and interleukin-13 receptors: structure, function and genetic polymorphism

Key words: bronchial asthma, interleukin-4, interleukin-13, lymphocytes, interleukin receptors.

Ключевые слова: бронхиальная астма, интерлейкин-4, интерлейкин-13, лимфоциты, рецепторы к интерлейкинам.

Бронхиальная астма (БА) считается заболеванием, основную роль в развитии которого играет воспаление. Также известно, что медиаторами в этом процессе служат синтезируемые иммунокомпетентными клетками молекулы, в частности цитокины.

Одними из ключевых цитокинов в патогенезе аллергических заболеваний, в т. ч. аллергической БА, считают интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-13 (IL-13) [1]. IL-4 впервые был описан *M.Howard et al.* в 1982 г. как фактор, вызывавший стимуляцию пролиферации В-лимфоцитов и их синтетической активности, поэтому изначально именовался В-клеточным ростовым фактором, В-стимулирующим фактором и В-клеточным дифференцировочным фактором. Затем было выявлено, что данный медиатор также стимулирует пролиферацию и функциональную активность некоторых типов Т-лимфоцитов. В 1986 г. этому цитокину присвоили название "IL-4".

IL-13 обладает биологической активностью, во многом сходной с активностью IL-4. Изучение его биологических функций показало, что между этими 2 цитокинами есть и принципиальные различия. IL-13 и IL-4 сходным образом стимулируют функцию В-лимфоцитов и моноцитов / макрофагов, однако IL-13 абсолютно не влияет на Т-лимфоциты, т. к. Т-клетки не экспрессируют его рецепторы [2].

IL-13 продуцируется дифференцированными, цитотоксическими Т-лимфоцитами и NK-клетками, а также активированными В-лимфоцитами и активированными тучными клетками, базофилами и эозинофилами, гладкомышечными клетками верхних дыхательных путей человека [2–4].

IL-4 синтезируется активированными Т-хелперами 2-го типа (Th2), базофилами, тучными клетками, в меньшей степени — цитотоксическими Т-лимфоцитами, эозинофилами и в силу своей природы выступает как плейотропный регулятор, т. к. взаимодействует с самыми разнообразными типами клеток (В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, NK-клетками, макрофагами, базофилами, тучными клетками, эозинофилами, нейтрофилами, фибробластами) [2].

Также существуют гипотезы о прямом влиянии интерлейкинов на бронхиальную ткань, ведущем к развитию гиперреактивности бронхов и прогрессированию заболевания [5, 6]. В частности, было показано, что IL-13, функционально близкий к IL-4, способен вызывать гиперреактивность бронхов без развития эозинофилии, гиперпродукции слизи и IgE-опосредованных эффектов [7, 8] (IgE — иммуноглобулин E).

W.K.Ip et al. выявили, что IL-4 и IL-13 способны вызывать в бронхиальном эпителии повышенную экспрессию и секрецию фактора хемотаксиса моноцитов-1, который имеет большое значение в формировании гиперреактивности бронхов [9].

Основными функциями IL-4 являются стимуляция дифференцировки «наивных» CD4⁺-лимфоцитов (Т-хелперов — Th0) в Th2 и индукция «переключения» В-лимфоцитов, в результате чего В-клетки дифференцируются в плазмочиты, в то время как главная роль IL-13 — индукция синтеза IgE.

Th2-лимфоциты играют важную роль в патогенезе аллергической БА и в индукции воспаления в тканях дыхательных путей. Цитокины, синтезируемые Th2-лимфоцитами, такие как IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 активно участвуют в регуляции атопических явлений, иммунном ответе, опосредованном IgE, и других процессах взаимодействия элементов воспалительного процесса [10, 11].

Общеизвестен и тот факт, что при БА происходит сдвиг дифференцировки Th0 в сторону Th2 [11–13].

Проведение сигнала IL-4 и IL-13 обеспечивается внутриклеточными сигнальными системами. Цитокиновый сигнал проводится от мембраны в ядро клетки через систему JAK-STAT [14, 15], которая представлена ферментами Янус-киназами и белками группы STAT (сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции).

Янус-киназы, активируясь при связывании рецептора с лигандом, фосфорилируют внутриклеточные части рецептора, создавая сайты для связывания со STAT-белком.

В частности, сигнал от IL-4 и IL-13 передается с помощью белка STAT6. Также проведение сигнала возможно через IRS-2-путь (путь субстрата инсулинового рецептора-2) [16].

Для IL-4 идентифицировано 2 типа рецепторов: один состоит из α -субъединицы (IL-4R α) и общей для других цитокиновых рецепторов γ -цепи (*gamma chain*, *gammas*, *gamma* (γ), γ C), другой — из IL-4R α и α -субъединицы-1 рецептора к IL-13 (IL-13R α -1). Второй тип рецептора способен передавать сигналы от 2 лигандов: IL-4 и IL-13, что и обеспечивает отчасти сходство их функций [5, 7, 17, 18].

Рецепторы к IL-4 экспрессированы на различных клетках: Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, эозинофилах, базофилах, эндотелиоцитах, фибробластах, эпителиальных клетках, дендритных клетках [19, 20].

Однако на Т-лимфоцитах 2-й тип рецептора отсутствует, и, таким образом, на них нет рецептора для IL-13, с чем и связано отсутствие воздействия этого цитокина на Т-лимфоциты [7].

Рецепторы к IL-13 экспрессированы на В-лимфоцитах, базофилах, эозинофилах, тучных клетках, эндотелиоцитах, фибробластах, моноцитах, макрофагах, на эпителиальных клетках дыхательных путей и гладкомышечных клетках [2].

Оба типа рецепторных комплексов действуют через JAK-STAT систему: IL-4R α ассоциирована с Jak1, γ C — с Jak3, а IL-13R α 1 связана с Tyk2 [11].

Второй механизм передачи сигнала IL-4 и IL-13 опосредован системой субстратов инсулинового рецептора (IRS) [12] и последующей активацией PI3-киназы. M.H.Nicola et al. [21] провели работу по сравнению способности клеток отвечать на цитокиновый сигнал в зависимости от типа рецепторов к IL-4, экспрессированных на мембране. IL-4 с высокой эффективностью влиял на клетки, которые экспрессировали оба типа рецептора, вызывая фосфорилирование по тирозину субстрата инсулинового рецептора 2 (IRS-2), опосредованное γ -цепью.

Стоит отметить, что существует избирательный рецептор только для IL-13, который представляет собой комплекс субъединиц IL-13R α 1 и IL-13R α 2. Последняя существует в мембранной и растворимой формах, препятствует проведению сигнала в клетку, а связываясь с IL-13, блокирует его активность, являясь своеобразной «ловушкой» [21].

IL-4R α имеет массу ~ 140 кДа и обладает высокой аффинностью к IL-4. Этот интегральный белок представлен 2 доменами, как и γ -цепь (γ C) массой ~ 64 кДа, общая для нескольких цитокинов (в т. ч. IL-2).

Существует и растворимая форма рецептора к IL-4 (sIL-4R), обнаруженная в биологических жидкостях. Она является изоформой IL-4R α , но содержит только внеклеточную часть IL-4R. Неизвестно на данный момент, продуцируется ли эта молекула активно при иммунном ответе или нет. *In vitro* sIL-4R блокирует связывание В-клетками IL-4, пролиферацию В-клеток и секрецию IgE, IgG1 [22]. *In vivo* sIL-4R угнетает продукцию IgE до 85 % у мышей, которым

вводили IgD-антитела [23], и уменьшает воспаление в дыхательных путях. Сравнительно недавно стала изучаться эффективность вводимого через небулайзер рекомбинантного растворимого человеческого IL-4R (shIL-4R) [24]. Самым значимым недостатком shIL-4R как лечебного препарата является отсутствие блокировки воздействия IL-13, который также является медиатором аллергического воспаления при БА. Однако имеются данные об усилении сигнала IL-4 при применении shIL-4R [24].

IL-13R α 1 эволюционно близка к γ -цепи [25], но имеет более узкую лигандную специфичность и образовалась из общего семейства путем приобретения N-концевого Ig-подобного домена (D1), который не найден в рецепторах, использующих γ -цепь, — этот домен необходим для связывания с IL-13, но не IL-4 [26]. Ранее считалось, что эта рецепторная субъединица служит только для связывания IL-13 [27] и не может передавать сигнал внутри клетки самостоятельно из-за небольшой величины цитоплазматического домена, а действует только через IL-4R α . Однако позднее было показано, что внутриклеточный домен длиной 60 аминокислотных остатков, в котором выделяют регион Box1, служащий для связи с Tyk2, имеет в своем составе 2 тирозиновых молекулы (Y-402 и Y-405), за которыми расположена последовательность для связывания и активации STAT3-белка [28].

R.Umeshita-Suyama et al. [29] показали, что экспрессия IL-13R α 1 позволяла обоим цитокинам (IL-13 и IL-4) активировать белок STAT3 в линии человеческих В-клеток, а С-конец IL-13R α 1 был необходим для активации Jak1, Tyk2, IRS-1 и STAT6. Таким образом, роль IL-13R α 1 заключается не только в связывании лиганда.

Взаимодействие IL-4 и IL-13 с рецепторами

Процесс взаимодействия цитокинов с их рецепторными комплексами имеет ряд особенностей. Молекулы IL-4 и IL-13 сходны лишь отчасти, однако обе они распознаются субъединицами рецептора 2-го типа. M.Kraich et al. провели структурно-функциональный анализ взаимодействия IL-4 с α -субъединицей IL-4R [16]. Было выявлено, что лиганд взаимодействует с рецептором в 3 независимых участках цитокина: 1-м кластере, сформированном вокруг Glu9; 2-м кластере, образованном вокруг Arg88; 3-м кластере, в который вовлечены Thr13 и Phe82. Также было показано, что IL-13 использует те же аминокислотные остатки для связывания (Glu11 и Arg64).

Хотя степень родства IL-4R α с IL-4 выше в > 1 000 раз, чем с IL-13, специфичность этой субъединицы высока, потому что IL-4R α связывается исключительно с IL-4 и IL-13.

A.L.Andrews et al. [30] изучали аффинитет связывания IL-13 и IL-4 с гетеродимерными рецепторными комплексами на поверхности клеток. В целом показатели связывающей способности были близкими для обоих цитокинов. Это свидетельствует о том, что разницу в активности рецепторов в зависимости

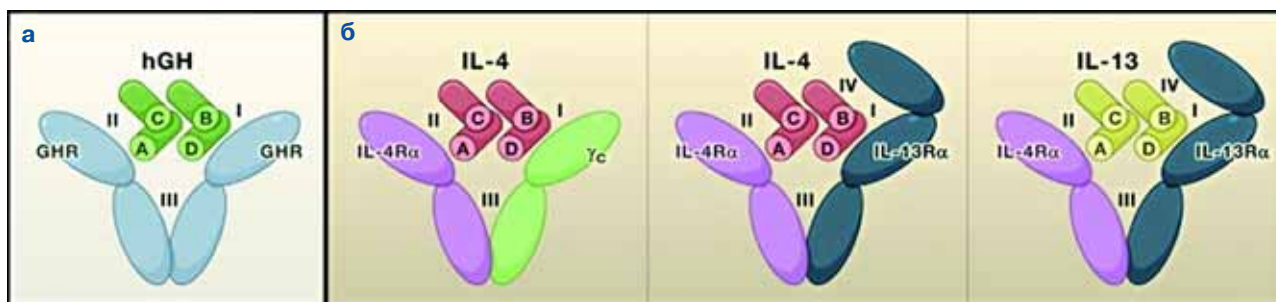


Рис. 1. Сравнительная характеристика взаимодействия лигандов с рецепторами на примере человеческого гормона роста, IL-4, IL-13 [28]. Подобно рецептору человеческого гормона роста (hGH) (а) рецептор к IL-4 (б) формирует 3 сайта для связывания лиганда (1-й тип рецептора) или 4 сайта (2-й тип рецептора к IL-4 за счет IL-13Rα1 формирует 4-й сайт для связывания цитокинов)

от лиганда нельзя объяснить просто степенью насыщения рецепторов цитокинами.

S.L. LaPorte et al. [28] проанализировали структуру цитокин-рецепторных комплексов (рис. 1) и сравнили его с комплексом «человеческий гормон роста – рецептор» (hGH / GHR). Во всех 3 вариантах взаимодействия IL-4Rα связывает лиганд в месте, идентифицированном как 2-й сайт, которое по структуре эквивалентно 2-му сайту hGH / GHR, в то время как γ -цепь и IL-13Rα связываются с эквивалентом 1-го сайта hGH / GHR. В комплексе hGH / GHR 1-й сайт – высокоаффинный (первичный) сайт для связывания, в то время как 2-й сайт – слабый (вторичный). IL-13 ведет себя так же, как человеческий гормон роста в комплексе hGH / GHR. Тем не менее в комплексе IL-4 как с первым, так и со вторым типом рецептора 1-й сайт – это место низкоаффинного связывания, а 2-й сайт отвечает за высокоаффинную связь.

IL-13Rα1 – уникальная молекула, состоящая из 3 фибронектиновых доменов вместо обычных двух, как у γ -цепи и IL-4Rα. Этот дополнительный домен взаимодействует с лигандом во 2-м типе рецептора через 4-й сайт (рис. 1). Так же, как в случае с hGH / GHR, формирование 3-молекулярных комплексов

происходит последовательно: сначала лиганд связывается с высокоаффинной молекулой (IL-4Rα в случае IL-4R и IL-13Rα1 в случае IL-13) и только затем низкоаффинная субъединица завершает формирование сигнального комплекса [28] (рис. 2).

Связывание IL-4 со своим рецептором происходит в 2 этапа: сначала IL-4 захватывается высокородственной IL-4Rα, затем одна из 2 менее аффинных субъединиц (IL-13Rα1 или γ C) включается в образовавшийся комплекс. Было показано, что при связывании IL-4 с рецепторами аффинность его к γ -цепи и IL-13Rα1 невысока, что отражается в низкой стабильности рецепторно-цитокиновых комплексов в целом [30].

После образования первичного комплекса аффинитет к нему 2-й рецепторной единицы повышается. Причем привлечение 2-й, «триггерной», молекулы в комплекс рецептор–цитокин является энергетически лимитирующим процессом.

Для IL-13 порядок взаимодействия обратный: сначала лиганд связывается с IL-13Rα1 с относительно невысокой аффинностью (что требует большой концентрации IL-13), а затем к этому комплексу присоединяется IL-4Rα, обладающая несколько большим аффинитетом [28] (рис. 2).

Активность обоих типов рецептора также была изучена на линии человеческих В-клеток Ramos, которые экспрессируют γ -цепь и IL-4Rα [31]. Сигнализацию, опосредованную 2-м типом рецепторов, оценивали на клеточной линии эпителиальной карциномы A549, которая экспрессирует IL-4Rα и IL-13Rα1 но не γ -цепь и не IL-13Rα2. Стимуляция клеток A549 IL-4 и IL-13 индуцировала выраженное фосфорилирование STAT6 и относительно слабое фосфорилирование STAT3. IL-4 способен вызывать фосфорилирование в значительно меньших дозах, чем IL-13 (в 5–10 раз).

Стимуляция фосфорилирования STAT3 как IL-4, так и IL-13 была достаточно слабой. Эффект стимуляции клеток Ramos в отношении фосфорилирования STAT6 был близок к таковому на клетки A549. В то же время в этих клетках не наблюдалась индукция фосфорилирования STAT3. При стимуляции клеток линии Ramos IL-4 фосфорилирование STAT6 протекало таким же образом, как и в клетках A549, и не было выявлено фосфорилирования STAT3. Таким образом, 2-й тип рецептора отвечает по-разному

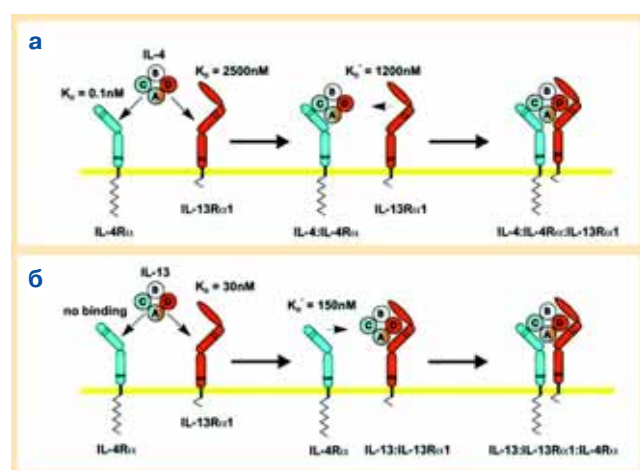


Рис. 2. Последовательность связывания цитокинов с субъединицами рецепторов при формировании лиганд-рецепторного комплекса [28]: а – IL-4 связывается первично с IL-4Rα, затем к образовавшемуся комплексу присоединяется IL-13Rα1; б – IL-13 первично связывается с IL-13Rα1, но не с IL-4Rα (no binding – отсутствие связывания)

Примечание: KD – константа диссоциации (IL-13, в первую очередь, связывается с IL-13Rα1). А, В, С, D – домены цитокиновых молекул.

на связывание разных лигандов (IL-13 и IL-4), взаимодействуя с одним комплексом внутриклеточных молекул.

Принято считать, что роль лиганда заключается в стимуляции «сборки» соответствующих рецепторов, что запускает цепь дальнейших событий в клетке [31]. Тот факт, что IL-4 связывается с IL-4R α с очень высокой аффинностью [30], а присутствие γ -цепи или IL-13R α 1 обеспечивает небольшой дополнительный аффинитет [32], позволяет предполагать, что формирование «передаточного комплекса» обуславливает интенсивность сигнализации через 2-й тип рецептора IL-4R. *P.Miloux et al.* [33] показали также, что и присутствие «триггерной» молекулы IL-4R α повышает аффинитет IL-13 к клеточной поверхности.

Вовлечение в сигнализацию рецепторов 1-го и 2-го типов ведет к активации STAT6. *S.L.LaPorte et al.* [28] при оценке индукции фосфорилирования STAT6 IL-4 и IL-13, а также при анализе фосфорилирования STAT3 показали, что вовлечение в процесс взаимодействия «триггерной» составляющей (IL-4 α для комплекса IL-13 / IL-13R α 1 и IL-13R α 1 для комплекса IL-4 / IL-4R α) обладает более низким аффинитетом, чем формирование первичного «передаточного» комплекса и служит, таким образом, лимитирующим этапом формирования 3-компонентного рецепторно-лигандного комплекса.

На основании этих фактов было выдвинуто предположение о том, что, если «триггерная» молекула является лимитирующим элементом, то она может вызывать изменение фосфорилирования STAT6. Оценка клеточных линий [28] показала, что количество молекул IL-4R α (50–5 000 в клетке) может быть лимитирующим фактором по сравнению с IL-13R α 1 (5 000–150 000 молекул в клетке) [34].

Тем не менее в клетках, где IL-13R β 1 является лимитирующей молекулой, IL-13 может быть более эффективным, чем IL-4 [28]. Когда имеется избыток триггерной молекулы для IL-4 (IL-13R α 1), высокоаффинный «передаточный» комплекс IL-4 / IL-4R α имеет сильно выраженный эффект. Существенно более высокий аффинитет комплекса IL-13 / IL-13R α 1 к его триггерной рецепторной молекуле (IL-4R α) может привести к большей эффективности IL-13 по сравнению с IL-4.

Таким образом, на эффективность проведения сигнала могут влиять разнообразные физико-химические процессы, которые проявляются во взаимодействиях между рецепторными субъединицами, между цитокинами и рецепторами, включая концентрацию цитокинов и уровень экспрессии рецепторов, порядок контакта сигнальных комплексов и аффинитет триггерных и передаточных комплексов друг к другу [28].

Полиморфизм генов рецепторных молекул

Как известно, БА является полигенным заболеванием. Гены цитокиновых рецепторов относятся к одной из групп генов-кандидатов, которые могут быть

задействованы в развитии атопии и связанных с ней заболеваний [35].

К настоящему моменту опубликованы исследования ассоциаций atopических заболеваний, включая БА, с рядом генов.

Ген, кодирующий IL-4R α , расположенный в участке 16p12, интенсивно изучается как ген-кандидат БА [36]. В настоящее время известно не менее 14 SNP в кодирующих регионах гена, 10 из которых приводят к аминокислотным заменам [37–40]. Три из этих 10 вариантов связывают с функциональными изменениями рецептора. Основные наиболее значимые, по данным литературы, полиморфные варианты, выраженные в замене аминокислот, которые связаны с БА и атопией, — это Val50, Glu375, Cys406, Ser478, Gln551.

Функциональные исследования варианта Ile50Val — единственного, отражающегося на структуре внеклеточного домена, — показали, что его наличие связано с усилением активации STAT6 и экспрессии CD23 [41, 42]. В японской популяции этот вариант был ассоциирован с atopической БА [43], хотя другие исследователи не смогли это подтвердить [44].

G.K.Hershey et al. [45] осуществили поиск мутаций α -субъединицы рецептора, которые могли бы predisполагать к атопии. В результате был идентифицирован новый аллель: гуанин в 1 902-й позиции гена заменялся на аденин, что приводило к замене в 576-й позиции в цитоплазматическом домене молекулы глутамина на аргинин. Аллель R576 часто встречался среди пациентов с аллергическими воспалительными заболеваниями (у 3 из 3 пациентов с высоким содержанием IgE и у 4 из 7 пациентов с тяжелым atopическим дерматитом, у 13 из 20 взрослых с атопией и у 5 из 30 — без атопии).

Аллель Arg576 (R576) был ассоциирован с высокими уровнями IL-4-индуцированной экспрессии CD23 (Fc ϵ RII, низкоаффинный рецептор для IgE на В-клетках, моноцитах и макрофагах). Это усиление сигнала, возможно, было связано с изменением специфичности связывания смежных участков тирозина в 575-й позиции с передающими сигнал молекулами. *М.Б.Фрейдлин и др.* [35] показали значимость варианта R576 для аллергической БА.

Исследования полиморфного варианта Gln551Arg, отражающего замену во внутриклеточном домене, дали спорные результаты. *G.K.Hershey et al.* [45] описали усиленную сигнализацию и изменение в специфичности связывания при наличии аллеля 551Arg, однако *H.Y.Wang et al.* [46] не обнаружили такого эффекта.

S.Kruse et al. [47], тем не менее, описали ассоциацию аллелей Pro478 и Arg551 с низким уровнем IgE в немецкой популяции, предположив, что Arg551 играет протективную роль и оба эти варианта синергично влияют на проведение сигнала. Схожие с этими данными результаты в отношении ассоциаций аллелей Ser478 и / или Gln551 с БА или atopическими фенотипами были показаны в последующих исследованиях [48].

Из-за различающихся результатов и относительно большого количества полиморфизмов в гене

предпринимались попытки более полного анализа этих вариантов. *C.Ober et al.* [39] генотипировали большую популяцию для анализа всех полиморфизмов, приводящих к заменам аминокислот. Хотя ни один из аллелей не был значимо ассоциирован с БА, гаплотипы, состоящие из комбинаций аллелей, касающихся изменений внутриклеточных доменов, были сильно ассоциированы с БА.

Позднее *H.Hackstein et al.* [49] идентифицировали 3 полиморфизма в 5'-концевом и промоторном участках гена IL4RA. Изучение крови здоровых лиц позволило выявить сильную значимую связь полиморфного варианта –3223C/T с уровнем растворимого IL-4R в периферической крови, изоформы, которая может играть роль как в усилении, так и угнетении IL-4-сигнализации [50].

Межгенные взаимодействия

Ранее сообщалось о значимой связи между вариантом –1111C/T промотора гена IL13 и гиперреактивностью бронхов и варианта Ser478Pro IL4RA с сывороточным уровнем IgE [50].

T.D.Howard et al. [51] оценили эффект взаимодействия генов IL4RA и IL13. При оценке взаимодействия этих 2 полиморфных вариантов в 1 группе было установлено значимое взаимодействие между ними: у гомозигот по варианту Ser478, имевших аллель –1111T в гене IL13, риск развития БА был в ~ 5 раз выше, чем у лиц с другими генотипами. Таким образом, полиморфизм IL13 в этой популяции был в большей степени связан с гиперреактивностью бронхов, а вариант IL4RA – с уровнем IgE. Совместные эффекты этих 2 полиморфизмов повышают риск развития БА.

Полиморфизм $\alpha 1$ -цепи рецептора к IL-13

Полиморфизм IL-13R $\alpha 1$ остается малоизученным. Ген IL-13R $\alpha 1$ -цепи расположен на хромосоме q13. *A.Heinzmann et al.* идентифицировали часто встречающийся вариант этого гена (A1398G), для которого была показана пограничная связь с высоким уровнем IgE, у пациентов с БА в британской, но не в японской популяции [52].

Еще один вариант IL13RA1 (C1050T) не показал связи с аллергической БА в другой японской популяции [53]. Вопросы полиморфизма гена IL13RA1 и его взаимодействия с геном IL4RA требуют дальнейшего исследования.

Экспрессия

На лимфоцитах и других клетках конститутивно экспрессировано от 100 до 400 рецепторов к IL-4. При активации лимфоцитов это число увеличивается в 5–10 раз [2].

С учетом плейотропности IL-4 предпринимались попытки оценить связь экспрессии рецептора к этому цитокину с разными заболеваниями. Например, было показано, что 2-й тип IL-4R экспрессирован

в клеточных линиях ряда опухолей человека – выше, чем в нормальной легочной ткани [54–56] – и IL-4 обладает антипролиферативной активностью в отношении опухолей легких человека, смоделированных у животных, хотя при проведении клинических исследований IL-4 показал низкую противоопухолевую активность у больных раком легких.

M.Kawakami et al. [57] выявили, что при опухолях с низкой экспрессией IL-4R ответ на цитотоксическую терапию IL-4 отсутствует.

K.Grzelka u др. [58] показали, что после 1-го года жизни нарастала экспрессия рецептора на Т-хелперах и снижалась – на моноцитах, и предположили, что чрезмерная экспрессия IL-4R на лимфоцитах и моноцитах новорожденных может быть ранним фактором риска развития аллергии.

T.C.Kotsimbos et al. [59] оценили экспрессию IL-4R α в биоптатах бронхов у пациентов с atopической и неатопической БА. При atopической БА экспрессия матричной РНК и белка IL-4R α в эпителии бронхов была значимо выше, чем у больных с внелегочной аллергией.

Изучение экспрессии IL-4R α в лимфоцитах больных БА позволит лучше понять механизмы возникновения и развития особенностей иммунного ответа при этой патологии и разработать новые лечебные подходы.

Литература

1. Paul W.E. Interleukin-4: a prototypic immunoregulatory lymphokine. Blood 1991; 77: 1859–1870.
2. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008.
3. Zurawski G., de Vries J.E. Interleukin-13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. Immunol. Today 1994; 15: 19.
4. Burd P.R., Thompson W.C., Max E.E., Mills F.C. Activated mast cells produce interleukin 13. J. Exp. Med. 1995; 181: 1373.
5. Rinsho B. Involvement of interleukin-4, and -13 in the pathogenesis of allergic diseases. 2001; 49 (4): 360–364.
6. Townley R.G., Horiba M. Airway hyperresponsiveness: a story of mice and men and cytokines. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2003; 24 (1): 85–110.
7. Yang M., Hogan S.P., Henry P.J. et al. Interleukin-13 mediates airways hyperreactivity through the IL-4 receptor-alpha chain and STAT-6 independently of IL-5 and eotaxin. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2001; 25 (4): 522–530.
8. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. Curr. Allergy Asthma Rep. 2004; 4 (2): 123–131.
9. Ip W.K., Wong C.K., Lam C.W. Interleukin (IL)-4 and IL-13 up-regulate monocyte chemoattractant protein-1 expression in human bronchial epithelial cells: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Janus kinase-2 but not c-Jun NH2-terminal kinase 1/2 signalling pathways. Clin. Exp. Immunol. 2006; 145 (1): 162–172.
10. Тоголян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука; 2001; т. 3: 98–107.
11. Andrews A.L., Holloway J.W., Holgate S.T., Davies D.E. IL-4 receptor alpha is an important modulator of IL-4 and IL-13 receptor binding: implications for the development of therapeutic targets. J. Immunol. 2006; 176: 7456–7461.

12. Kelly-Welch A.E., Hanson E.M., Boothby M.R., Keegan A.D. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. *Science* 2003; 300: 1527–1528.
13. Mueller T.D., Zhang J.L., Sebald W., Duschl A. Structure, binding, and antagonists in the IL-4 / IL-13 receptor system. *Biochim. Biophys. Acta* 2002; 1592: 237–250.
14. Мунеев В.Н., Сорокина Л.Н. Современные представления о JAK-STAT системе как новой сигнальной системе и ее нарушениях при иммунной патологии (Часть I). *Аллергология* 2005; 4: 38–44.
15. Мунеев В.Н., Сорокина Л.Н. Современные представления о JAK-STAT системе как новой сигнальной системе и ее нарушениях при иммунной патологии: механизмы негативной регуляции (Часть II). *Аллергология* 2006; 1: 49–55.
16. Kraich M., Klein M., Patino E. et al. A modular interface of IL-4 allows for scalable affinity without affecting specificity for the IL-4 receptor. *BMC Biol.* 2006; 26 (4): 13.
17. Chomarat P., Banchereau J. An update on interleukin-4 and its receptor. *Eur. Cytokine Netw.* 1997; 8 (4): 333–344.
18. Chomarat P., Banchereau J. Interleukin-4 and interleukin-13: their similarities and discrepancies. *Int. Rev. Immunol.* 1998; 17 (1–4): 1–52.
19. Hershey G.K. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (4): 677–690.
20. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (11): 3546–3556.
21. Nicola M.H., Xiulan Qi, Ilkka S. et al. Type I IL-4Rs selectively activate IRS-2 to induce target gene expression in macrophages. *Sci. Signal.* 2008; 1: 17.
22. Andrews A.L., Holloway J.W., Puddicombe S.M. et al. Kinetic analysis of the interleukin-13 receptor complex. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 46073–46078.
23. Sato T.A., Widmer M.B., Finkelman F.D. et al. Recombinant soluble murine IL-4 receptor can inhibit or enhance IgE responses in vivo. *J. Immunol.* 1993; 150: 2717–2725.
24. Borish L.C., Nelson H.S., Corren J. et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: 963–970.
25. Boulay J.L., O'Shea J.J., Paul W.E. Molecular phylogeny within type I cytokines and their cognate receptors. *Immunity* 2003; 19: 159–163.
26. Arima K., Sato K., Tanaka G. et al. Characterization of the interaction between interleukin-13 and interleukin-13 receptors. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 24915–24922.
27. Caput D., Laurent P., Kaghad et al. Cloning and characterization of a specific interleukin (IL)-13 binding protein structurally related to the IL-5 receptor α -chain. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 16921.
28. LaPorte S.L., Sean Juo Z., Vaclavikova J. et al. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4 / -13 system. *Cell* 2008; 132 (2): 259–272.
29. Umeshita-Suyama R., Sugimoto R., Akaiwa M. et al. Characterization of IL-4 and IL-13 signals dependent on the human IL-13 receptor α -chain 1: redundancy of requirement of tyrosine residue for STAT3 activation. *Int. Immunol.* 2000; 12 (11): 1499–1509.
30. Zdanov A., Wlodawe A. A. New look at cytokine signaling. *Cell* 2008; 132: 179–181.
31. Zhang J.L., Buehner M., Sebald W. Functional epitope of common gamma chain for interleukin-4 binding. *Eur. J. Biochem.* 2002; 269: 1490–1499.
32. Miloux B., Laurent P., Bonnin O. et al. Cloning of the human IL-13R α 1 chain and reconstitution with the IL4R- α of a functional IL-4 / IL-13 receptor complex. *FEBS Lett.* 1997; 401: 163–166.
33. Obiri W., Debinski W.J., Leonard R.K. et al. Receptor for interleukin-13. Interaction with interleukin-4 by a mechanism that does not involve the common gamma chain shared by receptors for interleukins 2, 4, 7, 9, and 15. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 8797–8804.
34. Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Генетика атопии: современное состояние. *Вестн. Всерос. о-ва генетиков и селекционеров* 2006; 10 (3): 492–503.
35. Hoffman S., Ober C. Present status on the genetic studies of asthma. *Curr. Opinion Immunol.* 2002; 14: 709–717.
36. Deichmann K., Bardutzky J., Forster J. et al. Common polymorphisms in the coding part of the IL4-receptor gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 231: 696–697.
37. Hershey G.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1720–1725.
38. Ober C., Leavitt S.A., Tsalenko A. et al. Variation in the interleukin 4-receptor alpha gene confers susceptibility to asthma and atopy in ethnically diverse populations. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 517–526.
39. Wu X., Di Rienzo A., Ober C. A population genetics study of single nucleotide polymorphisms in the interleukin 4 receptor alpha (IL4RA) gene. *Genes Immun.* 2001; 2: 128–134.
40. Mitsuyasu H., Yanagihara Y., Mao X.Q. et al. Cutting edge: dominant effect of Ile50Val variant of the human IL-4 receptor alpha-chain in IgE synthesis. *J. Immunol.* 1999; 162: 1227–1231.
41. Izuhara K., Yanagihara Y., Hamasaki N. et al. Atopy and the human IL-4 receptor alpha chain. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: S65–S71.
42. Oiso N., Fukai K., Ishii M. Interleukin 4 receptor alpha chain polymorphism Gln551Arg is associated with adult atopic dermatitis in Japan. *Br. J. Dermatol.* 2000; 142: 1003–1006.
43. Haagerup A., Bjerke T., Schiotz P.O. et al. No linkage and association of atopy to chromosome 16 including the interleukin-4 receptor gene. *Allergy* 2001; 56: 775–779.
44. Hershey G.K., Friedrich M.F., Esswein L.A. et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the subunit of the interleukin-4 receptor. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1720–1725.
45. Wang H.Y., Shelburne C.P., Zamorano J. et al. Cutting edge: effects of an allergy-associated mutation in the transduction human IL- 4R alpha (Q576R) on human IL-4-induced signal. *J. Immunol.* 1999; 162: 4385–4389.
46. Kruse S., Japha T., Tedner M. et al. The polymorphisms S503P and Q576R in the interleukin-4 receptor alpha gene are associated with atopy and influence the signal transduction. *Immunology* 1999; 96: 365–371.
47. Howard T.D., Koppelman G.H., Xu J. et al. Gene-gene interaction in asthma: a Dutch population with asthma. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70: 230–236.
48. Hackstein H., Hecker M., Kruse S. et al. A novel polymorphism in the 52 promoter region of the human interleukin-4 receptor alpha-chain gene is associated with decreased soluble interleukin-4 receptor protein levels. *Immunogenetics* 2001; 53 (4): 264–269.
49. Jung T., Wagner K., Neumann C., Heusser C.H. Enhancement of human IL-4 activity by soluble IL-4 receptors in vitro. *Eur. J. Immunol.* 1999; 29: 864–871.
50. Howard T.D., Whittaker P.A., Zaiman A.L. et al. Identification association of polymorphisms in the interleukin-13

- gene with and asthma and atopy in a Dutch population. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 25: 377–384.
51. *Heinzmann A., Mao X.Q., Akaiwa M. et al.* Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9: 549–559.
 52. *Ahmed S., Ihara K., Sasaki Y. et al.* Novel polymorphism in the coding region of the IL-13 receptor alpha gene: association study with atopic asthma in the Japanese population. *Exp. Clin. Immunogenet.* 2000; 17: 18–22.
 53. *Obiri N. I., Hillman G. G., Haas G. P. et al.* Expression of high affinity interleukin-4 receptors on human renal cell carcinoma cells and inhibition of cell growth in vitro by interleukin 4. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 88–93.
 54. *Puri R. K., Leland P., Kreitman R., Pastan I.* Human neurological cancer cells express interleukin-4 (IL-4) receptors which are targets for the toxic effects of IL4-Pseudomonas exotoxin chimeric protein. *Int. J. Cancer* 1994; 58: 574–581.
 55. *Obiri N. I., Siegel J. P., Varricchio F., Puri R. K.* Expression of high-affinity IL-4 receptors on human melanoma, ovarian and breast carcinoma cells. *Clin. Exp. Immunol.* 1994; 95: 148–155.
 56. *Kawakami M., Kawakami K., Stepensky V. A. et al.* Interleukin 4 receptor on human lung cancer: a molecular target for cytotoxin therapy. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8 (11): 3503–3511.
 57. *Grzela K., Grzela T., Korczak-Kowalska G. et al.* Risk of allergy development correlates with IL-4 receptor expression on newborns' monocytes and Th lymphocytes. *Med. Sci. Monit.* 2007; 13 (10): CR445–CR448.
 58. *Kotsimbos T. C., Ghaffar O., Minshall E. M. et al.* Expression of the IL-4 receptor alpha-subunit is increased in bronchial biopsy specimens from atopic and nonatopic asthmatic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102 (5): 859–866.

Информация об авторах

Минеев Валерий Николаевич – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 450-71-63; e-mail: minvn@spmu.rssi.ru
Сорокина Лада Николаевна – к. м. н., докторант кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-24-75; e-mail: lada_sorokina@mail.ru
Трофимов Василий Иванович – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел. / факс: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru
Нёма Михаил Александрович – врач клиники госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел. / факс: (812) 234-24-75; e-mail: nyoma1@yandex.ru
Иванов Василий Андреевич – врач клиники госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел. / факс: (812) 234-24-75; e-mail: kylikv@yandex.ru

Поступила 30.03.10
 © Коллектив авторов, 2010
УДК 616.112.015.3

Н.А.Порахонько, И.М.Лаптева

Патогенетические особенности хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы

ГУ "РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии": 220035, Республика Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 157

N.A.Porakhonko, I.M.Lapteva

Pathogenic features of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, cytokines, inflammation, bronchial obstruction.**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, цитокины, воспаление, бронхиальная обструкция.

Как для бронхиальной астмы (БА), так и для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характерна бронхиальная обструкция, которая является изменчивой и обратимой при БА и, напротив, прогрессирующей, необратимой или же, в редких случаях, частично обратимой после применения бронхолитиков при ХОБЛ. Компонентами обструкции при ХОБЛ являются: хронический мукозит с элементами фиброза в результате длительного воздействия воздушных поллютантов, преимущественно на уровне дистальных бронхов; деструкция альвеолярных перегородок, ведущая к эмфиземе и к спадению бронхиол на выдохе за счет утраты эластической натягивающей силы перегородок; гиперсекреция слизи с обструкцией просвета. Обструкция при БА возникает за счет воспалительного бронхоспазма с отеком слизистой и плазменным экссудатом в просвете. Хроническое воспаление респираторного тракта при данных патологиях опосредуется через избыточную экспрессию разнообразных воспалительных протеинов — цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул, воспалительных энзимов и клеточных рецепторов. Течение данных заболеваний характеризуется похожими периодами обострений, когда интенсивность воспаления представляется более выраженной. Клиническая близость данных нозологических форм подтолкнула научную мысль в 1960 г. на развитие так называемой "голландской гипотезы", объединяющей БА и ХОБЛ в одну общую патологию. В то же время ей противостояла "британская гипотеза", которая разделяла эти нозологические формы; академические споры продолжаются и в настоящее время [1–3].

Несмотря на некоторую клиническую схожесть, между БА и ХОБЛ имеются значительные патогенетические различия в самом паттерне воспаления и в терапевтическом эффекте кортикостероидов. Данные заболевания представлены различными клиническими фенотипами.

Так, существуют аллергическая, неаллергическая и смешанная формы БА с разными степенями тяжести. Неаллергическая форма чаще имеет тяже-

лое течение, сопровождающееся ремоделированием бронхиального дерева, и у 5 % таких больных контроль заболевания затруднен [3]. В клиническом аспекте ХОБЛ развивается как хронический бронхит с обструкцией (бронхитический тип) или как эмфизема с альвеолярной деструкцией (эмфизематозный тип).

При БА воспаление локализуется главным образом в средних и крупных бронхах. Однако для тяжелой формы заболевания в связи с генерализацией процесса характерно также поражение мелких бронхов без вовлечения легочной паренхимы. При ХОБЛ воспаление персистирует в основном в мелких бронхах и легочной паренхиме, но не исключено также вовлечение и крупных бронхов. Такое различие в локализации патологического процесса может быть частично обусловлено реакцией на размер ингалируемых раздражающих частиц: аллергенов при БА и частиц табачного дыма при ХОБЛ [3, 4].

При гистопатологическом исследовании бронхиальной биопсии от больных БА обнаруживается инфильтрация бронхов эозинофилами, активированными тучными клетками и Th2-лимфоцитами (Th2 — Т-хелперные клетки II типа). К структурным изменениям при тяжелой форме данной патологии относят субэпителиальный фиброз в виде коллагеновых отложений под эпителием бронхов, который описывается как утолщение базальной мембраны, и увеличение гладкомышечного слоя в результате гиперплазии и гипертрофии мышечных клеток. Жизнеспособные эпителиальные клетки часто легко отслаиваются от базальной мембраны. Также обнаруживается избыточное количество кровеносных сосудов вследствие повышенной секреции фактора роста эндотелия сосудов. Гиперплазия слизистой обусловлена увеличением числа бокаловидных клеток и гипертрофией подслизистых желез [5].

У пациентов с ХОБЛ в бронхиальных биоптатах отмечается инфильтрация Th1-, Tc1-лимфоцитами и нейтрофилами (Th1 — Т-хелперные клетки I типа; Tc1 — цитотоксины I типа) [6]. Фиброз вокруг мел-

ких бронхов является основным фактором необратимого сужения дыхательных путей [7]. Гладкомышечный слой обычно не увеличен. Расположение эпителиальных клеток имеет псевдостратификационный характер в результате хронического воздействия частиц табачного дыма и высвобождения эпителиального фактора роста клеток. Как и при БА, обнаруживается гиперплазия слизистой с выраженной экспрессией муциновых генов [8]. Значительное патоморфологическое различие между ХОБЛ и БА заключается в деструкции альвеолярных перегородок (эмфизема), которая происходит при ХОБЛ в результате протеазной деградации соединительнотканых элементов, в частности эластина, а также апоптоза пневмоцитов I типа и эндотелиальных клеток [9]. К тому же при ХОБЛ отмечается выраженная продукция эластолитических энзимов — нейтрофильной эластазы и матриксной металлопротеазы (MMPs) — и редукция уровня антипротеиназы — α_1 -антитрипсина [10].

Патогенетические особенности воспалительного процесса при этих патологиях объясняются характером иммунологического ответа с участием разнообразных клеток и медиаторов (таблица).

Клеточные элементы

Тучные клетки при БА

После воздействия аллергенов или увеличения осмолярности при гипервентиляции тучные клетки играют ключевую роль в развитии астматического приступа через высвобождение из гранул уже накопленного гистамина и вновь синтезируемых липидных медиаторов — лейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄) и простагландина D₂, которые ответственны за бронхоспазм. Тучные клетки под влиянием фактора стволовых клеток, выделяемого эпителиальными клетками, мигрируют в дыхательные пути и начинают выделять там цитокины — интерлейкины (IL-4, IL-5, IL-13), запускающие аллергическое эозинофильное воспаление [11, 12]. Присутствие тучных

клеток в гладкомышечном слое обуславливает бронхальную гиперреактивность — признак, отличающий БА от эозинофильного бронхита. Неактивность тучных клеток при ХОБЛ может объяснить отсутствие при данной патологии бронхоспазма [13].

Гранулоциты при бронхиальной обструкции

Астматическое воспаление часто описывается как эозинофильное, а воспаление при ХОБЛ считается нейтрофильным. Характер воспаления зависит от хемотаксических факторов, выделяемых эпителиальными клетками, макрофагами и дендритными клетками: эозинофильного хемофактора (CCL-11 или *eotaxin-1*) и нейтрофильного фактора CXCL1 (GRO- α) и CXCL8 [14].

Макрофаги

Количество макрофагов в легких повышается как при БА, так и при ХОБЛ, но при последней — в большей степени. Легочные макрофаги происходят из циркулирующих моноцитов, которые мигрируют в легкие в ответ на хемокины эпителиальных клеток: CCL2 (или MCP1) и CXCL1. Макрофаги управляют воспалительным процессом через секрецию хемокинов для нейтрофилов CXCL1, моноцитов и Т-лимфоцитов, а также секрецию протеаз MMP9 [15].

Лимфоциты

При БА в дыхательных путях увеличивается количество лимфоцитов CD4⁺ или Th2, в то время как в норме в дыхательных путях преобладают Th1-лимфоциты [16]. Лимфоциты типа Т-2 через секрецию IL-4 и IL-13 управляют синтезом иммуноглобулинов Е (IgE) В-лимфоцитами, через IL-5 влияют на эозинофильную дифференциацию в костном мозге и через IL-9 — на дифференциацию тучных клеток [17]. Регуляция секреции воспалительных медиаторов, цитокинов и хемокинов происходит посредством фактора нуклеарной транскрипции- κ B, который активируется в эпителиальных клетках и макрофагах дыхательных путей [4, 18]. Цитоплазматический фактор

Таблица
Различия воспалительного процесса при ХОБЛ и БА

Компоненты	ХОБЛ	БА	Тяжелая БА
Клетки	Нейтрофилы ++ Макрофаги +++ Т-лимфоциты: CD8 ⁺ (Tc1)	Эозинофилы ++ Макрофаги + Т-лимфоциты: CD4 ⁺ (Th2)	Нейтрофилы + Макрофаги Т-лимфоциты: CD8 ⁺ (Tc1); CD4 ⁺ (Th2)
Цитокиновые медиаторы и NO	IL-8, IL-6, TNF- α , IL-1 β , NO +	Эотаксин, IL-4, IL-5, IL-13, NO +++	IL-8, IL-5, IL-13, NO ++
Окислительный стресс	+++	+	+++
Место поражения	Периферические бронхи (бронхиолы < 2 мм в диаметре), легочная паренхима (респираторные бронхиолы и альвеолы), легочные сосуды	Проксимальные дыхательные пути (трахея, бронхи > 2 мм в диаметре)	Проксимальные и периферические бронхи
Последствия	Сквамозная метаплазия, мукозная метаплазия, фиброз мелких бронхов, паренхимальная деструкция, легочное сосудистое ремоделирование	Ранимый эпителий, мукозная метаплазия, утолщение базальной мембраны, бронхоспазм	
Терапевтический эффект	Незначительный ответ на бронходилататоры, слабый — на стероиды	Выраженный — на бронходилататоры, хороший — на стероиды	Слабый — на бронходилататоры, редуцированный — на стероиды

Примечание: IL — интерлейкин, TNF- α — фактор некроза опухоли- α .

транскрипции — GATA3 способствует дифференциации Т-лимфоцитов в Th2 [19, 20]. После соединения Т-клеточного рецептора с рецептором CD28 антиген-презентирующих клеток происходит фосфорилизация GATA3 и его активация через р38 митоген-активированную протеин-киназу. Активированный GATA3 перемещается из цитоплазмы в ядро, где инициирует генную транскрипцию. Экспрессия GATA3 в T-cells регулируется передатчиком и активатором транскрипции — фактором STAT6 через рецептор для IL-4, связанный с JAK тирозин-киназой (Янус-киназой). JAK — тирозин-киназы фосфорилируют STAT-факторы (*signal transducers and activators of transcription*). STAT-белки — это семейство факторов транскрипции эукариотов, которые участвуют в передаче сигнала от большого числа цитокинов и факторов роста. Каждый цитокин активирует характерный для него набор STAT и, следовательно, индуцирует характерный именно для него набор генов [21].

Роль другого подтипа Т-клеток — *invariant natural killer T* (iNKT) — при БА изучена недостаточно [16]. Для дифференциации Th1 ключевым фактором транскрипции является T-bet. При БА экспрессия T-bet в дыхательных путях снижена [22].

При ХОБЛ в дыхательных путях и в легких накапливаются Th1-лимфоциты под влиянием CXCL9, CXCL10, CXCL12 [23–25]. Однако к доминирующему типу клеток при ХОБЛ относятся CD8+ Т-лимфоциты подтипа Tc1, которые секретируют интерферон- γ и CXCR3. Tc1-клетки высвобождают гранзим В, перфорины и могут индуцировать апоптоз пневмоцитов I типа [26]. При тяжелой БА с необратимой обструкцией в дыхательных путях также присутствуют Т-клетки CD8+ [27].

Имуноглобулины IgE могут быть синтезированы В-лимфоцитами в дыхательных путях как при аллергической, так и неаллергической БА [28]. Для ХОБЛ секреция IgE не характерна, но при тяжелой форме отмечается накопление В-лимфоцитами по типу лимфоидных фолликулов, окруженных Т-клетками [7]. Они могут активироваться бактериальными и вирусными антигенами вследствие хронической колонизации или латентной вирусной инфекции. Предполагается также, что при ХОБЛ в результате тканевого повреждения имеет значение аутоиммунный компонент, реализующийся через презентацию новых антигенных эпитопов [9, 29].

Дендритные клетки

Дендритные клетки имеют большое значение при БА, презентуя выделенные пептиды ингалированных антигенов для Th2-лимфоцитов. На их дифференциацию в костном мозге оказывает влияние цитокин TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), секретируемый эпителиальными и тучными клетками [30, 31].

Табакокурение ассоциировано с экспансией в дыхательных путях и альвеолярных перегородках популяции дендритных клеток. Изолированный из табака α -гликопротеин обладает мощным иммуностимулирующим действием [32].

Таким образом, несмотря на значительные различия в патогенезе БА и ХОБЛ, на определенных этапах развития данных заболеваний, связанных с утяжелением их клинического течения, эти различия заметно стираются. Пусковыми агентами для обострения при БА служат аллергены, респираторные вирусы (риновирусы) или воздушные поллютанты, при ХОБЛ — бактериальные и вирусные возбудители [32, 33].

При тяжелой БА, которая развивается у 5 % больных, воспаление по своему характеру приближается больше к ХОБЛ, чем к легкой БА, из-за увеличения в очаге воспаления количества нейтрофилов, Th1-, Th2-, CD8+ Т-лимфоцитов, Th17, хемокина- CXCL8, TNF- α , а также реактивных соединений кислорода (ROS) и снижения эффективности кортикостероидной терапии [32].

Обратимая бронхообструкция при ХОБЛ

Приблизительно у 10 % больных ХОБЛ имеется обратимый бронхоспазм, определяемый по повышению на > 12 % объема форсированного выдоха за 1-ю с. У таких пациентов чаще выявляются эозинофилы в мокроте, увеличивается выделение NO и наблюдается терапевтический эффект кортикостероидов. Указанная клиническая ситуация рассматривается как сочетание ХОБЛ и БА [33].

Литература

1. Kraft M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease exhibit common origins in any country! Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 238–240.
2. Barnes P.J. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 240–243.
3. Barnes P.J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat. Immunol. Rev. 2008; 8: 183–192.
4. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Rev. 2004; 56: 515–548.
5. Siddiqui S., Sutcliffe A., Shikotra A. et al. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 120: 813–819.
6. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004; 364: 709–721.
7. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 2645–2653.
8. Caramori G., Di Gregorio C., Carlstedt I. et al. Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Histopathology 2004; 45: 477–484.
9. Taraseviciene-Stewart L., Douglas I.S., Nana-Sinkam P.S. et al. Is alveolar destruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease an immune disease? Proc. Am. Thorac. Soc. 2006; 3: 687–690.
10. Tudor R.M., Yoshida T., Arap W. et al. State of the art. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema: an evolutionary perspective. Proc. Am. Thorac. Soc. 2006; 3: 503–510.
11. Reber L., Da Silva C.A., Frossard N. Stem cell factor and its receptor c-Kit as targets for inflammatory diseases. Eur. J. Pharmacol. 2006; 533: 327–340.
12. Galli S.J., Kalesnikoff J., Grimbaldeston M.A. et al. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. Annu. Rev. Immunol. 2005; 23: 749–786.

13. Brightling C.E., Bradding P., Symon F.A. *et al.* Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1699–1705.
14. Traves S.L., Smith S.J., Barnes P.J. *et al.* Specific CXC but not CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD: a role for CXCR2. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76: 441–450.
15. Barnes P.J. Macrophages as orchestrators of COPD. *J. COPD* 2004; 1: 59–70.
16. Meyer E.H., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. T cells and NKT cells in the pathogenesis of asthma. *Annu. Rev. Med.* 2008; 59: 281–292.
17. Kay A.B. The role of T lymphocytes in asthma. *Chem. Immunol. Allergy* 2006; 91: 59–75.
18. Barnes P.J. Cytokine networks in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest* 2008; 118: 3546–3556.
19. Ho I.C., Pai S.Y. GATA-3 – not just for Th2 cells anymore. *Cell Mol. Immunol.* 2007; 4: 15–29.
20. Barnes P.J. Role of GATA-3 in allergic diseases. *Curr. Mol. Med.* 2008; 8: 330–334.
21. Maneechotesuwan K., Xin Y., Ito K. *et al.* Regulation of Th2 cytokine genes by p38 MAPK-mediated phosphorylation of GATA-3. *J. Immunol.* 2007; 178: 2491–2498.
22. Finotto S., Neurath M.F., Glickman J.N. *et al.* Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-be. *Science* 2002; 295: 336–338.
23. Saetta M., Mariani M., Panina-Bordignon P. *et al.* Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165:1404–1409.
24. Costa C., Rufino R., Traves S.L. *et al.* CXCR3 and CCR5 chemokines in the induced sputum from patients with COPD. *Chest* 2008; 133: 26–33.
25. Xanthou G., Duchesnes C.E., Williams T.J. CCR3 functional responses are regulated by both CXCR3 and its ligands CXCL9, CXCL10 and CXCL11. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33: 2241–2250.
26. Chrysafakis G., Tzanakis N., Kyriakoy D. *et al.* Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD. *Chest* 2004; 125: 71–76.
27. van Rensen E.L., Sont J.K., Evertse C.E. *et al.* Bronchial CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 837–841.
28. Takhar P., Corrigan C.J., Smurthwaite L. *et al.* Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 213–218.
29. Agusti A., Macnee W., Donaldson K., Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax* 2003; 58: 832–834.
30. Ying S., O'Connor B., Ratoff J. *et al.* Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J. Immunol.* 2005; 174: 8183–8190.
31. Allakhverdi Z., Comeau M.R., Jessup H.K. *et al.* Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potentially activates mast cells. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 253–258.
32. Report GOLD: Global initiative for chronic obstructive lung disease, updated 2008, available on www.goldcopd.org.
33. Report GINA: Global initiative for Asthma, updated 2008, available on www.ginasthma.org

Информация об авторах

Порахонько Наталья Андреевна – тел.: (375-172) 30-22-58; e-mail: nataliapora@yahoo.it
 Лаптева Ирина Михайловна – тел.: (375-172) 89-89-51; e-mail: irinalapteva@mail.ru

Поступила 05.10.09
 © Порахонько Н.А., Лаптева И.М., 2010
 УДК [616.248+616.24-036.12]-092

Е.А.Дубова, А.И.Щеголев

Альвеолярная аденома легкого

Институт хирургии им. А.В.Вишневского РАМН: 127004, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

Е.А.Dubova, A.I.Shchegolev

Alveolar adenoma of the lung

Key words: alveolar adenoma, lung.**Ключевые слова:** альвеолярная аденома, легкое.

Альвеолярная аденома легкого относится к группе редких доброкачественных новообразований. Впервые была описана S.A.Yousem и L.Hochholzer в 1986 г. [1]. Позднее, в 1999 г., L.M.Burke et al. [2] представили иммуногистохимические и электронно-микроскопические характеристики этой опухоли. К 2004 г. в англоязычной литературе было описано 27 наблюдений данного новообразования [3]. Опухоль встречается преимущественно у взрослых в возрасте от 39 до 74 лет. При этом заболевание протекает, как правило, бессимптомно [2, 4].

Дооперационная диагностика альвеолярной аденомы легкого крайне трудна, т. к. при лучевых методах исследования картина образования не имеет специфических характеристик, а при бронхоскопии материал получить не удастся в связи с тем, что опухоль практически всегда локализуется в периферических отделах легкого [3]. При макроскопическом исследовании альвеолярная аденома имеет вид четко отграниченного узла мягко-эластической консистенции, на разрезе — дольчатого или мультикистозного строения [5].

Гистогенез альвеолярной аденомы, к сожалению, до конца не установлен. Несмотря на то, что по классификации она относится к эпителиальным опухолям, имеются предположения, что это мезенхимальная опухоль. При этом эпителиальный компонент либо врастает в образование в процессе его развития, либо представляет собой защемленные альвеолярные элементы легкого. По мнению H.Nakamura et al. [6], он представлен альвеолоцитами II типа. Выявление транслокации (10 : 16) подтверждает истинный опухолевый характер альвеолярной аденомы [7]. При молекулярном анализе установлено различное происхождение клеток эпителиального и стромального компонентов, однако не определено, какой из них является наиболее агрессивным [8]. Эпителиальные клетки характеризуются диплоидным набором ДНК, низким индексом пролиферации и отсутствием экспрессии p53 [9].

Гистологически при малом увеличении микроскопа опухоль четко отграничена от окружающей ткани легкого, но не имеет капсулы. Она имеет мультикистозную структуру и состоит как бы из множества кист различных размеров, более крупных в центральных участках образования. При большом увеличении

микроскопа видно, что кистозные полости выстланы кубическими эпителиальными клетками. Сосочковые структуры отсутствуют. Просвет полостей может быть свободным или заполнен эозинофильным содержимым. Между кистозными полостями находится умеренно выраженная строма, представленная веретеновидными клетками с минимальным количеством или полным отсутствием митозов. В строме может также встречаться незначительное число клеток воспаления. При иммуногистохимическом исследовании эпителиальные клетки экспрессируют цитокератины, тиреоидный фактор транскрипции (TTF-1), сурфактант-протеин В и С, реакция с СС10 — отрицательная [5]. В стромальном компоненте реакция с данными маркерами отрицательная.

Необходимо дифференцировать альвеолярную аденому от склерозирующей гемангиомы (пневмоцитомы) и мезенхимальных опухолей, таких как гамартома и лимфангиома. При склерозирующей гемангиоме эпителиальный компонент весьма вариабелен, в т. ч. с наличием сосочковых структур, при этом всегда имеются полости, заполненные кровью. Экспрессия цитокератинов определяется только в эпителиальной выстилке, а TTF-1 — как в эпителиальном, так и стромальном компоненте. В гамартоме эпителиальный компонент представлен бронхиальным эпителием, а в строме встречаются фрагменты жировой и хрящевой ткани. В лимфангиоме полости выстланы эндотелиальными клетками, имеющими положительную реакцию с эндотелиальными маркерами, а не цитокератинами.

Приводим собственное наблюдение.

Больной А. 50 лет при поступлении в Институт хирургии им. А.В.Вишневского (Москва) жалоб не предъявлял. Из анамнеза известно, что при прохождении профилактической рентгенографии органов грудной клетки в правом легком выявлено периферическое образование округлой формы диаметром 4 см с четкими ровными контурами. При консультации в противотуберкулезном диспансере туберкулез был исключен, и больной направлен на хирургическое лечение.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление — 100 / 60 мм рт. ст. Пульс — 68 ударов в мин, удовлетворительного напряжения и наполнения. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

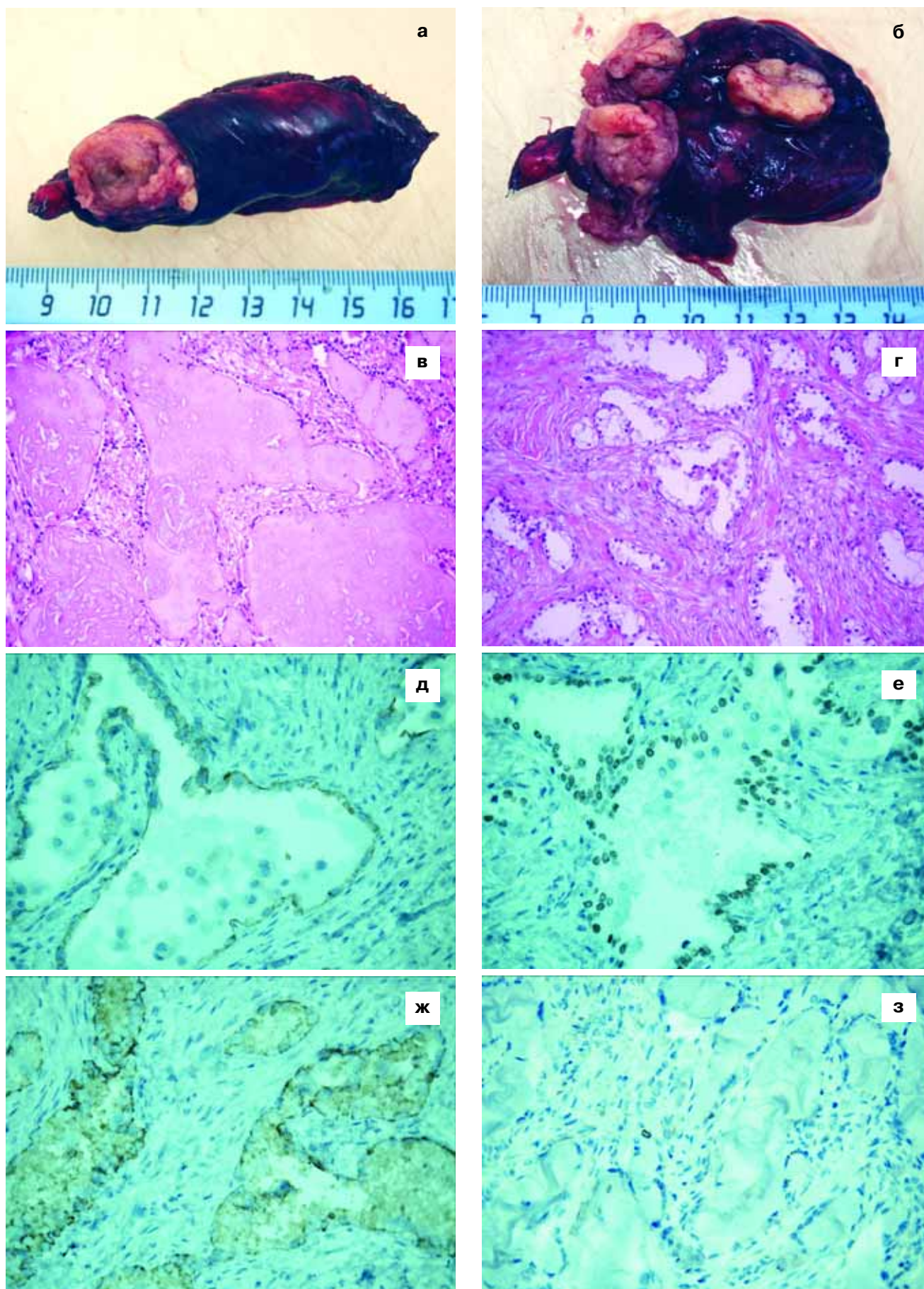


Рисунок. Морфологическая характеристика альвеолярной аденомы легкого: а — операционный материал, вид снаружи; б — операционный материал, вид на разрезе, в—з — микроскопическая картина: в, г — окраска гематоксилином; д — экспрессия общего цитокератина, экспрессия цитокератинов; е — TTF-1; ж — сурфактант-протеина; з — Ki-67; б, в — $\times 200$; г—з — $\times 400$

Данные лабораторных методов исследования в пределах нормы. При спирометрии жизненная емкость легких в норме. Проба Тиффно и скоростные показатели в пределах нормы. Вентиляционных нарушений не выявлено.

При компьютерно-томографическом (КТ) исследовании органов грудной клетки с болюсным контрастированием установлено, что справа в базальных отделах легкого на границе 8 и 9 сегментов имеется патологическое образование овальной формы размерами $34 \times 24 \times 23$ см. Контур его ровные, четкие, структура не вполне однородная, плотность в нативной фазе — до 40 ед. Х. При контрастировании в артериальной фазе плотность образования составляет 51 ед. Х., в венозной — 79 ед. Х., в отсроченной — 98 ед. Х. Ткань легкого вокруг образования не изменена. Связи с корнем легкого и висцеральной плеврой не выявляются. На остальном протяжении ткань легкого прозрачна, плотность ее — 870 ед. Х. Средостение не смещено. Просвет трахеи и главных бронхов не сужен. Отмечается обызвествление лимфатических узлов бронхопальмональной группы. Свободная жидкость в плевральных полостях отсутствует. Заключение: КТ-картина соответствует гамартохондроме нижней доли правого легкого, имеются признаки перенесенного туберкулезного бронхоаденита.

Больному выполнена видеоторакоскопическая операция. При ревизии плевральной полости спаек и жидкости не обнаружено. В 9-м сегменте легкого субплеврально визуализируется округлое образование с ровными контурами диаметром 2 см. В других отделах легкого патологических изменений не выявлено. Произведена видеоторакоскопическая сублобарная атипичная резекция нижней доли правого легкого.

На морфологическое исследование прислан фрагмент ткани легкого размером $7 \times 2,5 \times 2,5$ см с прилежащим опухолевидным образованием округлой формы диаметром 2 см в разрезанном виде, представленным эластичной сероватой тканью (рис. 1а). На разрезе в ткани легкого узла выявляется еще одно опухолевидное образование яйцевидной формы $2,2 \times 1,5 \times 4,4$ см беловато-желтоватого цвета плотно-эластичной консистенции (рис. 1б). При гистологическом исследовании первое образование состояло из множества мелких кистозных полостей, выстланных кубическими клетками без признаков атипии, с эозинофильным содержимым в просвете, строма выражена умеренно и представлена веретеновидными фибробластоподобными клетками (рис. 1в). Второе образование характеризовалось выраженной стромой аналогичного строения, в которой определялись щелевидные полости, выстланные светлыми кубическими клетками без признаков атипии (рис. 1г). При иммуногистохимическом исследовании в клетках выстилки обоих образований определялась экспрессия цитокератинов (общего (рис. 1д), 8, 18 и 19-го типов), TTF-1 (рис. 1е), сурфактант-протеина (рис. 1ж), в клетках стромы — виментина. Определялись единичные Ki-67-позитивные клетки выстилки и стромы (рис. 1з). Заключение: альвеолярная аденома легкого.

Послеоперационный период протекал гладко. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями под наблюдением хирурга по месту жительства.

Таким образом, данное наблюдение представляет интерес в связи с крайней редкостью альвеолярной аденомы легкого, а также трудностями дооперационной диагностики. Выявление такой аденомы как очагового образования легкого возможно при лучевых исследованиях. Однако для установления конкретного диагноза обязательно требуется комплексное морфологическое исследование.

Литература

1. Yousem S.A., Hochholzer L. Alveolar adenoma. Hum. Pathol. 1986; 17: 1066–1071.
2. Burke L.M., Rush W.I., Khoor A. et al. Alveolar adenoma: a histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of 17 cases. Hum. Pathol. 1999; 30: 158–167.
3. Hartman M.S., Epstein D.M., Geyer S.J., Keenan R.J. Alveolar adenoma. Ann. Thorac. Surg. 2004; 78: 1842–1843.
4. Bohm J., Fellbaum C., Bautz W. et al. Pulmonary nodule caused by an alveolar adenoma of the lung. Virchows Arch. 1997; 430 (2): 181–184.
5. Borczuk A.C. Benign tumors and tumorlike conditions of the lung. Arch. Pathol. Lab. Med. 2008; 132: 1133–1148.
6. Nakamura A., Adachi Y., Arai T. et al. A small alveolar adenoma resected by thoracoscopic surgery. Ann. Thorac. Surg. 2009; 87: 956–957.
7. Roque L., Oliveira P., Martins C. et al. A nonbalanced translocation (10; 16) demonstrated by FISH analysis in a case of alveolar adenoma of the lung. Cancer Genet Cytogenet. 1996; 89: 34–37.
8. Cavazza A., Paci M., De Marco L. et al. Alveolar adenoma of the lung: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of an unusual case. Int. J. Surg. Pathol. 2004; 12: 155–159.
9. Sak S.D., Koseoglu R.D., Demirag F. et al. Alveolar adenoma of the lung. Immunohistochemical and flow cytometric characteristics of two new cases and a review of the literature. Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. 2007; 115: 1443–1449.

Информация об авторах

Дубова Елена Алексеевна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела патологической анатомии с лабораторией электронной микроскопии; тел.: (495) 236-55-89; e-mail: shegolev@ixv.comcor.ru
Щеголев Александр Иванович — д. м. н., проф., зав. отделом патологической анатомии с лабораторией электронной микроскопии; тел. (495) 236-55-89; e-mail: shegolev@ixv.comcor.ru

Поступила 02.11.09

© Дубова Е.А., Щеголев А.И., 2010

УДК 616.24-006.5

Резолюция совета экспертов Российского респираторного общества

10–11 апреля 2010 г. в Московской области состоялось заседание совета экспертов Российского респираторного общества (РРО), целью которого являлось обсуждение актуальных вопросов современной респираторной медицины.

В работе совещания под председательством акад. РАМН А.Г.Чучалина приняли участие ведущие российские специалисты: проф. З.Р.Айсанов, проф. Н.Г.Астафьева, проф. Л.А.Горячкина, проф. И.В.Демко, проф. А.В.Емельянов, проф. А.В.Жестков, проф. М.М.Илькович, к. м. н. А.Ю.Куликов, проф. Л.Г.Манаков, проф. Т.И.Мартыненко, проф. Л.М.Огорова, проф. В.И.Трофимов, проф. Р.С.Фассахов, проф. А.Н.Цой, проф. Б.А.Черняк, проф. Р.И.Ягудина.

Бронхиальная астма (БА)

- Благодаря совместным усилиям РРО, Правительства РФ, медицинской общественности за последние 10-летия существенно изменилось качество помощи пациентам с бронхообструктивными заболеваниями благодаря разработанным клиническим рекомендациям, внедрению стандартов лечения, обеспечению больных современными комбинированными препаратами.
- Главной стратегией лечения пациентов с БА является достижение качества лечения, совпадающее с концепцией достижения контроля над заболеванием. Назначение сальметерола / флутиказона пропионата в режиме постоянной поддерживающей терапии, направленной на достижение и поддержание контроля БА, является оптимальной стратегией лечения, когда осуществляется контроль не только симптомов, но и воспаления [1, 2]. Так, сальметерол / флутиказона пропионат (Серетид) позволяет контролировать заболевание у большинства пациентов при более низкой дозе стероидов по сравнению с монотерапией, что ведет к увеличению эффективности и уменьшению нежелательных лекарственных явлений. Благоприятный профиль безопасности комбинации сальметерола / флутиказона пропионата подтвержден в крупных рандомизированных клинических исследованиях [1, 2].
- В соответствии с результатами национального многоцентрового наблюдательного исследования СТРЕЛА-АСТ™ использование режима комбинированной терапии, направленного на достижение и поддержание контроля БА, является преимущественным в сравнении с другими. По результатам исследования еще раз подтверждена роль АСТ-теста в объективном определении контроля БА [3, 4].
- В соответствии с решением Совета экспертов РРО 2009 г. фармакоэкономическая модель ОПТИМА апробирована в регионах РФ, валидизирована лабораторией фармакоэкономики ММА им. И.М.Сеченова и опубликована в ряде российских и международных рецензируемых журналов. В основе модели лежит клиническая концепция достижения и поддержания контроля БА у пациентов, рекомендованная Глобальной инициативой по бронхиальной астме (GINA) [5]. Достижение контроля БА ведет к экономии прямых (медицинских) и не прямых (связанных с нетрудоспособностью) затрат системы здравоохранения [6]. Модель ОПТИМА представляет собой прозрачный рабочий инструмент оптимизации бюджета, который можно адаптировать с учетом имеющихся региональных данных (стоимости лекарственных средств, единиц медицинской помощи, временной нетрудоспособности и др.), что нашло поддержку как на уровне главных специалистов, так и организаторов здравоохранения. В более чем 20 субъектах РФ ОПТИМА показала преимущества длительной поддерживающей терапии Серетидом в сравнении с другими видами терапии [7, 8]. В соответствии с этим результаты ОПТИМА должны быть представлены на государственном уровне в рамках формирования Федеральной программы по бронхиальной астме. На совете экспертов был представлен и одобрен проект Федеральной программы по бронхиальной астме. Рекомендована доработка программы с учетом предложений экспертов к следующему заседанию РРО в июне 2010 г. с последующим представлением для рассмотрения в Государственную Думу. Также принято решение о подготовке сопроводительного письма к программе от экспертов РРО на имя министра здравоохранения и социального развития.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

- САТ — стандартизированный короткий и простой оценочный тест для пациентов с ХОБЛ, заполнение которого не требует много времени и осуществляется самим пациентом. Наряду с функциональными легочными тестами он может применяться в повседневной практике. Тест дает полную картину того, какое влияние ХОБЛ оказывает на качество жизни конкретного пациента. В связи с возможностью быстрой и надежной оценки состояния здоровья пациента с ХОБЛ при использовании САТ, улучшения взаимодействия между врачом и пациентом, эксперты РРО рекомендуют применять САТ в практике как специалистов-пульмонологов, так и врачей первичного звена [9].
- Первое российское многоцентровое ретроспективное фармакоэкономическое исследование терапии пациентов с ХОБЛ III–IV степени тяжести в реальной клинической практике (ФАКТОР) показало, что общая прямая стоимость терапии обострений у пациентов, получающих терапию Серетидом в течение года, на 24 % меньше, чем в группе получающих терапию только бронходилататорами. Стоимость предотвращенной госпитализации составляла большую сумму — от 147 096 до 193 674 р. [неопубликованные данные].

Таким образом, подтверждено, что терапия комбинированными препаратами не только положительно влияет на течение и исходы заболевания, качество жизни пациентов с ХОБЛ, но и является экономически оправданной и целесообразной.

С целью повышения эффективности лечения, улучшения качества жизни пациентов, рационализации расходования бюджетных средств целесообразно включение комбинированных лекарственных средств в Стандарты терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ и Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Приложение к резолюции совета экспертов РРО по итогам обсуждения научной программы 10–11 апреля 2010 г.

В соответствии с резолюцией совета экспертов РРО по итогам совещания 10–11 марта 2009 г. было рекомендовано внедрение модели ОПТИМА в регионах РФ, а также дальнейшее развитие и совершенствование модели посредством проведения экспертизы и публикации модели в ведущих изданиях [7, 8, 10, 11].

За указанный период времени лабораторией фармакоэкономики ММА им. И.М.Сеченова подготовлен отчет о научно-исследовательской работе по модели ОПТИМА. Согласно отчету, модель ОПТИМА удовлетворяет основным международным требованиям. Допущения, использованные в ОПТИМА, указаны в текстах всех описаний по модели, что дает возможность специалисту самому оценить относительность допущений и получаемых результатов. Результаты проведенного исследования могут быть использованы государственными служащими и организаторами здравоохранения, ответственными за выработку государственной политики в сфере лекарственного обеспечения населения; руководителями медицинских учреждений, врачами-пульмонологами и аллергологами, которые ведут больных БА.

Внедрение модели ОПТИМА в регионах способствовало привлечению внимания администраторов здравоохранения к проблеме эффективного контроля БА, оптимизации бюджета, поднятию вопроса о выделении дополнительного финансирования данного заболевания.

Для большинства субъектов РФ предпочтительным (экономия затрат при увеличении эффективности) является использование базисной поддерживающей терапии фиксированными комбинациями (Серетид); для части регионов Серетид является затратно-эффективным (стоимость QALY меньше порога готовности платить, рассчитанного как 3 валовых региональных продукта); для небольшой доли субъектов РФ Серетид не является предпочтительным (стоимость QALY больше порога готовности платить), что свидетельствует об объективности модели ОПТИМА.

Коллективом авторов при поддержке компании "ГлаксоСмитКляйн" был разработан "Интерактивный калькулятор ОПТИМА-2010" (патент № 2010612499 от 12.04.10). Интерактивный калькулятор позволяет в рабочем режиме получать регион-специфичные отчеты по фармакоэкономической оценке использования Серетид для лечения БА с учетом имеющихся исходных данных.

Результаты ОПТИМА были представлены на конференциях и конгрессах разного уровня: международного (Европейский конгресс Международного общества фармакоэкономических исследований), национального (Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Конгресс РААКИ, "Человек и лекарство") и регионального. Выпущен ряд публикаций в ведущих журналах медицинской тематики [7, 8, 10, 11].

Расчеты, проведенные с применением модели ОПТИМА, в очередной раз продемонстрировали, что достижение и поддержание длительного контроля БА ведет к сокращению экономических затрат. Кроме того, исходные данные, используемые в ОПТИМА, показывают, что при достижении и поддержании контроля внеплановое использование медицинской помощи практически отсутствует, что соответствует определению "контролируемая астма", по GINA.

Публикация и совещание состоялись при финансовой поддержке компании "ГлаксоСмитКляйн".

Литература

1. Bateman E.D. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
2. Lundback B., Ronmark E., Lindberg A.C. et al. Asthma control over 3 years in real-life study. *Respir. Med.* 2009; 103: 348–355.
3. Огородова Л.М., Белевский А.С., Куликов Е.С. и др. Сравнительная эффективность стратегий достижения контроля в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА. *Пульмонология* 2009; 6: 69–77.
4. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Белевский А.С. и др. Эффективность стратегий достижения контроля с позиции его поддержания в условиях реальной клинической практики: данные многоцентрового исследования СТРЕЛА-АСТ. *Пульмонология* 2010; 1: 80–86.
5. Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Update 2008. www.ginasthma.org
6. Accordini S., Bugiani M., Arossa W. et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006; 141 (2): 189–198.
7. Демко И.В., Толкушин А.Г., Козлов С.Н., Чучалин А.Г. Фармакоэкономический анализ использования поддерживающей противоастматической терапии. *Пульмонология* 2008; 4: 67–72.
8. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Огородова Л.М. и др. Оптимизация поддерживающей терапии с использованием фармакоэкономической модели бронхиальной астмы (ОПТИМА). *Фармакоэкономика* 2010; 3 (1): 40–46.
9. Белевский А.С. Новый тест для оценки течения ХОБЛ: САТ-тест. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2010; 1: 37–39.
10. Yagudina R.I., Kulikov A., Demko I.V. et al. New pharmacoeconomic model of asthma maintenance treatment (OPTIMA) in Russia. To treat or not to treat: maintenance treatment vs no maintenance treatment. *Value in health* 2009; 12 (7): PRS15.
11. Kulikov A., Yagudina R.I., Tolkushin A. et al. OPTIMA model-based cost-utility analysis of fixed combinations salmeterol / fluticasone vs budesonide / formoterol in treatment of asthma in Russia. *Value in health* 2009; 12 (7): PRS8.