



Чучалин Александр Григорьевич
академик РАН, директор ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России", главный терапевт МЗ и СР РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, председатель правления Российского респираторного общества, вице-президент ERS, эксперт ВОЗ, лауреат Госпремии Правительства РФ

Редакционная колонка

Уважаемые коллеги!

Вышел в свет юбилейный номер журнала "Пульмонология". 20 лет назад, по счастливому стечению обстоятельств, произошло несколько знаменательных событий: начал издаваться журнал, посвященный проблемам патологии органов дыхания, одновременно было образовано Российское респираторное общество, объединившее не только врачей-пульмонологов, но и врачей смежных специальностей: фтизиатров, аллергологов, иммунологов, торакальных хирургов, терапевтов, педиатров, онкологов, профпатологов и других, а также состоялся первый профильный пульмонологический конгресс.

В первую очередь, хочется поздравить коллектив журнала с этим замечательным событием! Все эти годы журнал неизменно держал "руку на пульсе", отражая наиболее актуальные проблемы респираторной медицины, играл заметную роль в образовании врачей.

Этому способствовало обширное тематическое наполнение журнала.

Наиболее интересными оказались такие рубрики, как ретроспектива, представляющая собой исторический экскурс работ отечественных и западных врачей (*Д.Д.Плетнев, Э.Изаксон и др.*), оказавших большое влияние на развитие современной научной мысли.

Журнал "Пульмонология" всегда уделял особое внимание публикации как национальных клинических рекомендаций, так и международных консенсусов по ведению больных с бронхолегочной патологией, которые были и неизменно остаются востребованными врачебным сообществом.

Памятны спецвыпуски журналов, посвященные бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, оказавшие качественное влияние на состояние всех вопросов, связанных с этими распространенными заболеваниями.

Особенно хочется отметить вклад педиатров. Приемственность врачей, занимающихся лечением взрослых пациентов и детей, очень важна, т. к. многие респираторные заболевания стартуют либо в раннем детском возрасте, либо в подростковый период, и у взрослых пациентов мы имеем дело уже с последствиями перенесенных заболеваний.

2009–2010 гг. оказались особыми годами для респираторной медицины. Как хорошо известно, 2009 г. ознаменовался пандемией свиного гриппа.

Журнал "Пульмонология" подготовил целый ряд публикаций на эту тему, представил уникальнейший материал по патоморфологическим изменениям, происходящим при гриппе А (H1N1). В этой области журнал оказался пионером, т. к. одними из первых в нашей стране привлек внимание к столь грозным последствиям, какими являются осложнения свиного гриппа.

Летом 2010 г. мы столкнулись с серьезной экологической проблемой – загрязнение окружающей среды, вызванное массовыми лесными пожарами, горением торфяников и аномальной жарой. Нам еще предстоит публикации на эту тему, и еще предстоит проанализировать то влияние, которое эти факторы оказали на здоровье людей.

Заслуживает отдельного внимания и Интернет-версия журнала, следует отметить, что и в этой сфере журнал был в России одним из первых.

Как главный редактор, я хочу искренне поздравить с юбилеем коллектив журнала "Пульмонология" – он небольшой, но его объединяет энтузиазм и уважение к той области медицины, которая занимается болезнями органов дыхания, а также редколлективу, которой удалось сплотить вокруг журнала наших уважаемых экспертов.

Но так устроена наша жизнь, что ничто не должно стоять на месте. Медицинская наука динамично развивается, впереди уже видны новые горизонты, которые открываются и перед журналом, и перед Российским респираторным обществом в целом. А потому впереди у нас – новые задачи и новые публикации!

С юбилеем Вас, уважаемые коллеги!

Главный редактор

А.Г.Чучалин



Авдеев Сергей Николаевич
д. м. н., проф., руководитель
клинического отдела ФГУ "НИИ
пульмонологии ФМБА России"



Айсанов Заурбек Рамазанович
д. м. н., проф., зав. отделом
клинической физиологии
и клинических исследований
ФГУ "НИИ пульмонологии
ФМБА России"



Васильева Ольга Сергеевна
д. м. н., ученый секретарь ФГУ
"НИИ пульмонологии ФМБА
России", зав. лабораторией
экологозависимых и профес-
сиональных легочных
заболеваний



Величковский Борис Тихонович
акад. РАМН, д. м. н., проф., глав.
науч. сотрудник отдела молеку-
лярной биологии РГМУ, член
Межведомственных научных
советов РФ по экологии человека
и окружающей среды, гигиене
и охране здоровья детей и под-
ростков, проблемам гипоксии



Волков Игорь Константинович
д. м. н., проф. кафедры детских
болезней ММА им. И.М.Сеченова,
кафедры семейной медицины
ММА им. И.М.Сеченова, коорди-
натор секции "Педиатрия" РРО,
член ERS



Геппе Наталья Анатольевна
д. м. н., проф., зав. кафедрой
детских болезней ММА им. И.М.Се-
ченова, член исполкома Союза
педиатров России, зам. предсе-
дателя специализированного
учебного совета ММА
им. И.М.Сеченова



Гущин Игорь Сергеевич
д. м. н., проф., член-корр. РАМН,
зав. отделом аллергологии
и клинической иммунологии ГНЦ
"Институт иммунологии ФМБА
России"



Дворецкий Леонид Иванович
д. м. н., проф., зав. кафедрой
госпитальной терапии № 2
лечебного факультета ММА
им. И.М.Сеченова



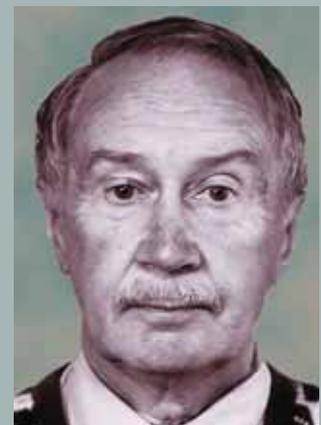
Дидковский Николай Антонович
д. м. н., зав. лабораторией
клинической иммунологии ФГУ
"НИИ физико-химической меди-
цины" Росздрави, проф. кафедры
клинической иммунологии
и аллергологии ММА им.И.М.Се-
ченова, заслуженный врач РФ



Илькович Михаил Михайлович
д. м. н., проф., директор НИИ
пульмонологии СПбГМУ им. акад.
И.П.Павлова, зав. кафедрой
пульмонологии факультета
последипломного образования
Санкт-Петербургского гос. мед.
университета им. акад. И.П.Пав-
лова, главный пульмонолог
Комитета по здравоохранению
Правительства Санкт-Петербурга



Козлов Роман Сергеевич
д. м. н., проф. Смоленской гос.
мед. академии, директор НИИ
антимикробной химиотерапии



Кокосов Алексей Николаевич
д. м. н., проф., главный научный
сотрудник лаборатории хрониче-
ской обструктивной патологии
легких НИИ пульмонологии
Санкт-Петербургского гос. мед.
университета им. акад. И.П.Пав-
лова, член правления Общества
терапевтов Санкт-Петербурга,
член-корр. РАЕН, заслуженный
деятель науки РФ



Котляров Петр Михайлович
д. м. н., проф., руководитель диагностического отдела, кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики ФГУ "Российский научный центр рентгенодиагностики" Росздрава, член президиума Российской ассоциации радиологов, Московского объединения медицинских радиологов, заслуженный врач РФ



Медников Борис Львович
д. м. н., проф., главный научный сотрудник Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, директор по научным и клиническим исследованиям ЗАО "Мастерфарм"



Овчаренко Светлана Ивановна
д. м. н., проф., кафедры факультетской терапии 1-го лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова, член специализированных Ученых советов ММА им. И.М.Сеченова и НИИ фтизиатрии РАМН



Перельман Михаил Израилевич
акад. РАМН, д. м. н., проф., директор НИИ фтизиопульмонологии, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова, научный консультант отделения хирургии легких и средостения РНЦХ РАМН, консультант Медицинского центра УД Президента РФ



Пискунов Геннадий Захарович
д. м. н., проф., член-корр. РАМН, зав. курсом оториноларингологии учебно-научного центра Медицинского центра УД Президента РФ, зав. кафедрой оториноларингологии Российской медицинской академии последипломного образования, главный оториноларинголог Медицинского центра УД Президента РФ



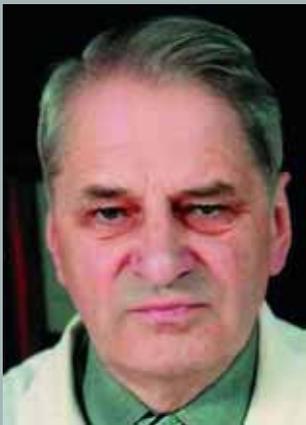
Приймак Алексей Алексеевич
д. м. н., проф., руководитель курса фтизиатрии ФППО ММА им. И.М.Сеченова, академик-секретарь АЭН РФ, заслуженный деятель науки, лауреат Государственной премии Правительства РФ



Солдатов Дмитрий Германович
к. м. н., доцент, ответственный секретарь и генеральный директор ООО "Научно-практический журнал "Пульмонология"



Стручков Петр Владимирович
д. м. н., проф., зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики ФГОУ "Институт повышения квалификации ФМБА России", зав. отделением функциональной диагностики ФГУЗ Клиническая больница № 85 ФМБА России



Федосеев Глеб Борисович
д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии им. М.В.Черноруцкого Санкт-Петербургского гос. мед. университета им. акад. И.П.Павлова, член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ



Чернеховская Наталья Евгеньевна
д. м. н., проф. кафедры эндоскопии ГОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования"



Черняев Андрей Львович
д. м. н., проф., зав. отделом патологии ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России", заслуженный врач РФ



Шмелев Евгений Иванович
д. м. н., проф., руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза РАМН, руководитель пульмонологической службы 11-й городской клинической больницы

1990 20 лет



Юбилей журнала "Пульмонология" – знаменательное событие не только для коллектива журнала, но и для многих ученых, преподавателей, клиницистов, практикующих врачей. Уже 20 лет журнал "Пульмонология" прочно удерживает позицию флагмана научной мысли в области респираторной медицины.

По данным рейтингового опроса практикующих врачей, журнал "Пульмонология" занимает ведущие строки рейтинга по обращаемости среди врачей легочной медицины, доступности и достоверности предоставляемой информации среди специализированных медицинских изданий нашей страны.

Залог такого успеха – в высоком профессионализме работающих в нем специалистов, которые чувствуют ответственность за выполняемое дело и думают о том, как сохранить авторитет журнала в соответствии с лучшими научными традициями. А еще – в бесконечном поиске интересных, оригинальных, эксклюзивных тем и форм их подачи.

Оглядываясь назад, можно оценить, какими стремительными темпами развивалась отечественная пульмонология, а вместе с ней и журнал: от 4 выпусков в год по 64 стр. – до 6 выпусков по 128 стр. Журнал "Пульмонология" стал одним из первых изданий, кто начал говорить о принципах доказательной медицины. Впрочем это уже стало фактом истории. Перечислять первых авторов журнала нет нужды: все они – тогда молодые – теперь признанные лидеры мировой пульмонологии.

Заслуженная репутация журнала как солидного научного издания привлекает серьезных авторов, в т. ч. молодых. Это позволяет уделить достойное внимание интеграции пульмонологии и других медицинских специальностей, науки и практической медицины, прогнозам научных знаний, применению высоких технологий в сохранении легочного здоровья. Журнал затрагивает глубокие стратегические вопросы развития респираторной медицины.

И сегодня журнал стремительно совершенствуется. В чем залог такого успеха? Журнал "Пульмонология" подобен планете, вокруг которой вращаются спутники – его приложения и другие журналы в сфере респираторной медицины.

Нельзя не отметить его влияние на духовное развитие врача – недаром на всех обложках представлены лучшие образцы русской иконописи. Этот значимый вклад в формирование этики и истории пульмонологии ее главного журнала отражают простые строки:

В этой "планете" – стремление к прогрессу,
Это глобальный альянс без границ.
"Пульмонология" – это конгрессы,
Мудрые лики – с журнальных страниц.

За прошедшие 20 лет издано более 100 номеров журнала, которые стали для многих источником научных, клинических, организационных решений, творческого вдохновения.

Журнал предоставляет возможность читателям познакомиться с отечественным и зарубежным опытом внедрения новых технологий в пульмонологию, с опытом зарубежных коллег по реализации принципов сохранения здоровья человека, с совместными отечественными и зарубежными проектами и работами, договорами и соглашениями в области пульмонологии. Публикации материалов научных конференций позволяют читателям познакомиться с актуальными проблемами и самыми последними достижениями научно-практической респираторной медицины, инновационной деятельностью в других отраслях медицинской науки и техники.

Самоотверженный труд редакционной коллегии, в которую входят ведущие ученые и специалисты, и всего творческого коллектива журнала создали "живое" издание, чутко реагирующее на поставленные перед обществом научные и социальные задачи.

Поздравляем с юбилеем и желаем журналу "Пульмонология" новых творческих успехов!

Члены Российского респираторного общества

Редакция журнала "Терапевтический архив"

119178 Москва
ул. Сахаровская, д.38А
факс: (495) 119178-11
E-mail: ad@tj.ru
tsc: 0495 119178-4146546
www.tj.ru

Почтеннейшие коллеги! Редакция журнала «Терапевтический архив» с радостью подготавливает редакционный материал, редакционный совет и редакционные читатели и 20-летию журнала «Пульмонология», совпавшим с 20-летием Российского респираторного общества и 20-летием Научно-исследовательского института пульмонологии ИИГА России. Это время важное, знаковое для российского общества, именно поэтому редакция с удовольствием о том, что решение проблем диагностики и лечения заболеваний органов дыхания поступило из отечественной научной, информационной и организационной фундаментальной.

Журнал «Пульмонология» все эти годы является вестником научных и практических знаний в области респираторной медицины не только для пульмологов, но и для терапевтов. Он имеет высокий рейтинг у научных работников и практикующих врачей и удостоил признания среди издательских журналов, посвященных проблемам легочной патологии. Журнал «Пульмонология» завоевывает все более широкую читательскую аудиторию благодаря своевременности и высокой научной ценности публикуемой информации, а также отличному качеству полиграфии. Доработают качество и качество предоставляемого журналом сайта в Интернете, который оперативно обновляется на все наиболее актуальные события в области пульмонологии.

Успех любого журнала зависит не только от его эмалевательской поддержки, но и от умения сделать его редакционный коллектив по-настоящему (в смысле авторов и рецензентов) разносторонним и эффективным инструментом достижимых результатов и отдачи читателям.

Мы желаем издательству респираторной патологии и редакции журнала «Пульмонология» новых творческих успехов, дальнейшего роста читательской аудитории и успешности журнала, а также крепкого здоровья!

Главный редактор журнала
«Терапевтический архив»  академик РАН Е.И. Малин

Дорогие коллеги!



Примите искренние сердечные поздравления с 20-летием замечательного научного издания! За прошедшие годы журнал "Пульмонология" вырос, окреп, снискал высокий авторитет, международное признание и приобрел заслуженную популярность в среде практикующих врачей и ученых-медиков. Журнал не случайно имеет высокий рейтинг среди специализированных изданий: достоверная, доступно изложенная и актуальная информация неизменно вызывает читательский интерес.

Неустанная работа редакции, требовательное отношение к своей деятельности приносят существенные плоды: благодаря журналу врачи-пульмонологи имеют возможность знакомиться с новейшими достижениями в области изучения и лечения заболеваний органов дыхания, делиться опытом, повышать свою квалификацию.

Желаем коллективу журнала творческих успехов, талантливых авторов-единомышленников, а полезно, интересно и очень нужное издание — долгой жизни, процветания и больших тиражей.

Благодарим за помощь в работе!

С уважением,

Коллектив фармацевтической компании Zambon

Уважаемые сотрудники
журнала "Пульмонология"!



От всего сердца поздравляем Вас с 20-летним юбилеем и желаем журналу процветания, инновационных интереснейших статей, благодаря которым в медицинскую практику внедряются новые методы диагностики и лечения, а терапевтический арсенал расширяется за счет использования современных препаратов для лечения бронхолегочной патологии.

С момента основания судьба журнала "Пульмонология" была неразрывно связана с судьбой многих пульмологов и терапевтов России — создавалась летопись инновационной терапии респираторных заболеваний. На протяжении 20 лет журнал являлся отличной школой мастерства для нескольких поколений докторов.

Многое изменилось за годы существования журнала. Менялись его объем, полиграфическое исполнение, тематика публикаций. Но неизменным оставалось главное — журнал "Пульмонология" всегда рассказывал об основных открытиях, новых направлениях диагностики и терапии заболеваний легких, событиях и людях, которые приумножали пульмонологическую славу.

Сегодня журнал "Пульмонология" по достоинству занимает одно из самых значимых мест среди средств массовой информации для пульмонологического и терапевтического сообществ. Несмотря на солидный юбилей, ваше издание еще очень молодое, напористое, энергичное, с отличной командой, способной преодолевать любые трудности.

Компания "АстраЗенека" поздравляет коллектив редакции и читателей журнала с юбилеем!

Желаем всем сотрудникам редакции творческих успехов, здоровья, счастья и как можно больше преданных читателей!

Искренне ваши,
сотрудники компании "АстраЗенека"



20 ЛЕТ НА БЛАГО ОБЩЕСТВА

Уважаемый Александр Григорьевич!
Уважаемые сотрудники журнала «Пульмонология»!

ОАО «Валента Фарм», Россия, осуществляет Вам свое поздравление и искренне поздравляет с юбилеем себя, свое общество и тех, для кого он стал необходимой потребностью!

Юбилей — это всегда праздник и опыт большого труда всего коллектива. Журнал является символом зарождения и достижения высочайшей пульмонологии, служит интересам российской науки и здравоохранения. Высокий профессионализм и качества сотрудников журнала в том, что он стал успешной системой оказания знаний и может приобщиться как национальному специалисту, так и общему профессору. Такие издания — гордость высочайшей медицины.

Еще юбилейный это год старания профессионализма и творческих замыслов. Новых перспектив Вам, дальнейшего развития и процветания!

Г. Удковичев,
Генеральный директор
ОАО «Валента Фарм»


Шугар Л.

Г. Удковичев,
Вице-генеральный директор
ОАО «Валента Фарм»


Нтин А.Е.

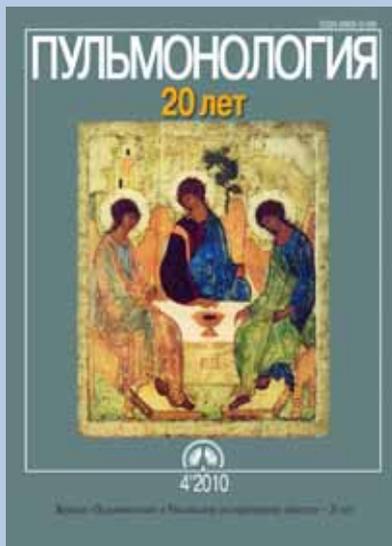
С. Уваженен,
Президент компании
ОАО «Валента Фарм»


Сыров К.К.

www.valenta-pharm.ru

ОАО «Валента Фарм»
119121, Россия, Москва, Сахаровская ул.
13/13, стр. 1
Тел.: (495) 119178-11
Факс: (495) 119178-11

2010



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

Святая Троица, Андрей Рублев
I четв. XV в.

В Третьяковской галерее находится одна из самых известных и прославленных в мире икон – "Троица" Андрея Рублева.

Исследования историков древнерусского искусства позволяют предполагать, что Андрей Рублев был монахом Троице-Сергиева монастыря и создал свой шедевр для Троицкого собора. Основатель монастыря Сергей Радонежский и его преемники поддерживали объединительную политику московских князей, их борьбу с монголо-татарским игом. Не прошло и полувека после Куликовской битвы, в которой соединенные русские силы разбили орду Мамай, как московская Русь оказалась на пороге кровавой феодальной усобицы.

Еще в середине XIV в., основывая свою обитель, Сергей Радонежский поставил храм Троицы, дабы созерцанием образа Св. Троицы "побеждался страх перед ненавистой раздельностью мира".

В христианском богословии три ангела символизируют собой ипостаси Бога, которые мыслятся как нераздельные, но и неслиянные, – единосущная Святая Троица.

"Ветхозаветная Троица" всегда была любимейшей иконой древнерусских художников и служила образцом для бесчисленных копий и воспроизведений.

На довольно значительной по размерам доске Андрей Рублев изобразил ветхозаветную Троицу – явление Аврааму Бога в виде трех ангелов.

Вокруг престола с чашей, которая является прообразом крестной жертвы, сидят три задумчивых ангела. Они образуют собой замкнутый круг – символ вечности, света и любви. Хрупки и невесомы контуры и складки их одеяний, чиста гармония голубых, васильковых, нежно-зеленых, золотисто-желтых красок. Ангелы склонили головы в тихой задумчивости, глаза их устремлены в вечность. В иконе нет ни движения, ни действия – это триединое и неподвижное созерцание, словно три души, равной полноты духа и видения, сошлись, чтобы испытать свое смирение и мудрость перед жизнью с ее страданиями и скорбью...

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Чучалин А.Г.

Российскому респираторному обществу – 20 лет9

Лекции

Визель А.А., Визель И.Ю.

Роль Российского респираторного общества в развитии учения о саркоидозе15

Величковский Б.Т.

Синтез общественных и биологических наук – необходимое условие успешного "сбережения народа"19

Гущин И.С.

Устранение неизбежности аллергического ответа23

Оригинальные исследования

Черняев А.Л., Шахина М.Ю.

Патология легкого при пожарах и отравлениях угарным газом35

Абросимов В.Н., Давыдова О.А., Куликов Е.П., Алексеева Е.А.

Клинико-функциональные особенности и методы управления респираторными симптомами у больных раком легкого40

Двораковская И.В., Платонова И.С., Молодцова В.П., Элиниди В.Н., Самусенко И.А.

Папилломатоз трахеи (клинико-морфологическое исследование)45

Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А.

Морфо-функциональное состояние бронхолегочной системы у больных множественной миеломой49

Лишенко В.В., Зайцев Д.А.

Лечебная тактика при фибриноторахсе54

Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Чучалин А.Г.

Нозокомальная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких58

Медников Б.Л.

Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест®) для идентификации туберкулезной инфекции66

Семькин С.Ю., Постников С.С., Поликарпова С.В., Дубовик Л.Г., Сагаталян М.А.

Эффективность и безопасность двух форм ингаляционного тобрамицина при обострении бронхолегочной инфекции у детей, больных муковисцидозом72

Обзоры

Овчаренко С.И., Сон Е.А.

Лимфангиолейомиоматоз: обзор литературы79

Козлов Р.С., Андреева И.В., Мартинович А.А.

Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции88

Стручков П.В., Воробьева З.В., Борисова О.Е.

Методы функциональной диагностики в оценке респираторной функции легких: уточнение диагноза при нормальных показателях спирометрии96

Архинов В.В.

Хроническая обструктивная болезнь легких: фармакоэкономические аспекты99

Чернеховская Н.Е., Коржева И.Ю., Поваляев А.В., Андреев В.Г. Этиопатогенез легочных кровотечений	106
Медалиева Р.Х. Аппаратное снижение концентрации аллергенов в зоне дыхания — новая методика немедикаментозного лечения больных тяжелой бронхиальной астмой	111
Образование	
Приймак А.А. Преподавание курса фтизиатрии на последипломном этапе	116
Заметки из практики	
Попов С.Д., Караваяева С.А., Омельченко Т.В., Ильина Н.А. Персистирующая интерстициальная эмфизема легких: морфология, принципы диагностики и лечения	119
Хроника. Информация	
Солодкова Е.В. Опыт работы Астма-школы Медсанчасти-36	123
Юбилейные даты	
Глеб Борисович Федосеев. К 80-летию со дня рождения	125
Тамара Николаевна Бодрова. К 65-летию со дня рождения	126
Андрей Львович Черняев. К 60-летию со дня рождения	127

Contents

Editorial

Chuchalin A.G. The 20 th anniversary of the Russian Respiratory Society	9
--	---

Lectures

Visel A.A., Visel I.Yu. A role of Russian Respiratory Society in improving our knowledge on sarcoidosis ...	15
Velichkovsky B.T. The synthesis of social and biological sciences is a necessary factor for successful "keeping the nation"	19

Gushchin I.S. Prevention of allergic imminence	23
--	----

Original studies

Chernyaev A.L., Shakhina M.Yu. Lung pathology in fire and carbon monoxide poisoning	35
Abrosimov V.N., Davydova O.A., Kulikov E.P., Alekseeva E.A. Clinical and functional features and control of respiratory symptoms in patients with lung cancer	40
Dvorakovskaya I.V., Platonova I.S., Molodtsova V.P., Elinidi V.N., Samusenko I.A. Tracheal papillomatosis: clinical and morphological study	45
Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A. Morphological and functional features of bronchopulmonary system in patients with multiple myeloma	49
Lishenko V.V., Zaitsev D.A. Therapeutic strategy in loculated pleural exudates	54
Ardeev S.N., Baymakanova G.E., Zubairova P.A., Chuchalin A.G. Nosocomial pneumonia in patients with COPD	58

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".

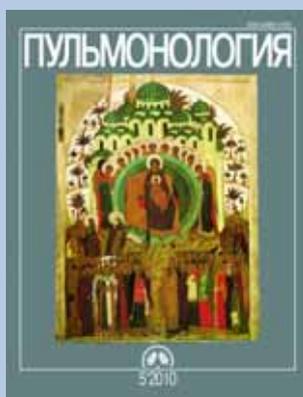
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

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

Подписано в печать 22.09.2010. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 387
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО "Медиа Гранд"
© Пульмонология, 2010

Mednikov B.L. Use of recombinant allergen (Diaskintest®) for identification of tuberculosis infection66
Semykin S.Yu., Postnikov S.S., Polikarpova S.V., Dubovik L.G., Sagatelyan M.A. Efficacy and safety of two inhalation forms of tobramycin in cystic fibrosis children with exacerbation of respiratory infection72
Reviews	
Ovcharenko S.I., Son E.A. Lymphangioliomyomatosis (review)79
Kozlov R.S., Andreeva I.V., Martinovich A.A. Modern approaches to prevention of pneumococcal diseases88
Struchkov P.V., Vorobyeva Z.V., Borisova O.E. Functional methods in evaluation of respiratory function: making-up the diagnosis in patient with normal spirometric parameters96
Arkhipov V.V. Chronic obstructive lung disease: pharmaco-economic aspects99
Chernekhovskaya N.E., Korzheva I.Yu., Povalyaev A.V., Andreev V.G. Etiopathogenesis of pulmonary hemorrhage	106
Medaliev R.Kh. A new method of non-drug treatment of severe bronchial asthma: a hardware reduction of allergen concentration in a respiration area	111
Education	
Priymak A.A. Postgraduate teaching for tuberculosis	116
Practical notes	
Popov S.D., Karavaeva S.A., Omelchenko T.V., Ilyina N.A. Persistent interstitial emphysema of the lung: morphology, diagnosis and treatment	119
Current events. Information	
Solodkova E.V. Asthma-school experience in a medical unit	123
Anniversaries	
Gleb B. Fedoseev. To the 80 th birthday	125
Tamara N. Bodrova. To the 65 th birthday	126
Andrey L. Chernyaev. To the 60 th birthday	127



Читайте в следующем номере:

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

Современные подходы к микробиологической диагностике при внебольничной пневмонии

Рачина С.А., Козлов Р.С.

Роль и значение искусственного пневмоторакса у больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя

Мишин В.Ю., Мякишева Т.В., Мишина А.В. и др.



А.Г. Чучалин

Российскому респираторному обществу – 20 лет

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

A.G. Chuchalin

The 20th anniversary of the Russian Respiratory Society

Key words: respiratory medicine, pulmonology, Russian Respiratory Society, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, lung transplantation, respiratory failure, tuberculosis, monoclonal antibodies.

Ключевые слова: респираторная медицина, пульмонология, Российское респираторное общество, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз, трансплантация легких, дыхательная недостаточность, туберкулез, моноклональные антитела.

В 1990–1991 гг. был образован Институт пульмонологии, стал выходить журнал "Пульмонология" и врачи России объединились в рамках научно-практического общества, которое изначально называлось "Обществом пульмонологов", а в дальнейшем было трансформировано в Российское респираторное общество (РРО). Изменение названия общества было обусловлено сложившимся к концу 90-х гг. представлением о современной модели врача. Этот процесс в значительной степени был связан с мировыми тенденциями в области респираторной медицины. На развитие РРО большое влияние оказало международное сотрудничество с коллегами из Франции – *Полем Садулем, Сиrom Вуазеном*, а так же Германии – *Робертом Лодденкемпером, Николаусом Кониецко, Анатодем Резниковым*. Необходимо подчеркнуть, что формированию РРО благоприятствовали наши исторические корни в изучении физиологии, патофизиологии и клинических проявлений патологии органов дыхания. Достаточно сослаться на фундаментальные исследования *И.М. Сеченова* и *С.П. Боткина*, которые не утратили своей актуальности и в настоящее время. В течение 70–80-х гг. прошлого столетия были организованы и успешно проведены научно-практические конференции в Туле, Саратове, Рязани, Красноярске, в итоге возникла объективная предпосылка для организации РРО. Основная миссия Общества направлена на образование врачей различных специальностей: пульмонологов, аллергологов, фтизиатров, онкологов, педиатров, торакальных хирургов, профпатологов, рентгенологов, специалистов восстановительной медицины и других специальностей. Основной целью РРО является повышение качества оказания медицинской помощи больным, страдающим заболеваниями дыхательных путей. В данной статье рассматриваются современные тенденции респираторной медицины, которые за последние 20 лет оказали наибольшее влияние на развитие медицинской практики в России.

Область инфекционных заболеваний дыхательных путей характеризовалась появлением новых, ранее неизвестных возбудителей. К ним следует отнести вирусные заболевания верхнего и нижнего отделов дыхательных путей, вызванные новым коронавирусом и свиным штаммом вируса гриппа. Одним из наиболее сложных, отягощающих синдромов в течении этих вирусных заболеваний явилось развитие острого респираторного дистресс-синдрома, которому предшествовала фаза острого повреждения легочной ткани (альвеоло-капиллярной мембраны). Научным достижением стало разграничение фазы повреждения легочно-капиллярной мембраны и дистресс-синдрома. Это позволило существенно повысить качество диагностики, внедрить современные методы респираторной поддержки, что отразилось на выживаемости больных. Особенно остро данная проблема обозначилась в период пандемии гриппа 2009–2010 гг. К достижениям российских ученых следует отнести разработку нового оригинального противовирусного препарата ингаверина (*Р.П. Евстигнеева, В.Н. Небольсин*), и его внедрение в клиническую практику (*Л.В. Колабухова, А.Г. Чучалин*). Разработка методов интенсивной пульмонологии позволила существенно снизить летальность при пневмонии, вызванной различными микроорганизмами. Среди наиболее эффективных методов респираторной поддержки оказалось внедрение неинвазивной вентиляции легких. Прямым показанием к ее назначению являются резистентные к кислородотерапии формы дыхательной недостаточности. В этой области большое значение придается исследованиям, которые проводит *С.Н. Авдеев*.

Особое внимание всегда уделялось роли микроорганизмов в возникновении инфекционных заболеваний органов дыхания. Прошедшие два 10-летия отмечены, в первую очередь, формированием резистентных штаммов некоторых возбудителей. Так, развитие множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза потребовало разработки

новых лечебных программ и диагностических методов для раннего выявления резистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. В России в клиническую практику были внедрены диагностические биочипы, с помощью которых удается достаточно быстро выявлять резистентные штаммы (А.А.Марков). Другим достижением фтизиатрии следует признать внедрение кожного диагностического теста (Диаскин-тест), который позволяет выявлять латентные формы туберкулеза (М.А.Пальцев, Б.Л.Медников). Таким образом, в России осуществлены фундаментальные исследования, которые позволят в самом ближайшем будущем существенно улучшить качество диагностики больных, инфицированных *M. tuberculosis*.

Продолжая тему резистентности микроорганизмов к современной терапии антибиотиками, следует отметить растущую резистентность *Streptococcus pneumoniae* к пенициллинам и цефалоспорином. Однако в клинической практике пока отсутствуют данные о снижении эффективности указанных групп антибиотиков. Новой проблемой стала почти тотальная устойчивость к различным группам антибактериальных препаратов *Burkholderia species*, которая постепенно вытеснила такой агрессивный возбудитель при муковисцидозе, как *Pseudomonas aeruginosa*.

В эти 20 лет российские пульмонологи встретились с очаговой эпидемической вспышкой, вызванной *Legionella pneumophila*, которая возникла в середине июля 2006 г. в небольшом городе Верхняя Пышма (Свердловская обл.). В диагностическом и лечебном процессе приняли участие И.В.Леценко, З.Д.Бобылева, А.Г.Чучалин, Г.Г.Онищенко, В.В.Малева. В течение 2–3 дней удалось осуществить эффективный контроль как над распространением заболевания, так и лечением инфицированных больных. Материалы по данной вспышке были представлены на европейском и национальном пульмонологических конгрессах и получили высокое одобрение. В этот период вышло 2-томное руководство по пневмонии, в подготовке которого большую роль сыграл А.И.Синопальников.

В течение последних 20 лет разрабатывалась и была внедрена вакцина нового поколения, известная сегодня под названием "Иммуновак". Б.Ф.Семенов возглавил исследовательскую группу, которой удалось показать, что основным механизмом действия данной вакцины является ее способность активизировать врожденный иммунитет. Широкое клиническое применение и результаты отдаленных наблюдений по применению Иммуновака представили А.Г.Чучалин, Г.Л.Осипова, в детской практике – И.И.Балаболкин, М.П.Костин. Накопленный клинический опыт вакцинопрофилактики Иммуноваком позволяет прийти к заключению о том, что эта вакцина так же обладает иммуномодулирующим эффектом. Клиническая исследовательская группа дает высокую оценку применению вакцины в детской практике: она назначалась детям, часто болеющим острыми инфекционными заболеваниями верхних отделов дыхательных путей; среди популяции взрос-

лых – она оказалась эффективной при профилактике обострений бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), вызванных инфекционными агентами.

Одной из программ, которая разрабатывалась в рамках РРО, стала национальная программа по борьбе с БА. Ориентиром в ее разработке и внедрении стали официальные документы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), известные под названием GINA (глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой). Россия явилась одной из первых стран мирового сообщества, которая на национальном уровне внедрила отдельные программы для взрослых и детей (группу ученых-педиатров возглавила проф. Н.А.Генне). За указанный период времени удалось добиться существенных изменений в диагностике, лечении и профилактике обострений БА. Конструктивным положением программы стала воспалительная концепция заболевания, что позволило обосновать базисную противовоспалительную терапию, основанную на комбинированном применении ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) и длительно действующих агонистов β -рецепторов. Для практических врачей особенно привлекательна рекомендация по уровню контроля над течением БА и определению степени ее тяжести, что позволяет индивидуально подбирать как лечебную дозу противоастматических лекарственных средств, так и тактику поддерживающей терапии.

Другим положительным разделом национальной программы стали рекомендации по оказанию неотложной помощи больным БА в домашних условиях, непосредственно в машине скорой медицинской помощи, приемном отделении больниц и стационаров. Широкое внедрение ингаляционной доставки симпатомиметиков и ГКС через небулайзер позволило существенно уменьшить число обострений БА, эффективно купировать их на этапе скорой медицинской помощи. За исключительно короткий промежуток времени российским врачам удалось качественно улучшить лечение больных БА. Они практически перестали поступать в лечебные стационары с обострением заболевания. За этот период был осуществлен целый ряд исследований качества жизни больных БА, каждое из которых демонстрировало улучшение всех доменов: физической активности, эмоциональной сферы, готовности к социальным контактам и т. д. Однако сохраняется небольшая часть больных, которые рассматриваются как тяжелые. Большим достижением стало применение моноклональных антител против иммуноглобулина класса Е (IgE). В середине 80-х гг. прошлого века под руководством А.Г.Чучалина была осуществлена специфическая иммунсорбция против IgE. На небольшом контингенте больных удалось добиться хороших результатов в лечении тяжелых форм БА. Компания "Новартис" в середине 90-х гг. внедрила омализумаб – моноклональные антитела против IgE. Российские медицинские центры участвовали в многоцентровых исследованиях и продемонстрировали высокую эффективность омализу-

маба в лечении тяжелых форм БА. Таким образом, за последнее 20-летие удалось достичь значительных успехов в лечении больных БА, обеспечивая эффективный контроль над течением заболевания, включая тяжелые формы БА. В России впервые появился опыт по созданию национального регистра тяжелых больных БА. Сегодня это одна из наиболее "горячих" тем современной респираторной медицины. РРО приложило немало усилий в разработке современных образовательных программ для больных БА. Большой вклад в разработку данной темы внесли проф. *А.С.Белевский* и его ученики. На регулярной основе стал выходить журнал для больных БА, который стал выполнять и методическую функцию в организации астма-школ. Наконец, следует отметить, что был создан целый ряд отечественных противоастматических препаратов (бенакорт, сальгос, теопек, трувент); общим руководителем данной программы явился *А.Г.Чучалин*. За данный цикл работ авторам была присуждена премия Правительства Российской Федерации (1995 г.). В течение последних 20 лет были изданы монографии по БА: 2-томное издание под редакцией акад. *А.Г.Чучалина*, отдельными изданиями вышла монография, редактором которой был проф. *В.И.Трофимов*.

Другое направление, которое все это время занимало центральное место, связано с ХОБЛ. Российским врачам пришлось переучиваться и овладевать современными данными в трактовке ХОБЛ. В нашей истории данная болезнь изначально трактовалась как "хроническая неспецифическая легочная чахотка". Этот термин был предложен известным патологоанатомом *И.В.Давыдовским* в конце 30-х гг. прошлого столетия. После окончания Второй мировой войны, в результате продолжительной дискуссии терапевтического сообщества, данная группа заболеваний, по предложению *Н.С.Молчанова*, была обозначена термином "хроническая неспецифическая пневмония", а в последующем — "хроническая пневмония". Необходимо подчеркнуть, что отечественные авторы подчеркивали значимую патогенетическую роль рецидивирующего характера инфекции дыхательных путей. Если *И.В.Давыдовский*, вводя термин "хроническая неспецифическая легочная чахотка", подчеркивал смешанный характер ее возбудителей, включая и микобактерии туберкулеза, то *Н.С.Молчанов* и его коллеги придерживались термина "хроническая пневмония". Авторы данной концепции к середине 1960-х гг. уже располагали хорошим опытом борьбы с туберкулезом, поэтому они стремились подчеркнуть, что в структуре возбудителей ХОБЛ на 1-е место стали выходить грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Не касаясь деталей дискуссионных процессов 60-х гг., хотелось бы подчеркнуть, что каждый из этапов развития медицинской концепции ХОБЛ носил прогрессивный характер. Слабым местом оставалась оценка функции дыхания, что имело определенное обоснование, т. к. в клинической практике предельно редко использовались функциональные методы диагностики.

За последние 20 лет достигнут значительный прогресс в современной трактовке ХОБЛ. Национальная программа по ХОБЛ позволила установить социальное бремя, повсеместно внедрить трактовку заболевания. Разработке и внедрению национальной программы по ХОБЛ содействовали документы ВОЗ, подчеркивающие актуальность проблемы, обусловленной быстрым ростом числа заболеваний, связанных с нарушением вентиляционной функции легких, протекающих по обструктивному типу. Активно стали внедряться как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения. Больные, у которых сформировался синдром дыхательной недостаточности, стали получать длительную кислородотерапию. На начальных этапах заболевания достаточно эффективным методом лечения являются ингаляционные препараты из группы М-холинолитиков, пролонгированных β -агонистов и ГКС. Основная концепция в терапии ХОБЛ направлена на первичную профилактику. Она состоит из борьбы с табакокурением и вакцинопрофилактики. Российские врачи заняли достаточно активную позицию в этих вопросах. Так, стали развиваться кабинеты по борьбе с табакокурением, стал строго выполняться национальный календарь прививок. Диспансерное наблюдение за больными направлено на предупреждение обострений заболевания. Особое место в лечении данной группы больных занимают восстановительные программы и борьба с депрессией. Необходимо подчеркнуть успехи, достигнутые группой проф. *А.С.Белевского*; разработанная ими реабилитационная программа приносит позитивные результаты. Проф. *С.И.Овчаренко* и акад. *А.Б.Смулевич* внесли большой вклад в описание депрессии у больных ХОБЛ. Таким образом, национальная программа по борьбе с ХОБЛ направлена на первичную, вторичную и третичную профилактику этого заболевания. Сегодняшний уровень знаний позволил российским врачам перейти на современную трактовку заболевания, аргументировано осуществлять как медикаментозные, так и немедикаментозные методы его лечения. Особый интерес представляет сочетание ХОБЛ с группой сердечно-сосудистых заболеваний и сахарным диабетом. Эксперты ВОЗ обращают особое внимание на сочетанные формы этих заболеваний, диктующие индивидуальный подход в назначении лекарственных средств, контролирующих течение сердечно-сосудистых и легочных заболеваний. Это относительно новая глава современной медицинской практики. Научный прогноз свидетельствует о том, что доля ХОБЛ в структуре заболеваний с высоким социальным бременем будет возрастать вплоть до 2030 г. В современной стратегии ВОЗ ведущее место отводится хроническим неинфекционным заболеваниям человека: сердечно-сосудистым, онкологическим, сахарному диабету II типа и ХОБЛ. Это разные по патогенетическим механизмам и клиническим проявлениям заболевания, но их объединяет единство факторов риска (табакокурение, избыточный вес, гиперхолестеринемия, гиподинамия). Большая роль в эффективной борьбе с этими

факторами риска отводится врачам первичного звена. Сегодня как никогда актуально вовлекать терапевтов, врачей общей практики, а так же цеховых врачей в процесс раннего выявления больных ХОБЛ и эффективной борьбы с факторами ее риска. Под редакцией *А.Г.Чучалина* и *С.И.Овчаренко* вышла монография, в которой обобщен опыт как отечественных, так и зарубежных коллег по проблеме ХОБЛ.

Интерстициальные заболевания легких всегда относились к числу трудных тем. Для российских врачей это усугублялось тем, что нам, в меньшей степени, были доступны данные по имидж-диагностике. В настоящее время эта диагностическая процедура стала возможной. Появились отечественные исследования, в которых использованы не только данные клинической картины, но и сопоставление их с морфологическими и рентгенологическими критериями интерстициальных заболеваний легких. *М.М.Илькович* – один из клиницистов-лидеров, который на протяжении значительного времени исследует проблему интерстициальной пневмонии. Он придерживается гипотезы о том, что различные формы пневмонии отражают стадийность течения одного и того же заболевания: неспецифическая интерстициальная пневмония, острая десквамативная пневмония и острая интерстициальная пневмония – суть одного и того же патологического процесса, который мы застаем на разных этапах развития. Под редакцией проф. *М.М.Ильковича* вышла монография, посвященная интерстициальной пневмонии. Для практической медицины этот труд очень важен, в первую очередь, по причине сложности диагностики и выбора метода лечения этого заболевания. Усилиями многих ученых, объединенных рамками РРО, был внесен большой вклад в разработку этой темы. Так, проф. *Е.И.Шмелев* внедрил метод плазмафереза при лечении тяжелых форм интерстициальной пневмонии. В Институте пульмонологии (Москва) был разработан новый диагностический тест (Альвеомуцин), который в настоящее время используется в качестве биомаркера в диагностике гиперчувствительной и интерстициальной пневмонии. Бесспорно, улучшилось качество диагностики, и интерстициальные пневмонии перестали относиться к группе редких заболеваний, однако следует признать, что именно российские врачи сделали первые шаги в разработке этой достаточно сложной проблемы, которая часто рассматривается на стыке системных заболеваний соединительной ткани, лекарственного повреждения легочной паренхимы, токсического действия некоторых поллютантов, вирусных и грибковых заболеваний дыхательных путей.

Особое место в группе диффузных заболеваний органов дыхания отводится саркоидозу. В нашей истории этой проблемой много и успешно занимался *А.Е.Рабухин*. Он впервые поставил вопрос о системных проявлениях саркоидоза. В последующем данная тема, поднималась в работах *Е.М.Тареева* и учеников его школы, а так же *А.Г.Хоменко*, изучавшего патоморфоз туберкулеза и L-формы *M. tuberculosis*.

Представителями его школы были высказаны предположения о вирусной природе гранулем, возникающих при саркоидозе. В последние годы над этой темой активно работает проф. *А.А.Визель*, который стал редактором монографии серии РРО по проблеме саркоидоза. Впервые в нашей литературе данная форма патологии рассмотрена с позиций врачей различных специальностей: фтизиатров, офтальмологов, кардиологов, гепатологов, неврологов, специалистов по функциональной диагностике, морфологов. Большой интерес вызывает опыт наших клиницистов по саркоидноподобным реакциям у человека. В настоящее время отмечается рост числа больных саркоидозом. *А.Е.Рабухин* в своей монографии приводил данные эпидемиологического исследования распространенности туберкулеза и саркоидоза. Он отмечал, что в те периоды, когда больных саркоидозом становится больше, количество больных туберкулезом уменьшается. Будет ли сохранена эта закономерность в период эпидемического подъема туберкулеза, предстоит ответить современному поколению врачей. Особую тревогу вызывают больные саркоидозом, резистентные к терапии ГКС. Заболевание, как правило, имеет прогрессирующее течение и приводит больного к инвалидности вследствие дыхательной недостаточности. Поражение миокарда у больных саркоидозом – другая сложная клиническая проблема. В литературе описаны случаи внезапной смерти больных саркоидозом: гранулемами может поражаться миокард и создаются предпосылки для развития фатальных форм аритмии.

Другой актуальной темой, которая была в центре исследовательских программ РРО, является муковисцидоз. К началу 1990-х гг. российские больные муковисцидозом имели предельно короткую продолжительность жизни, не превышавшую подростковый возраст. Складывалась парадоксальная ситуация: детей с муковисцидозом стали выявлять достаточно часто, т. к. эта форма генетического заболевания встречается с частотой 1 : 2 000 родившихся детей, в то время как взрослых больных практически не наблюдалось. Заслугой общества является консолидация ученых-врачей, которые смогли внедрить в практику современные клинические рекомендации по диагностике (включая перинатальную), а также лечению больных, как в домашних условиях, так и при выраженных обострениях в стационарах. За последние 20 лет продолжительность жизни больных увеличилась более чем на 20 лет. В России появились специализированные клиники по муковисцидозу: детскую клинику возглавил проф. *Н.И.Капранов*, взрослая была организована на базе Института пульмонологии (*Е.Л.Амелина*). Именно сотрудничество педиатров и пульмонологов позволило добиться столь внушительных результатов за относительно короткий промежуток времени. Сегодня стоят новые задачи, решение которых направлено на повышение качества оказания медицинской помощи данной категории больных. Среди больных муковисцидозом появилась часть пациентов, дыхатель-

ные пути которых обсеменены *Burkholderia species*. Это семейство возбудителей обладает тотальной резистентностью ко всем известным ныне антибактериальным лекарственным препаратам. В настоящее время ведется активный поиск лекарственных средств, способных обеспечить эрадикацию данного возбудителя. Российским врачам предстоит осуществить проект по трансплантации легких у больных с терминальными формами муковисцидоза. Группа генетиков из Санкт-Петербурга под руководством *А.А.Баранова* и *Т.Е.Гембицкой* проводят исследования по выявлению новых генетических мутаций при муковисцидозе. Указанной группе врачей удалось показать гетерогенность муковисцидоза, провести сопоставление генотип-фенотип и продемонстрировать различные клинические формы этой генетической патологии. Накопленный клинический опыт ведения больных муковисцидозом был использован при лечении больных с бронхоэктазами, госпитальной пневмонией, сепсисом.

Тема генетики особенно активно стала разрабатываться российскими исследователями в последние 10 лет. Сформировались научные группы в Томске, Курске, Москве, Новосибирске и, традиционно, в Санкт-Петербурге. Предметом изучения явились БА, ХОБЛ, эмфизема легких, первичная цилиарная дискинезия ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей, а так же первичная легочная гипертензия и рак легких. Впервые в истории российского врачебного сообщества вышла монография, посвященная генетическим аспектам заболеваний органов дыхания. Выпускающим редактором данной монографии из серии РРО явилась член-корр. РАМН *Л.М.Огородова*. Предстоит дальнейшая напряженная работа по исследованию полиморфизма генов и индивидуальной переносимости лекарственных средств пациентами с бронхолегочной патологией, поиску диагностических маркеров рака легких, аллергического воспалительного процесса в дыхательных путях, абнормального воспаления при ХОБЛ. Особый интерес представляет область взаимодействия факторов внешней среды и процесса экспрессии определенных генов. Постоянно ведется поиск возможных подходов генной терапии. Первый международный опыт оказался не совсем успешным, но интерес к этой теме не ослабевает. На современном этапе получило распространение применение моноклональных антител при лечении БА, интерстициальной пневмонии при ревматических заболеваниях, раке легкого, а так же при тяжелых формах саркоидоза. Можно прогнозировать, что следующим этапом будут новые попытки использования генов при лечении наиболее сложных заболеваний органов дыхания.

Новым научным и практическим направлением для российского здравоохранения стало развитие интенсивной пульмонологии. Проблема, которая многие 10-летия не привлекала внимания организаторов практического здравоохранения, потребовала консолидации ученых для ее разработки и внедрения в практику. Сегодня в стране существует целый

ряд блоков интенсивной пульмонологии. Лучшими из них являются отделения в Барнауле (клиническая база краевой больницы), Екатеринбурге (новая больница), Красноярске (краевая больница, 83-я медсанчасть ФМБА), Петрозаводске (клиника университета, руководитель – проф. *А.П.Зильбер*). Опыт работы этих отделений демонстрирует высокие результаты в оказании помощи больным с респираторным дистресс-синдромом, отеком легких – как кардиогенного, так и некардиогенного, по своей природе, острого состояния, пневмотораксом, ателектазом легкого, астматическим состоянием. Опыт наших коллег по интенсивной пульмонологии в Екатеринбурге и Барнауле свидетельствует о хороших результатах в оказании помощи пациентам с дыхательной недостаточностью, развивающейся у больных с нейромышечными заболеваниями: клещевым энцефалитом, миастеническим синдромом, кифосколиозом и др. Научным достижением явились работы *В.В.Мороза* по выделению фазы повреждения легких при развитии респираторного дистресс-синдрома; в цикле работ сотрудников Института реаниматологии были выработаны диагностические алгоритмы этих близких состояний. Результатом научных исследований явилось снижение на 30 % смертности от синдрома острой дыхательной недостаточности. В Институте пульмонологии (Москва) были апробированы и внедрены в программы лечения больных с респираторным дистресс-синдромом ингаляции оксида азота (*С.Н.Авдеев*). Терапия оксидом азота преследует несколько целей: улучшить микроциркуляцию в системе малого круга кровообращения, повысить противовоспалительную активность слизистой дыхательных путей, что играет важную патогенетическую роль в эффективном контроле над течением острой дыхательной недостаточности. В официальном документе Министерства здравоохранения и социального развития РФ, который известен как Порядок оказания помощи больным пульмонологического профиля, особое место уделяется более широкому развитию интенсивной терапии больных с патологией органов дыхания. Опыт, накопленный за последние 20 лет российскими врачами, в настоящее время востребован в организации практического здравоохранения России. Необходимо подчеркнуть, что динамично развивается педиатрическая пульмонология, и наши коллеги-педиатры так же придают большое значение развитию интенсивной терапии. Однако следует признать, что данная область медицины требует больших усилий для дальнейшего ее развития. За цикл работ по изучению метаболизма и клинического применения оксида азота при острых состояниях у человека *С.Н.Авдееву* и *А.Г.Чучалину* в 2000 г. была присуждена премия Правительства РФ.

Рак легкого является проблемой, которая объединяет врачей многих специальностей – онкологов, пульмонологов, фтизиатров, торакальных хирургов, рентгенологов, реабилитологов, специалистов по функциональной диагностике, морфологов. В рамках РРО удалось решить вопросы современной

классификации рака легких, наметить пути внедрения диагностических и лечебных алгоритмов, привлечь внимание к морфологическим аспектам рака легких и других новообразований дыхательных путей. Лидерами в этих вопросах являются торакальные хирурги: *М.И.Давыдов, М.И.Перельман, А.Х.Трахтенберг, В.П.Харченко*. Следует признать, что значительные успехи в решении проблемы рака легкого могут быть достигнуты лишь тогда, когда будут доступны современные методы рентгенологического обследования пациентов, а так же будет осуществляться эффективная борьба с табакокурением. Врачи разных специальностей должны иметь современную клиническую подготовку по ранней диагностике рака легкого и современным методам его лечения. *А.Х.Трахтенберг* привлек внимание к опухолевым заболеваниям дыхательных путей, в его работах обобщен собственный более чем 15-летний уникальный опыт практического врача-хирурга. Можно с уверенностью сказать, что после выхода его монографии качество диагностики опухолевых процессов дыхательной системы непременно улучшится.

Большим достижением отечественной медицины стала успешная билатеральная трансплантация легких, проведенная в 2006 г. Реципиентом оказалась наша коллега – врач-гинеколог, которая на протяжении многих лет страдала тяжелой формой эмфиземы легких. Сложная работа врачебного и сестринского коллектива позволила безошибочно провести столь сложную операцию и реализовать четкий контроль над состоянием пациентки в посттрансплантационный период.

На протяжении всех 20 лет пристальное внимание в РРО уделялось образовательным программам. Во время ежегодных конгрессов организовывались школы по актуальным темам современной респираторной медицины. Всегда пользовались популярностью школы по смежным специальностям: рентгенология для пульмонологов, морфология для пульмонологов, функциональная диагностика. Такие смежные с пульмонологией специальности, как фтизиатрия, профпатология, оториноларингология и другие также традиционно привлекали внимание врачей. Постепенно врачи-пульмонологи приобретали эрудицию и навыки современных врачей. Европейским респираторным обществом активно разрабатывался проект по гармонизации образования врачей (GERMES). Первый опыт наших молодых российских коллег в этой области не был успешным. Экзамены выявили недостаточную подготовку в таких областях, как бронхоскопия, функциональные методы в пульмонологии, генетические аспекты респираторной медицины и некоторые другие. Современной задачей РРО является формирование модели врача, образование которого было бы гармонизировано в соответствии со стандартами Европейского респираторного общества. Уверенность

в достижении поставленной цели основана на традициях, которые были приумножены в последние 20 лет. РРО – динамично развивающееся общество, в рамках которого врачи многих специальностей увидели свой профессиональный интерес. В структуру общества включены исследовательские группы по муковисцидозу (председатель – *проф. Н.И.Капранов*), рентгенологии (председатель – *проф. И.Е.Тюрин*), морфологии (председатель – *проф. А.Л.Черняев*). Особенно хотелось бы отметить активную работу российских педиатров, которых объединила *проф. Н.А.Генне*. За очень короткий промежуток времени вышли в свет 2 версии национальной программы по детской БА, опубликована классификация респираторных заболеваний у детей, а также целый ряд монографий, посвященных актуальным вопросам пульмонологии детского возраста. Педиатрическая пульмонология впитывает в себя современные достижения респираторной медицины. Европейское респираторное общество так же приступило к формированию единого плана подготовки детских врачей по специальности врач-пульмонолог. Российские педиатры интегрируются в современные процессы врачебного образования.

По инициативе РРО в федеральное министерство был представлен проект формирования помощи больным пульмонологического профиля. В 2010 г. *Т.А.Голикова* подписала приказ "О порядке оказания помощи больным пульмонологического профиля". Следует особенно подчеркнуть, важность и своевременность данного документа. Предстоит напряженная работа по дальнейшему развитию пульмонологической службы в стране. Для реализации данного Порядка имеются все необходимые предпосылки. В последние 20 лет динамично развивалась пульмонологическая служба страны, которая внесла значительную лепту в отечественное здравоохранение. Ниже приводится список центров и тех ученых, которые внесли наибольший вклад в развитие пульмонологии за последние годы: Владивосток (*Г.И.Суханова*), Благовещенск (*М.Т.Луценко, В.Н.Колесов*), Иркутск (*Б.А.Черняк*), Красноярск (*И.В.Демко*), Барнаул (*Я.Н.Шойхет*), Новосибирск (*Л.Д.Сидорова*), Томск (*Л.М.Огородова*), Екатеринбург (*И.В.Лещенко*), Челябинск (*Г.Л.Игнатова*), Казань (*Р.С.Фассахов, А.А.Визель*), Самара (*А.В.Жестков*), Саратов (*Н.Г.Астафьева*), Рязань (*В.Н.Абросимов*), Москва (*А.С.Белевский, А.И.Синопальников, С.И.Овчаренко, А.Л.Черняев*), Санкт-Петербург (*В.И.Трофимов, М.М.Илькович, Г.Б.Федосеев*), Петрозаводск (*А.П.Зильбер*) и многие другие коллеги из разных уголков нашей страны.

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 11.09.09
© Чучалин А.Г., 2010
УДК 616.2:061.6(091)(470)

А.А.Визель, И.Ю.Визель

Роль Российского респираторного общества в развитии учения о саркоидозе

ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Росздрава: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

A.A. Visel, I. Yu. Visel

A role of Russian Respiratory Society in improving our knowledge on sarcoidosis

Key words: sarcoidosis, Russian medical science, Russian Respiratory Society, Russian National Congress on respiratory diseases.

Ключевые слова: саркоидоз, отечественная медицинская школа, Российское респираторное общество, национальные конгрессы по болезням органов дыхания.

Стремительный рост информации о заболеваниях, их патогенезе и лечении, доступность получения в короткие сроки результатов исследований, проведенных в лабораториях и клиниках разных континентов, требуют постоянного обобщения информации и приведения ее в вид, доступный для врачей, внедряющих достижения современной науки в практику. В то же время укрепление правовой базы здравоохранения, стремление к защите интересов больного и упрощению разрешения споров о качестве, своевременности и правомерности действий медицинских работников стали основой для создания соглашений, клинических рекомендаций и стандартов. Объединением специалистов в области патологии органов дыхания, решающих эти проблемы, ста-

ло Российское респираторное общество (РРО), созданное и ведомое главным терапевтом Российской Федерации академиком РАМН Александром Григорьевичем Чучалиным. За 20 лет существования РРО созданы и постоянно совершенствуются стандарты оказания медицинской помощи больным бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, внебольничной и нозокомиальной пневмонией. Примером эффективной скоординированной работы экспертов РРО стали события, связанные со случаями пандемического гриппа во 2-й половине 2009 г. Наряду с распространенными заболеваниями и ситуациями, требующими оперативного реагирования, существуют состояния, понимание которых требует мультидисциплинарного подхода. Их этиология до конца не ясна, а лечение направлено на симптомы и отдельные звенья патогенеза. Примером такой патологии является саркоидоз.

Саркоидоз – относительно доброкачественный неказеифицирующийся гранулематоз неясной природы – известен около 130 лет. Понимание этого заболевания во многом зависело от круга специалистов, занимающихся этими больными. В течение нескольких 10-летий саркоидоз изучали дерматологи, такие как Д.Хатчинсон, который в 1869 г. описал поражения кожи у работника угольного причала. Э.А.Бенье в 1889 г. назвал это состояние "ознобленной волчанкой" (*lupus pernio*), а в 1892 г. М.Теннесон описал эпителиоидно-гигантоклеточный инфильтрат в дерме. В России впервые это состояние представили на заседаниях Московского дерматологического общества Л.Н.Мурзин (1892 г.) и Я.Н.Соколов (1903 г.), а описал в 1910 г. А.А.Боголепов. Термин "саркоидоз" был введен в практику дерматологом Цезарем Питером Беком в 1899 г.

Одно из первых наблюдений саркоидоза органов дыхания (1915 г.) принадлежит пульмонологу Александру Битторфу, который вместе с дерматологом Эрихом Кузницки описал 27-летнего солдата с множественными кожными и подкожными узлами, гистология которых соответствовала саркоидам Бека,



Академик РАМН А.Г.Чучалин во время открытия XIX Национального конгресса по болезням органов дыхания, Москва, 2009 г.

а при рентгенологическом исследовании грудной клетки было выявлено расширение корней и изменения в легочной ткани. Первым концепцию саркоидоза как системного заболевания выдвинул шведский дерматолог *Йорген Шауман*, который в 1916 г. описал больных саркоидозом с множественными локализациями поражения и вовлечением легких, костей, миндалин, селезенки и печени; им же был описан привычный и высокоспецифичный в понимании современных врачей симптом саркоидоза — 2-стороннее увеличение лимфатических узлов корней легких. Однако *Й.Шауман*, как и многие другие ученые того времени, полагал, что саркоидоз является вариантом течения туберкулеза. Это заблуждение доминировало достаточно длительное время и продолжает оказывать влияние на оказание помощи больным саркоидозом в отдельных странах.

Следует заметить, что отечественная медицинская школа более полувека тому назад уже была близка к современному пониманию саркоидоза как неинфекционной патологии. *И.А.Кассирский* в 1962 г. рассматривал саркоидоз как доброкачественный гранулематоз, а *И.В.Давыдовский* в 1958 г. — как ретикулоэндотелиоз. В течение 50–60-х гг. XX в. саркоидоз был осмыслен как нарушение механизма защиты организма от инородных агентов, микроорганизмов или иных антигенов — гранулематозного воспаления, которое является вариантом хронического воспаления и может быть вызвано нерастворимыми или медленно разрушающимися (персистирующими) агентами. В формировании подобной концепции саркоидоза значительна роль британских исследователей, среди которых наиболее выделяется *Д.Д.Джеймс*, посвятивший изучению саркоидоза несколько 10-летий.

В России с 50-х гг. XX в. большинство научных школ, занимавшихся проблемами эпидемиологии, диагностики, лечения и наблюдения за больными саркоидозом было связано с противотуберкулезными учреждениями. Трудно переоценить вклад фтизиатрической науки в изучение гранулематозных заболеваний. Морфологическое сходство, выявление значительной доли больных в ходе массовых обследований населения на туберкулез, аналогичные возможные локализации поражения (органы дыхания, периферические лимфатические узлы, кожа, глаза, кости) — все это способствовало поступлению больных саркоидозом в противотуберкулезные учреждения. Тем не менее в знаковой для истории учения о саркоидозе монографии проф. *А.Е.Рабухина* (написанной совместно с *М.Н.Доброхотовой* и *Н.С.Тонитровой*) саркоидоз не был отождествлен с туберкулезом. Существенный вклад в современное понимание этого гранулематоза внесла концепция акад. *А.Г.Хоменко* о роли микобактерий-ревертантов в патогенезе развития саркоидоза. Стройные схемы наблюдения и лечения саркоидоза были предложены в Московском НИИ туберкулеза (ныне — НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова). В Ленинграде (ныне — Санкт-Петербург) в начале 60-х гг. прошлого века был создан Городской саркоидозный центр первым заведующим кафедрой туберкулеза



Профессор М.М.Илькович, Москва, 2010 г.

проф. *А.Я.Цигельником*. Он призывал воздерживаться от назначения кортикостероидной терапии при бессимптомном течении заболевания на ранних его стадиях. Его работу продолжила проф. *З.И.Костина*, благодаря ее трудам Городской саркоидозный центр приобрел статус Северо-Западного центра и был создан 1-й Регистр больных саркоидозом легких. Опыт проведения дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза, особенно их внелегочных проявлений, позволил сотрудникам НИИ фтизиопульмонологии МЗ и СР РФ (директор — проф. *А.В.Васильев*, ныне — проф. *П.К.Яблонский*) разработать четкий алгоритм дифференциальной диагностики этих заболеваний, включая гистологическую верификацию диагноза с применением иммунологических и иммуногистохимических исследований.

Интерес пульмонологов как представителей более молодой специальности к саркоидозу был связан с созданием в 1967 г. Всесоюзного НИИ пульмонологии (ныне НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова). Сотрудники отделения дифференциальной диагностики (руководитель — проф. *М.М.Илькович*, затем — директор НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова), работая в тесном контакте с ведущими лабораториями ВНИИП и подразделениями 1-го ЛМИ, создали уникальный банк данных больных с различными формами интерстициальных заболеваний легких. Опыт Санкт-Петербургской школы пульмонологов был представлен в серии монографий, среди которых "Диссеминированные процессы в легких", "Саркоидоз" и др. На страницах этих книг, ставших руководством к действию для многих практических врачей, достаточно твердо высказывалась позиция о недопустимости пребывания больного саркоидозом, получающего системные глюкокортикостероиды или цитостатики, в противотуберкулезных учреждениях. Заметим, что эта точка зрения была высказана не пульмонологами, а фтизиопедиатрами. Сотрудники Московского НИИ фтизиопульмонологии *Л.В.Лебедева* и *В.Н.Олянишин* в 1982 г. предла-

гали вести учет больных саркоидозом детей в противотуберкулезных диспансерах только в период дифференциальной диагностики (по нулевой группе учета), а затем наблюдать у участкового педиатра, проводя повторные курсы лечения в условиях соматических детских стационаров. Очевидно, что риск пребывания больных (особенно детей!), получающих иммуносупрессивные средства, в противотуберкулезных учреждениях ничем не обоснован.

Появление РРО (изначально — научного общества пульмонологов) в 1990 г. стало знаковым событием. Понимание многих заболеваний и развитие учений о них требовали свободы мысли, дискуссии. Впервые пульмонологи, терапевты, фтизиатры, онкологи и иммунологи получили общую площадку для обсуждения проблем. С 1990 по 2003 гг. на ежегодных Национальных конгрессах по болезням органов дыхания велась дискуссия о понимании саркоидоза, месте наблюдения больных и тактике их лечения. Возникла полемика фтизиатров, с одной стороны, и пульмонологов с терапевтами — с другой. Очень активную позицию занимали пульмонологи, отстаивавшие право больных с доказанным саркоидозом не посещать противотуберкулезные учреждения после исключения туберкулеза на первичном этапе диагностики.

Итогом дискуссии стало исключение больных саркоидозом из сферы наблюдения фтизиатров. Отметим, что это не был императивный приказ по пульмонологической или терапевтической службе, это был приказ, определявший порядок оказания помощи больным туберкулезом в России. Приказ Минздрава РФ № 109 от 21.03.03 не содержал VIII группы диспансерного учета (саркоидоз), ее ликвидация подтверждалась приказом Минздрава РФ № 312 от 14.07.03 "О признании утратившими силу приказов Минздравмедпрома России и Минздрава России № 324 от 22.11.95 и № 33 от 02.02.98". Вывод саркоидоза из-под прямого наблюдения фтизиатров был согласован с переходом от МКБ-9 к МКБ-10. В МКБ-9 саркоидоз имел код 135 и относился к "дру-

гим инфекционным и паразитарным болезням" (коды 130–136) среди инфекционных и паразитарных болезней (коды 001–139). В МКБ-10 саркоидоз кодируется как D86 (D86,0–D86,9) и отнесен к III классу "Класс III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм" (коды D50–D89).

Первую статью по саркоидозу в журнале "Пульмонология" опубликовал коллектив московских авторов *Е.И.Шмелев, М.Ш.Мацкеплишвили, И.Э.Степанян, В.В.Романов* "Плазмаферез в лечении больных саркоидозом органов дыхания" (1991 г., № 3). Вторая работа по саркоидозу была опубликована уже в 1993 г. "Иммунологические и биохимические особенности патогенеза саркоидоза легких и идиопатического фиброзирующего альвеолита", ее авторами были ученые из Санкт-Петербурга: *Т.П.Сесь, И.В.Походзей, А.Г.Булычев и Е.А.Леонтьева*. Третья публикация (1-я экспериментальная) состоялась в 1-м номере журнала за 2000 г. "Репаративные реакции в легких при лечении экспериментального гранулематоза (саркоидоза)" (авторы: *Л.Е.Гедымин, В.В.Ерохин, Л.Н.Лепеха, М.Б.Голант, Д.М.Беляев, Л.З.Балакирева, Т.В.Колпикова*). В том же номере находим 4-ю работу того же Центрального НИИ туберкулеза РАМН "Особенности течения саркоидоза у больных с персистированием зернистых форм микобактерий" (*Л.В.Озерова, С.Г.Сафонова, Н.П.Рыбакова, Л.Г.Гедымин, В.В.Романов, И.П.Зайцева, О.Н.Шеметун*). То есть за первые 10 лет существования журнала были опубликованы 4 работы, посвященные непосредственно саркоидозу.

В материалах пульмонологических конгрессов саркоидоз был и остается широко обсуждаемой темой. Так в материалах I Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания мы находим 21 тезис в отдельном выделенном разделе "Саркоидоз". Из них 19 работ были представлены фтизиатрами, 1 — пульмонологом (*М.М.Илькович*) и 1 — профпатологами.

В 1995 г. тезисы по саркоидозу были размещены в разделах "Диффузные поражения легких" (10 тезисов из 20) и "Интерстициальные заболевания легких" (11 из 33). Работы были представлены фтизиатрами, пульмонологами и терапевтами.

В 2000 г., в материалах X Национального конгресса по болезням органов дыхания саркоидоз оставался в разделе "Интерстициальные заболевания легких" и был представлен 12 работами фтизиатров, пульмонологов и аллергологов-иммунологов из 29 опубликованных тезисов.

Материалы XV Национального конгресса по болезням органов дыхания имели отдельный раздел "Саркоидоз" (13 тезисов, из них 12 — от фтизиатров). Из 15 тезисов раздела "Интерстициальные заболевания легких" 4 затрагивали проблемы саркоидоза, их авторами были пульмонологи и торакальные хирурги.

Последний XIX Национальный конгресс, прошедший в Москве, также содержал отдельный блок из 15 тезисов, посвященных саркоидозу. Только 3 из них подготовили фтизиатры, а остальные — пульмонологи, терапевты, торакальные хирурги и онкологи.



Профессора Е.И.Шмелев и С.Е.Борисов на симпозиуме по саркоидозу во время XIII Национального конгресса, Санкт-Петербург, 2003 г.

На этом конгрессе прошла школа по саркоидозу, а симпозиум по этому гранулематозу возглавил известный терапевт акад. РАМН *А.Н. Мухин*.

Материалы конгрессов и публикации в журнале свидетельствуют о явном смещении интереса к саркоидозу от фтизиатрии к пульмонологии и терапии.

На конгрессах и в публикациях РРО наиболее часто тему саркоидоза представляли *Евгений Иванович Шмелев* (Москва), *Михаил Михайлович Илькович* (Санкт-Петербург), *Сергей Евгеньевич Борисов* (Москва), *Игорь Эмильевич Степанян* (Москва), *Владимир Викторович Романов* (Москва), а в последнее 10-летие также *Александр Андреевич Визель* (Казань) и *Елена Николаевна Попова* (Москва).

Саркоидоз – лишь частный случай, пример, когда коллективное мышление ученых, объединенных в РРО, позволило достичь консенсуса. Итогом многолетнего изучения и обсуждения проблемы стала монография РРО – 3-я в фундаментальной серии РРО, редактируемой акад. РАМН *А.Г. Чучалиным*, посвященная саркоидозу. Этот труд может стать отправ-

ной точкой для дальнейшего совершенствования изучения саркоидоза как полиорганной патологии научными коллективами, состоящими из ученых разных специальностей. Наиболее перспективны исследования саркоидоза на уровне генома человека, молекулярной генетики и фундаментальной иммунологии. В клинике наиболее актуален вопрос отдаленного прогноза у больных, получавших разные виды лечения, выявления достоверных маркеров спонтанной ремиссии. Последующие конгрессы станут ареной для обсуждения этих исследований. Пусть пока мы далеки от решения проблемы саркоидоза, но свет в конце туннеля уже забрезжил!

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета; тел.: (843) 276-16-61; e-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета; тел.: (843) 276-16-61; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Поступила 23.07.10
© Визель А.А., Визель И.Ю., 2010
УДК 616.24-002.28

Б.Т.Величковский

Синтез общественных и биологических наук – необходимое условие успешного "сбережения народа"

Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

B.T.Velichkovsky

The synthesis of social and biological sciences is a necessary factor for successful "keeping the nation"

Key words: social and economic reforms, public health, life expectancy, mortality, social and biological sciences, demographic studies, consumption, salary.

Ключевые слова: социально-экономические преобразования, здоровье населения, продолжительность жизни, смертность, общественные и биологические науки, демографические исследования, потребительская корзина, оплата труда.

Экономическая и социальная перестройка стран, входивших в состав Советского Союза, представляет собой самый большой в новейшей мировой истории эксперимент со здоровьем общества. Однако исследование причин и механизмов влияния социально-экономических преобразований на здоровье населения не получило адекватного развития. Длительное время связь этих явлений вообще отрицалась. У ряда отечественных и зарубежных политиков, экономистов, демографов и медиков сама постановка вопроса о взаимозависимости происходящих событий вызвала глубокое неприятие. Одни из них полагают, что все дело в неумелом воплощении в жизнь продуктивной идеи. Другие – что демографические изменения обусловлены переходом России на современный тип воспроизводства населения, характерный для экономически развитых странах, в которых, как и в России, наблюдается низкая рождаемость и низкий естественный прирост населения. Но при этом забывается, что на Западе благодаря низкой смертности достигнута высокая продолжительность жизни населения. В России же, напротив, отмечается чрезмерно высокая смертность населения, особенно мужчин трудоспособного возраста, и низкая продолжительность жизни. Немалое число оппонентов утверждают, что высокая смертность мужчин обусловлена чрезмерным употреблением алкоголя. Действительно, в ходе реформ у населения трудоспособного возраста преобладающей стала смертность от внешних причин, травм, отравлений и насильственных действий при доминирующей роли алкоголя среди ее непосредственных причин. Однако наши исследования показали, что и общий коэффициент смертности и коэффициент смертности от внешних причин тем больше, чем ниже доходы населения [1]. Следовательно, нельзя успешно бороться с алкоголизмом отдельно от остальных социально-экономических причин: неоправданно низкой оплаты труда, роста

социального неравенства и сворачивания систем жизнеобеспечения, особенно на селе. Анализ влияния величины доходов и покупательной способности на уровень смертности населения не позволяет рассматривать рост потребления алкоголя как независимый, тем более определяющий фактор высокой и преждевременной смертности мужчин трудоспособного возраста. У повышенной смертности населения и массового алкоголизма одни и те же социальные первопричины – "шоковая" стратегия реформ (1992 г.), ускоренная приватизация государственной собственности (1992–1994 гг.) и дефолт (1998 г.). Именно из-за этих особенностей стратегии политических и экономических преобразований в России социальная цена их оказалась непомерно высокой.

Понимание причин и механизмов демографических изменений осложняют не только предвзятые позиции исследователей, но и объективные трудности изучения такого рода проблем, требующие доступа к возможно более обширному кругу данных и использования наиболее современных методов их анализа. По-видимому, этим требованиям в полной мере отвечает работа, опубликованная в известном британском журнале *Lancet* [2]. Исследование выполнено не медиками и не демографами, а экономистами. Осуществлено ретроспективное сравнение смертности мужчин трудоспособного возраста в странах бывшего СССР и Варшавского договора. Авторы провели сравнительный мультивариантный регрессионный анализ стандартизованных по возрасту показателей смертности мужчин 15–59 лет с 1989 по 2002 гг. Для оценки темпов приватизации использовался индекс Европейского банка реконструкции и развития, согласно которому высокая скорость движения к светлому капиталистическому будущему характеризовалась переходом в частные руки в течение 2 лет не менее 25 % государственных

предприятий (с использованием ваучеров либо пакетов других финансовых документов). Оказалось, что с 1991 по 1994 гг. не только в России, но и в Казахстане, Латвии, Литве и Эстонии – странах, где приватизация была проведена максимально быстрыми темпами, – смертность мужчин выросла на 42 %, а безработица поднялась до 305 %. За этот же период в Албании, Хорватии, Чехии, Польше и Словении, где приватизация проводилась поэтапно, а система социальной защиты, благодаря активной международной финансовой поддержке, оказалась более действенной, уровень смертности не повысился, а снизился на 10 %. Число безработных возросло всего на 2 %.

Имея в виду бытующее в России мнение о решающей роли алкоголя в повышении смертности населения, авторы сравнили различие в динамике смертности мужчин Белоруссии и России (рисунок).

Если к 1994 г. Россия успела приватизировать более 50 % государственных предприятий, то Белоруссия – менее 10 %. По росту смертности во время реформ Россия в 4 раза обогнала Белоруссию, которая в итоге тоже пришла к рыночной экономике.

Английские исследователи полагают, что полученные ими результаты вполне актуальны и сегодня. В обществе, переживающем экономические и социальные перемены, нужно учитывать скорость этих изменений: чем более резко они будут проведены, тем сильнее население рискует своим здоровьем.

На характер демографических изменений в любой стране оказывают влияние не только социальные, но и медицинские факторы. Поэтому для адекватного понимания происходящих изменений необходим синтез общественных и биологических наук. Такой подход дает, в частности, возможность подойти к определению условий жизнеспособности нации. Не просто населения страны, состоящего из различных национальностей, а единой российской

нации, объединенной общей культурой, историей развития и условиями проживания в суверенном государстве. Особое значение нации для существования жизни на Земле и воспроизводства поколений состоит в том, что через этот "срединный" уровень организации человеческого общества осуществляется генетическая преемственность поколений, регулирование их биологических свойств, сохранность исторически соседствующих этносов и защита биосферы в условиях преобразующей деятельности людей.

Указанной проблеме посвящены исследования, проводившиеся в Российском государственном медицинском университете им. Н.И.Пирогова на протяжении 5 лет (2004–2008 гг.) [1]. Для анализа использовались данные "Демографических ежегодников России" за 2004–2007 гг. и "Основные показатели социально-экономического положения субъектов Российской Федерации в 2008 году", опубликованные Росстатом в Российской газете от 13 марта 2009 г., № 43 (4867).

Наибольшую сложность представлял выбор показателя, адекватно характеризующего социальную жизнь российского общества. Определяемый Росстатом средний размер доходов и средний размер оплаты труда для этого не годятся. В условиях чрезмерной социальной поляризации нашего общества они представляли собой "среднюю температуру по больнице". Был выбран экономический показатель, с одной стороны, характерный для рыночных отношений, с другой – достаточно адекватно отражающий социальное положение людей. Таким показателем, по нашему разумению, является покупательная способность населения. Для нивелирования различий региональных потребительских цен, покупательная способность определялась не в рублях, а в относительных величинах, указывающих во сколько раз средняя оплата труда в данном субъекте Российской Федерации превышает стоимость местной потребительской корзины.

Результаты 5-летнего анализа показали, что основная закономерность – зависимость демографических показателей от величины покупательной способности населения (определяемого по соотношению среднего размера оплаты труда в субъекте Российской Федерации к стоимости местной потребительской корзины) сохранилась на протяжении всего исследуемого периода.

По мысли законодателей, потребительская корзина гарантирует рядовому россиянину "сохранение здоровья и обеспечение его жизнедеятельности". Основным выводом проведенных исследований заключается в том, что принятая в России потребительская корзина (прожиточный минимум) не обеспечивает выживание ни населения в целом, ни людей трудоспособного возраста, ни новорожденных.

Исследования показали, что в 2004–2005 гг. для выживания населения минимальный прожиточный уровень должен был не менее чем в 2,5 раза превышать стоимость потребительской корзины в своем административно-территориальном образовании.

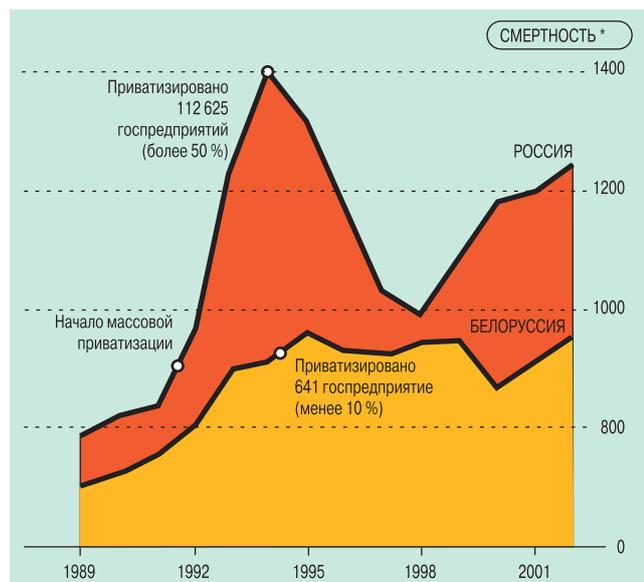


Рисунок. Темпы приватизации и уровень смертности мужчин в России и Белоруссии [2]

Примечание: * – количество умерших мужчин трудоспособного возраста на 100 000 человек; источник – UNICEF *transmonee database*.

В 2006 и последующих годах, когда инфляция возобновила рост, для стабилизации демографических показателей потребовалось более значительное повышение покупательной способности: в 2006 г. в 3,0, в 2007 и 2008 гг. — в 3,5 раза. Следовательно, стоимость потребительской корзины необходимо индексировать таким образом, чтобы реальная покупательная способность беднейших слоев населения не снижалась.

В отличие от предшествующих лет, в 2008 г. количество административно-территориальных образований с наименьшей покупательной способностью (представляющих зону наибольшего риска повышения смертности населения), не уменьшилось, а увеличилось: в 2007 г. их было 5, а стало 7. Соответственно, коэффициент общей смертности населения России также увеличился: с 14,6 в 2007 г. до 14,7 в 2008 г.

Из проведенных исследований вытекает, что стоимость потребительской корзины не единственный и даже не главный критерий, определяющий величину прожиточного минимума. Человек — не кролик, прожиточный минимум для него не ограничивается величиной энерготрат (продуктов питания) и стоимостью соломенной подстилки (обязательных платежей монополиям, владеющим жизнеобеспечивающими ресурсами).

Чрезмерно низкая оплата труда повышает смертность населения не от голода и дистрофии, губивших людей в годы Великой Отечественной войны. Мы полагаем, что она порождает развитие особого вида стресса — "социального стресса", имеющего свою специфическую причину развития, которая заключается в утрате населением эффективной трудовой мотивации, основанной на возможности честным трудом обеспечить достойное существование себе и своей семье. Социальный стресс реализуется путем включения, как минимум, 3 патофизиологических механизмов: фаза истощения общего адаптационного синдрома (Г.Селье) [3], срыва динамического стереотипа высшей нервной деятельности (И.П.Павлов) [4] и "феномена запрограммированной смерти организма — феноптоза" (В.П.Скулачев) [5].

В свою очередь, снижение уровня смертности населения при повышении прожиточного минимума обусловлено не столько успешной борьбой с теми или иными конкретными заболеваниями, сколько с уменьшением интенсивности "социального стресса", истощающего адаптационные резервы в *lokus minoris rezistencia* — в точке наименьшего сопротивления организма данного индивида. Для части людей сохранение адаптационных резервов в критической системе организма оказывается достаточным, чтобы остаться в живых.

Результаты исследований дают возможность перейти к оценке качества жизни населения на основе биологических параметров. Для этого могут быть установлены 3 научно обоснованных критерия: критерий выживания населения (уровень бедности), критерий формирования эффективной трудовой мотивации (уровень высокой производительности тру-

да) и критерий становления устойчивого динамического стереотипа высшей нервной деятельности (уровень формирования среднего класса).

В данной работе ограничимся рассмотрением 1-го из них, как основного, базового условия "сбережения народа".

Критерий выживания населения (уровень бедности) определяет такую величину среднемесячной начисленной заработной платы 1 работника, при которой уровень смертности не повышается. Только указанному признаку — выживанию населения — может соответствовать уровень бедности.

Величина критерия выживания, как и прожиточного минимума, меняется в зависимости от уровня инфляции и размера обязательных платежей. Именно поэтому в соответствии с Федеральным законом № 134 "О прожиточном минимуме в Российской Федерации" от 24.10.97 величина прожиточного минимума в субъектах Российской Федерации ежеквартально утверждается правительством. Указанный порядок следует сохранить, заменив понятие "прожиточный минимум" критерием "уровень бедности". Это не только в большей мере отвечает существу дела. Но главное, величина критерия выживания определяется 2 объективными показателями: 1-й — размер среднемесячной начисленной заработной платы 1 работника, при которой в данном субъекте Российской Федерации в прошедшем квартале не повышался ни коэффициент общей смертности, ни коэффициент смертности населения трудоспособного возраста; 2-й — размер индексации в соответствии с ростом инфляции и обязательных платежей в своем регионе. Вместе они дают необходимый в следующем квартале минимальный размер оплаты труда (МРОТ) в данном субъекте Российской Федерации, обеспечивающий выживание населения. Правительству ежеквартально следует утверждать не размер прожиточного минимума, а величину минимальной среднемесячной начисленной заработной платы 1 работника для каждого из субъектов Российской Федерации. Таким образом, в каждом квартале МРОТ будет соответствовать величине, обеспечивающей сохранение достигнутого уровня смертности и ожидаемой продолжительности жизни (при отсутствии чрезвычайных ситуаций). Однако следует помнить, что люди при этом остаются малообеспеченными, продолжают чувствовать себя обделенными, не уверенными в завтрашнем дне, для них сохраняется опасность снова очутиться в капкане бедности при любом изменении экономического положения семьи, будь то всплеск инфляции или рождение ребенка. Необходимость ежеквартально повышать МРОТ, лучше всех заклинаний о социальной ответственности бизнеса, мобилизует его на модернизацию производства и освоение наукоемких технологий. Одновременно для бизнеса должны быть предоставлены значимые налоговые льготы, при условии расхода не меньше половины прибыли на модернизацию производства.

Порядок ежеквартального повышения МРОТ следует сохранять до тех пор, пока он не достигнет

величины, отвечающей критерию становления эффективной трудовой мотивации.

Для сбережения народа сокращение численности трудоспособного населения с зарплатой меньше прожиточного минимума имеет первостепенное значение. Указанный вывод подтверждается данными кризисного 2009 г. На исходе своего президентского срока *В.В. Путин* инициировал закон о повышении с 1 января 2009 г. МРОТ до прожиточного минимума, на тот период составлявшего 4 330 р. в месяц. В итоге получилось практически 2-кратное повышение МРОТ. Оно было осуществлено чрезвычайно своевременно. Вместе с увеличением размера пособия по безработице эти 2 меры позволили избежать подъема уровня смертности населения, имевшего место в 1-й период социально-экономических преобразований. По сообщению Росстата, за январь – июнь 2009 г. смертность населения уменьшилась: умерли 1 029 млн человек, а год назад за тот же период – 1 069 млн. Снижение на 40 тыс. человек. За полгода родились 849 300 детей (годом ранее – 811 500). Повышение на 37 800 детей. Соответственно уменьшилась интенсивность снижения численности населения страны; население сократилось на 50 600 (год назад – на 13 700). Сохранилось 83 100 человек. Позитивные демографические сдвиги произошли на фоне ухудшения всех экономических показателей и роста числа безработных. Они стали возможными только благодаря сокращению числа "работающих бедных". На протяжении всех 5 анализируемых лет именно численность людей трудоспособного возраста с зарплатой меньше прожиточного минимума, представляет собой группу наибольшего риска, определяющего уровень смертности населения России.

На благоприятные демографические изменения в 1-м полугодии кризисного 2009 г. свое влияние оказал также "материнский капитал", составляющий 250 000 р., выделяемых государством женщине при рождении 2-го и последующего ребенка. Важно понять, в чем его главная привлекательность, потому что сам по себе он не так уж велик. Дело, по-видимому, в том, что "материнский капитал" делает рождение ребенка желанным. Прежде во многих семьях с относительно низким уровнем дохода такая бере-

менность вполне могла быть воспринята как случайная и привела бы к аборт.

Положительные демографические сдвиги будут, несомненно, продолжены и во 2-м полугодии 2009 г. Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что в августе месяце этого года впервые за 15 лет рождаемость в стране превысила смертность населения.

Для России необходима коррекция социальных условий жизни. Начинать следует с достижения критерия выживания. Не преодолев этот рубеж, мы не сможем перейти в разряд экономически развитых государств. Нищенский МРОТ соотечественников и мигрантов позволит увеличить ВВП в текущем году, но отдалит переход к освоению наукоемких технологий, к осуществлению модернизации производства.

Изучение проблемы жизнеспособности нации потребовало привлечения данных экономики, демографии, социологии, физиологии, генетики, психологии, медицины. По-видимому, это указывает на потребность создания новой интегральной науки – социальной биологии человека.

Литература

1. *Величковский Б.Т.* Жизнеспособность нации. Роль социального стресса и генетических процессов в популяции в развитии демографического кризиса и изменении состояния здоровья населения. М.: Тигле; 2009.
2. *Павлов И.П.* Динамическая стереотипия высших отделов мозга. Полн. СОБР. соч. М.; Л.: Изд-во АН СССР; 1951. т. 3, кн. 2: 240–244.
3. *Селье Г.* Очерки об адапционном синдроме. М.: Медгиз; 1960.
4. *Скулачев В.П.* Феноптоз: запрограммированная смерть организма. Биохимия 1999; 64 (12): 1679–1688.
5. *Stuckler D., King L., McKee M.* Mass privatization and the postcommunist mortality crisis: a cross-national analysis. Lancet 2009; 373 (9661): 399–407.

Информация об авторе

Величковский Борис Тихонович – акад. РАМН, д. м. н., проф., главный научный сотрудник отдела молекулярной биологии РГМУ; тел.: (495) 434-82-19; e-mail: borisvel@proc.ru

Поступила 16.08.10
© Величковский В.Т., 2010
УДК 614:312.2(470)

И.С.Гущин

Устранение неизбежности аллергического ответа

ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России": 115478, Москва, Каширское ш., 24, к. 2

I.S.Gushchin

Prevention of allergic imminence

Key words: allergen-specific immune therapy, allergic disease, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), immunoglobulin E, cytokines, Th2 cells, receptors.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, аллергические заболевания, тимический стромальный лимфопоэтин TSLP, иммуноглобулин E, цитокины, Th2-клетки, рецепторы.

Рост частоты аллергических заболеваний за последние 30–40 лет превысил все ожидаемые показатели. Действительно, в настоящее время 25–40 % населения разных стран страдают IgE-опосредованными аллергическими заболеваниями (IgE – иммуноглобулин E), такими как бронхиальная астма (БА), аллергический риноконъюнктивит, атопический дерматит, и их распространенность продолжает повышаться, особенно среди детей [1, 2]. Появившиеся сообщения о том, что за последние годы этот рост приостановился [3, 4], к сожалению, не подтвердились. Недавно выполненный систематизированный обзор всемирных эпидемиологических данных продемонстрировал на примере БА, что в настоящее время признаки снижения частоты и распространенности аллергических заболеваний отсутствуют [5]. Создается впечатление, что скоро аллергия станет обязательным спутником большинства людей. Таким образом, исследования, направленные на выяснение сущности аллергии, становятся все более актуальными.

Общая схема аллергической реакции I типа (IgE-опосредованной), приведенная в 1964 г. в наиболее популярной классификации реакций гиперчувствительности [6], остается вполне приемлемой и сегодня. Однако имеющиеся фактические данные, особенно собранные в последние 10 лет, позволяют расширить эти представления. Принципиальное же понимание сущности аллергической реактивности за этот период почти не изменилось. До сих пор аллергию часто рассматривают как результат "ненормального" ответа организма на экзогенные, и как считают, "безобидные" молекулы [7]. Такая оценка сохранялась на всех этапах приобретения новых сведений, относящихся к механизму аллергии. В 70-е годы XX в. аллергия нередко приравнивалась к состоянию, характеризующемуся повышением в крови антител, преимущественно изотипа IgE. Затем стали считать, что у некоторых лиц иммунная система имеет предрасположенность к формированию Th2-ответа (Th2 – Т-хелперные клетки II типа). В настоящее время аллергия рассматривается как нарушение регуляторных звеньев ответной иммунологической реакции, облегченное особенной гене-

тической конституцией или вызванное некоторыми воздействиями среды. Особое место в этих представлениях отводится средовым эпигенетическим механизмам пре- и постнатального формирования предрасположенности к аллергии у потомства [8–10].

Трансбарьерное проведение аллергена – механизм принуждения к аллергическому ответу

На протяжении последних 20 лет появилось множество сведений, подтверждающих, что аллергия является, скорее, обязательным (вынужденным), чем случайным ответом организма на проникновение в него аллергенов / антигенов преимущественно через барьерные ткани в определенном дозовом и временном режиме [11–13]. В этом случае она рассматривается как следствие поражения гисто-гематических барьеров (опосредованного как генетическими, так и средовыми факторами), которое состоит в организации аллерген-специфического воспаления и проявляется реакцией гиперчувствительности. Биологическая основа этого процесса, как и любой реакции воспаления, заключается в отграничении зоны действия повреждающего агента (в данном случае – аллергена) и в удалении его из организма.

Это представление подкрепляется постоянно пополняемым обширным экспериментальным и клиническим материалом, позволяющим определенно считать, что, во-первых, повышение проницаемости барьерных тканей для аллергена облегчает формирование аллергии, а, во-вторых, у больных аллергией выявляются признаки этой повышенной проницаемости. Это справедливо по отношению к разным естественным барьерным тканям, но наиболее показательным в данном случае является эпидермальный барьер. На этом примере установлены конкретные клинически значимые формы повышения барьерной проницаемости, обусловленные действием как средовых, так и генетических факторов. Наиболее убедительной иллюстрацией последних являются данные о том, что у больных с аллергией (в частности, с атопическим дерматитом) генетически обусловленная повышенная проницаемость кожи связана с множественными локусами на хромосоме,

в которой располагается эпидермальный дифференцировочный локус (~ 30 генов, кодирующих белки построения и регуляции функции эпидермального барьера). При этом сильным предрасполагающим генетическим фактором является утрата функции гена филагрина — ключевого белка, участвующего в конечной дифференцировке эпидермиса и образовании кожного барьера. Причем обнаруженные у человека варианты мутаций этого гена различаются по клиническому фенотипу.

Сведения о том, что прохождение аллергенов в определенном дозово-временном режиме через естественные барьеры является важнейшим фактором индукции аллергической формы реагирования, позволяют сделать предположение о существовании функционального звена, опосредующего направление ответной реакции в сторону предпочтительного образования аллергических антител (антител изотипа IgE) и подготовку клеточных участников аллергической реакции. В последнее время получены данные о том, что наиболее вероятным кандидатом (возможно, далеко не единственным) может быть молекула тимического стромального лимфопоэтина (TSLP — *thymic stromal lymphopoietin*). Природа и свойства TSLP подробно описаны в нескольких исчерпывающих литературных обзорах [14–17]. Здесь же стоит обсудить лишь основные данные, относящиеся к обсуждаемому вопросу.

TSLP является отдаленным родственником интерлейкина-7 (IL-7), принадлежащего к большому цитокиновому семейству интерлейкина-2 (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15, IL-21 и TSLP). Впервые TSLP идентифицирован в надосадочной жидкости клеток стромы тимуса мышей как фактор, обеспечивающий пролиферацию В-клеток. Активность TSLP мыши перекрывает таковую IL-7, который является гемопоэтическим фактором роста, секретлируемым клетками стромы костного мозга и тимуса, и стимулирует дифференцировку плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток в лимфоидные клетки-предшественники и пролиферацию лимфоидных клеток (В-, Т- и NK-клеток). TSLP и другие цитокины этой группы представляют собою мономерный относительно небольшой белок (140 аминокислотных остатков) в виде пучка 4 спирализованных доменов с 3 участками N-гликозилирования и 7 остатками цистеина. TSLP человека, хотя и имеет относительно невысокую гомологию с TSLP мыши по аминокислотной последовательности (порядка 43 % аминокислотных остатков), но обладает принципиально сходной спирализованной структурой с 2 участками N-гликозилирования и 6 остатками цистеина. Следует отметить, что TSLP как человека, так и мышей преимущественно экспрессируется эпителиальными клетками, в особенности в легких, коже, кишечнике, и его функциональные свойства оказываются сходными.

TSLP осуществляет свое действие на клетки через рецептор (TSLPR), который является атипичным: вместо γ -цепи, общей для всех других рецепторов интерлейкинов этой группы, он имеет специфичную

для TSLPR субъединицу, родственную γ -цепи (идентичность по 24 % аминокислотных остатков). Другая субъединица идентична α -цепи рецептора для IL-7 (IL-7R α). TSLP связывается с TSLPR с низкой аффинностью, но взаимодействие с IL-7R α значительно повышает аффинность связывания. Транскрипт TSLPR определяется в дендритных клетках, периферических CD4⁺ Т-клетках, тучных клетках и миелоидных клетках человека и мыши. Эти данные позволяют предположить, что у TSLP имеется довольно широкий функциональный диапазон. Вместе с тем у человека миелоидные дендритные клетки экспрессируют TSLPR в наибольшей степени по сравнению с другими клетками — как по уровню транскрипта, так и самого белка. Это обстоятельство позволяет допустить, что они являются первичными отвечающими клетками на этот цитокин эпителиального происхождения.

Тот факт, что TSLP человека может очень сильно активировать CD11c⁺ незрелые дендритные клетки (в культуральных условиях), свидетельствует о ранее неизвестной биологической функции TSLP, прямо указывающей на связь цитокина эпителиального происхождения с опосредуемым дендритными клетками развитием аллергического ответа.

Дендритные клетки, как известно, являются антигенпредставляющими: воспринимают проникший в организм антиген и затем представляют его переработанные фрагменты Т-клеткам. Человеческие дендритные клетки, экспрессирующие TSLPR в высокой степени, отвечают на действие TSLP быстрым повышением количества на клеточной поверхности таких молекул, как MHC II класса, CD40, CD80, CD86 и маркера активации дендритных клеток — DC-*lamp* (*dendritic cell-lysosomal associated membrane protein*). В отличие от других стимуляторов дендритных клеток (лигандов *toll*-подобных рецепторов и CD40L), TSLP не вызывает продукции цитокинов, характерных для поляризации в сторону Th1-ответа (IL-12, провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- α (TNF- α), IL-1 β и IL-6), не индуцирует в миелоидных дендритных клетках экспрессию mPHK, кодирующего семейства интерлейкина-12 (IL-12, IL-23, IL-27) или интерферонов (INF) I типа, которые, как известно, вызывают дифференцировку Th1-клеток.

В миелоидных дендритных клетках TSLP вызывает образование ряда цитокинов, включающих в себя положительный хемотаксис Th2-клеток (*T-helper type attracting chemokine* — TARC), I-309/CCL1 (также обладающих хемотаксическим действием по отношению к Th2-клеткам), эотаксина-2, IL-8, которые важны для вовлечения в ответ Th2-клеток и других участников аллергического ответа (эозинофилов, нейтрофилов). Эти данные позволили предположить, что наиболее заметная функция TSLP заключается в его способности наделять дендритные клетки свойством индуцировать Th2-тип ответа и одновременно снижать продукцию цитокинов, осуществляющих поляризацию в сторону Th1-ответа.

Накопилось немало данных, полученных как в эксперименте на животных, так и в наблюдениях

людей в условиях *in vivo*, которые свидетельствуют о высокой экспрессии TSLP в эпителиальных клетках слизистых оболочек и кератиноцитах при аллергическом воспалении. Это лишний раз подтверждает высокую вероятность участия TSLP в передаче информации от эпителиального покрова дендритным клеткам, находящимся в тесном контакте с ним. Последствием такой информации является организация микроокружения, допускающего (разрешающего) переключение иммунного ответа на Th2-тип.

Как полагают, этот разрешающий сигнал состоит в том, что активированные цитокином TSLP дендритные клетки индуцируют воспалительные Th2-клетки и поддерживают пул Th2-клеток памяти. На миелоидных дендритных клетках человека, активированных TSLP, быстро возрастает представленность TSLPR в значительно большей степени, чем на преактивированных CD4⁺ Т-лимфоцитах.

Зрелые дендритные клетки, индуцированные TSLP, опосредуют дифференцировку наивных CD4⁺ Т-клеток в особый тип Th2-клеток. Особенность их состоит в том, что они образуют наряду с типичными для Th2-клеток цитокинами (IL-4, IL-13, IL-5) относительно большое количество провоспалительного цитокина – TNF- α , но очень мало IL-10. Помимо этого, активированные дендритные клетки могут запускать дифференцировку CD8⁺ Т-клеток в так называемые "проаллергические цитотоксические Т-клетки", которые продуцируют IL-13.

В экспериментах на мышах получены сходные данные о способности TSLP вызывать созревание и активацию дендритных клеток, которые, в свою очередь, индуцируют дифференцировку наивных CD4⁺ Т-клеток в Th2-клетки. Таким образом, описанное свойство TSLP является универсальным, проявляющимся у разных видов животных.

Помимо прочего, дендритные клетки, активированные TSLP, вызывают значительный прирост и Th2-клеток памяти, проходящих последующую Th2-поляризацию и экспрессирующих гены проаллергических белков – рецептора для IL-25 (IL-25R, иначе обозначаемого как IL-17RB), белка кристалло Шарко–Лейдена, синтазы простагландина D2.

Ключевым механизмом проаллергического влияния активированных TSLP дендритных клеток является взаимодействие 2 молекул – OX40L (CD252) на поверхности дендритной клетки и OX40 (CD134) на поверхности активированной CD4⁺ Т-клетки. Лиганд OX40L (гликопротеин с молекулярной массой 34 кДа) экспрессируется дендритными клетками, активированными TSLP, и вступает в связь со своим рецептором – OX40, представленным на мембране активированных CD4⁺ Т-клеток. В отличие от других костимулирующих молекул (CD28), участвующих в премировании Т-клеток, OX40 конститутивно не экспрессирован на наивных Т-клетках и индуцируется через 24–48 ч после связывания антигена с Т-клеточным рецептором (TCR). Это очень важное обстоятельство, т. к. оно показывает, что последующее отклонение в сторону Th2-ответа, провоцируемое взаимодействием OX40L и OX40, возмож-

но лишь после антигенной подготовки Т-клеток, т. е. это склонение сохраняет высокую антигенную специфичность.

Основная функция TSLP, склоняющая вызванную аллергеном реакцию в сторону Th2-ответа, проиллюстрирована на рис. 1 [18].

Блокада взаимодействия OX40L с OX40, осуществляемая нейтрализующими антителами к OX40L, тормозит продукцию Th2-цитокинов и TNF- α , но усиливает образование IL-10 дифференцированными CD4⁺ Т-клетками, сокультивируемыми с активированными дендритными клетками. Дифференцировка воспалительных Th2-клеток, индуцированных OX40L, происходит в отсутствие IL-12 (IL-12 блокирует этот процесс).

Наконец, *in vivo* показано, что моноклональные антитела против OX40L угнетают продукцию Th2-цитокинов и аллергенспецифического IgE. Кроме того, эпидермальная индукция образования TSLP усиливает системный иммунный ответ на сенсибилизирующий аллерген, о чем свидетельствует прирост концентрации в крови животных (мышей) аллерген-специфического IgE [19].

Таким образом, оказывается вполне вероятным, что трансэпителиальное прохождение аллергена является стимулом к продукции эпителиальными клетками TSLP. Будучи активированными TSLP, дендритные клетки за счет экспрессии OX40L создают условия, разрешающие Th2-ответ, но не допускающие продукцию Th1-поляризующих цитокинов. Тем самым осуществляется направление ответа на синтез антител изотипа IgE и параллельно подготавливается более активное вовлечение в процесс Th2-клеток при

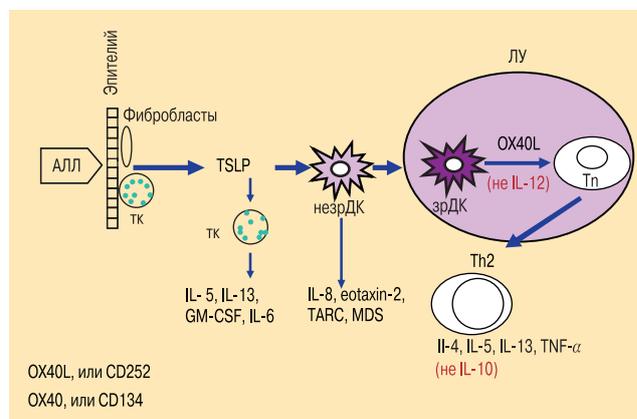


Рис. 1. Трансбарьерное склонение в сторону Th2-ответа [16]

Примечание: Трансэпителиальное действие аллергена (на эпителиальные клетки слизистых тканей, кератиноциты, а также фибробласты, тучные клетки кожи) вызывает образование TSLP, который активирует незрелые (незр) дендритные клетки (ДК), что сопровождается образованием IL-8 и эотаксина-2, а также хемокинов, привлекающих Th2-клетки (TARC, хемокина макрофагального происхождения – MDC), осуществляет костимуляцию тучных клеток, продуцирующих IL-5, IL-13, а также GM-CSF и IL-6. ДК, активированные TSLP, созревают и мигрируют в регионарные лимфоузлы (ЛУ), чтобы обеспечить аллергический иммунный ответ. При этом ДК (активированные) экспрессируют OX40L, который запускает дифференцировку аллерген-специфических наивных CD4⁺ Т-клеток (Тн) в воспалительные Th2-клетки, продуцирующие IL-4, IL-5, IL-13 и TNF- α , но не IL-10. Воспалительные Th2-клетки мигрируют затем в места развития аллергического воспалительного ответа, привлекаемые цитокинами TARC и MDC. Цитокины, производимые воспалительными Th2-клетками (IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α), приступают к формированию аллергического ответа за счет запуска образования IgE-антител, продукции слизи, эозинофилии.

повторных проникновениях аллергена через тканевые барьеры.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что вне периода аллергенных провокаций в легочной ткани сенсibilизированного организма сохраняются клетки, соответствующие Th2-клеткам памяти. Эти клетки превращаются в активированные эффекторы при экспозиции аллергена. Поддержание и активация Th2-клеток памяти также осуществляется при участии дендритных клеток, активированных TSLP. Последние вызывают повышенную экспрессию активированными Th2-клетками памяти рецептора IL-17RB (IL-25R), с которым взаимодействует IL-17E (до недавнего времени обозначавшийся как IL-25). Одним из свойств IL-17E (IL-25) является стимуляция продукции Th2-цитокинов. Источником образования IL-17E в зоне аллергической реакции могут выступать различные клетки, участвующие в аллергическом ответе (эпителиальные клетки, а также тучные клетки, базофилы, эозинофилы). В этом можно усмотреть высокую степень надежности включения в процесс Th2-клеток в зоне аллергической реакции, когда на них представлен IL-17RB.

Таким образом, можно говорить об определенной регуляторной положительной обратной связи между эффекторным звеном аллергического процесса и собственно иммунологическим звеном, что, в конечном счете, ведет к закреплению и усилению аллергического воспаления.

Приведенный фактический материал позволяет сделать важное заключение: поступление аллергена через барьерные ткани, с одной стороны, создает разрешающий сигнал для запуска Th2-ответа (IgE-ответа), а с другой — переводит готовность к последующим встречам организма с аллергеном на новый облегченный уровень воспроизведения аллергического воспаления. Итак, существенным достижением последнего времени можно считать обнаружение конкретной молекулы, инициирующей эти функции, — TSLP. Вполне вероятно, что это важный, но далеко не единственный передатчик сигнала о необходимости включения аллергического ответа на проникновение аллергена в организм.

IgE-FcεRI — уникальный механизм рецепции аллергена и клеточной активации. По мере накопления новых сведений становится все более очевидной завершенная организация аллергического процесса, тонкая "приспособленность" каждого из его звеньев друг к другу.

Прежде всего, это относится к функции молекулы IgE, имеющей уникальное строение, обеспечивающее строго "нормированное" ее взаимодействие со своим высокоаффинным рецептором, представленным на основных клетках-мишенях аллергического процесса [20–22]. Как было хорошо известно, молекула IgE отличается от IgG тем у нее не 3, а 4 константных домена в тяжелых цепях и нет шарнирной области, что делает ее менее гибкой. Позднее было сделано важное открытие, установившее особенность пространственной структуры IgE. Оказалось,

что молекула IgE имеет жесткую (ригидную) асимметричную форму.

На основании спектроскопических исследований в растворе с измерением расстояния между хромофорами, включенными в концевые участки молекулы, показано методом резонансной передачи энергии, что расстояние между антиген-связывающими участками и C-концами 4-го константного домена (Cε4) иммуноглобулина составляет 6,9 нм. В плоской структуре оно должно было соответствовать 17,5 нм. Поэтому единственным объяснением обнаруженного факта явилось допущение того, что молекула IgE имеет изогнутое строение. Такая изогнутая структура характерна не только для IgE, находящегося в растворе, но и в фиксированной форме на высокоаффинном рецепторе (FcεRI).

Представление о такой компактной асимметричной структуре молекулы IgE находится в соответствии и с более ранними данными рентгеноструктурного анализа, и с более поздними сведениями, полученными методом нейтронного рассеивания.

Из данных об асимметричной изогнутой структуре IgE следует важный вывод о характере взаимодействия этой молекулы с FcεRI. Полагают, что изогнутая структура делает более доступными участки в молекуле IgE к взаимодействию с соответствующим участком FcεRI и облегчает связывание обеих молекул в соотношении 1 : 1, что согласуется с ранее известными экспериментальными данными. Кроме того, молекулярное соотношение изолированного Fcε-фрагмента IgE при соединении в растворе с изолированным участком связывания рецептора соответствует 1 : 1. Это соответствует представлению о том, что сам по себе Fcε-фрагмент находится в изогнутом состоянии. Действительно, последнее было подтверждено результатами изучения рассеивания рентгеновских лучей и нейтронного пучка. Вероятнее всего, изгиб находится между константными доменами Cε2 и Cε3, т. е. вблизи от той области, которая отвечает за связывание с рецептором.

Удалось представить довольно четкую картину в 3-мерной структуре IgE протяженного участка, охватывающего оба Cε3-домена. Положение связывающих участков в ней таково, что в изогнутом Fcε-фрагменте они с одной стороны молекулы (выгнутой, выпуклой) открыты для взаимодействия, а с другой (вогнутой) — скрыты. Это лишний раз доказывает, что асимметричная изогнутая структура IgE (и его Fcε-фрагмента) надежно обеспечивает молекулярное соотношение 1 : 1 IgE к FcεRI.

Высокая аффинность IgE к FcεRI (в отличие от аффинности IgG к своим рецепторам) может также объясняться изогнутой ригидной структурой IgE. В противоположность гибкой структуре IgG, жесткая выгнутая форма IgE обеспечивает, во-первых, высокую доступность участка связывания (область Cε3-домена) для взаимодействия с FcεRI, а, во-вторых, облегчает затем вовлечение в процесс взаимодействия и Cε2-домена.

Полагают, что Cε2-домен выполняет в связывании IgE с FcεRI определенную вспомогательную

функцию, обеспечивающую сдерживание диссоциации комплекса IgE-Fc ϵ RI. Это достигается тем, что после начального этапа связывания пары C ϵ 3-доменов рецептором происходят конформационные изменения, вовлекающие пару C ϵ 2-доменов, закрепляющихся на 2-й точке связывания с рецептором. Так создается конечное повышение аффинности и замедление диссоциации всего комплекса.

Такому представлению соответствуют данные работы, в которых показано, что кинетика связывания IgE с Fc ϵ RI имеет 2-фазный характер. Это согласуется с предположением о конформационном сдвиге, наступающем после начального этапа связывания C ϵ 3 со 2-м доменом (D2) α -цепи высокоаффинного рецептора Fc ϵ RI. В свободном состоянии IgE пара C ϵ 3-доменов находится в конфигурации, при которой одна поверхность доменов открыта для взаимодействия (на выгнутой стороне), а другая – прикрыта Fab-фрагментами ("открыто-закрытая" конфигурация). На начальной стадии фиксации устанавливается связь обоих доменов C ϵ 3 с D2-доменом α -цепи рецептора. Это связывание, сопровождаемое реаранжировкой C ϵ 3, вызывает конформационный сдвиг доменов C ϵ 2 в сторону рецептора. Показано участие аминокислотных остатков домена C ϵ 2 в связывании с рецептором. Создается впечатление, что этот сдвиг повышает аффинность связывания и лишь полноценный Fc-фрагмент IgE способствует конечной медленной скорости диссоциации комплекса IgE-Fc ϵ RI (процесс фиксации IgE на Fc ϵ RI показан на рис. 2).

Молекула IgE по-прежнему остается ключевой в организации аллергического ответа, но ее функции в настоящее время представляются более разнообразными, чем прежде. Перечень типов клеток, на которых может фиксироваться IgE, существенно расширился, а следовательно, и перечень клеток, активируемых IgE-зависимым механизмом. Причем следует иметь в виду, что разные типы клеток несут разные типы рецепторов для IgE. Прежде были известны 2 типа IgE-связывающих рецепторов, которые

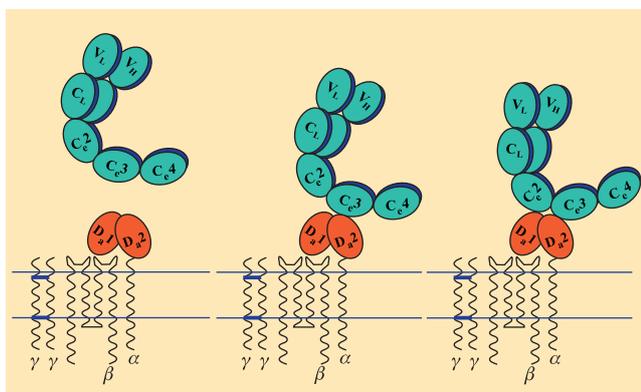


Рис.2. Взаимодействие IgE с Fc ϵ RI

Примечание: Молекула IgE, имеющая ригидную асимметричную форму, приближается к встроенному в мембране рецептору – Fc ϵ RI; происходит связывание константных доменов C ϵ 3 иммуноглобулина с D2-доменом α -цепи Fc ϵ RI; это сопровождается конформационным сдвигом Fc-фрагмента, что делает возможным взаимодействие доменов C ϵ 2 иммуноглобулина с D1-доменом α -цепи рецептора. Последнее обеспечивает повышенное сродство и высокую прочность связывания IgE с Fc ϵ RI.

самым подробным образом охарактеризованы к настоящему времени: упомянутый выше высокоаффинный Fc ϵ RI и низкоаффинный Fc ϵ RII, или CD23. Fc ϵ RI, состоящий из 4 субъединиц ($\alpha\beta\gamma_2$), представлен на тучных клетках и базофилах, перекрестное связывание рецептора на которых ведет к секреции из них высокоактивных провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов, цитокинов), вызывающих внешние проявления немедленной аллергии. В форме 3 субъединиц ($\alpha\gamma_2$) Fc ϵ RI присутствует на моноцитах / макрофагах, клетках Лангерганса, нейтрофилах. Низкоаффинный рецептор (CD23) представлен на В-клетках, активированных Т-клетках, моноцитах, эозинофилах, тромбоцитах, фолликулярных дендритных клетках и некоторых тимических эпителиальных клетках. При связывании IgE с аллергеном CD23 облегчает представление антигена Т-клеткам, а его растворимые фрагменты участвуют в регуляции продукции IgE по механизму обратной связи.

Помимо этих хорошо изученных рецепторов в настоящее время признается существование 3-го типа рецепторов для IgE – галектина-3, который изначально рассматривался просто как IgE-связывающий белок. Как оказалось, в форме рецептора он присутствует на нейтрофилах и участвует в механизме активации этих клеток. Он также обнаружен на клетках трофобласта в плаценте. Здесь галектин-3 рассматривается как один из участников механизма транспорта материнского IgE в плаценту (но не в кровотоки плода, куда он не проникает, т. к. не преодолевает фрагмент плацентарного барьера, состоящий из эндотелия фетальных кровеносных сосудов). Клетки Кашенко–Хофбауэра, находящиеся в строме ворсинок плаценты и представляющие собою фетальные макрофаги, связывают IgE (материнского происхождения). Они имеют рецепторы, обозначаемые как DC-SIGN (*Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin*), или CD209. DC-SIGN является лектином С-типа, который функционирует как патоген-распознающий рецептор, индуцирующий разнообразные иммунологические реакции. DC-SIGN связывается с определенными углеводными структурами, в частности с гликоконъюгатами, содержащими маннозу. Это дало основание предположить, что материнский IgE может связываться с DC-SIGN на клетках Хофбауэра за счет содержащих маннозу углеводных остатков, присутствующих в молекуле IgE [23]. Не исключено, что при установлении функции этих ранее не известных рецепторов удастся расширить представления о формах участия IgE-опосредованных механизмов в аллергии.

Изменение дозово-временного режима действия аллергена – фактор переключения иммунного ответа

Обновленное представление о сущности аллергии как вынужденной формы реагирования в ответ на преодоление естественных барьеров аллергенами (в определенном дозово-временном режиме) обосновывает,

по крайней мере, 2 наиболее перспективных пути противоаллергических вмешательств. Первый из них заключается в создании способов замещения (кстати, эмпирически сравнительно давно используемых) и восстановления нарушенной барьерной функции (эта область пока исследована мало, но потенциально ее изучение наиболее оправдано). Второй путь предусматривает воздействия, обеспечивающие переключение организма с аллергического типа реагирования на иной способ обеспечения противоаллергенного ответа. Все остальное имеет хотя и важное, но вспомогательное значение в устранении неизбежности аллергического ответа на поступление в организм аллергена.

Сегодня, наряду с мерами по исключению аллергенного воздействия, аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным приемом противоаллергического лечения, отвечающим такому требованию и способным изменять характер реагирования иммунной системы на аллерген и влиять тем самым на естественное течение болезни [24, 25].

Непосредственным итогом изменения характера реагирования на аллерген после успешно выполненной АСИТ являются следующие результаты [26]:

- снижение тканевой (органной) чувствительности при воздействии на организм аллергена, что подтверждается как данными клинических наблюдений за больным в период естественной аллергенной экспозиции, так и проведением провокационных проб с аллергеном;
- снижение неспецифической тканевой гиперреактивности, которое проявляется, в частности, снижением чувствительности к разным медиаторам аллергии;
- угнетение признаков аллергического воспаления — как морфологических, так и функциональных.

Эти результаты определяют, в свою очередь, клинические последствия АСИТ, наиболее важными из которых являются следующие:

- сохранение длительной ремиссии заболевания после завершения успешных курсов АСИТ;
- предупреждение расширения спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность;
- предупреждение утяжеления течения заболевания и перехода более легких клинических проявлений аллергии в более тяжелые (например, аллергического ринита — в БА);
- уменьшение потребности в противоаллергических лекарственных препаратах.

Механизм достижения лечебного результата АСИТ нельзя объяснить каким-либо одним предпочтительным эффектом. Сейчас уже общепризнано, что он включает в себя полифункциональное действие на разные звенья аллергического процесса и обеспечивает тем самым коренную перестройку формы реагирования на аллерген. Важно, что это происходит в том же самом организме, ответ которого на аллерген был IgE-опосредованным. Рассмотрение основных точек приложения действия АСИТ иллюстрирует сказанное [24, 25].

Действие АСИТ на продукцию антител разных изотипов

Во многих работах показано, что АСИТ пыльцевыми аллергенами не приводит или приводит к незначительным изменениям концентрации IgE в сыворотке крови. Вместе с тем сезонный прирост содержания IgE заметно подавляется после продолжительного лечения. Повторные курсы АСИТ сопровождаются некоторым снижением содержания аллерген-специфического IgE по сравнению с исходным уровнем, но оно не столь выражено, чтобы им можно было объяснить лечебное действие АСИТ.

АСИТ аэроаллергенами уже в течение 1-го года терапии обычно сопровождается повышением содержания в сыворотке крови аллерген-специфических IgG и IgG4. Заметное увеличение сывороточной концентрации IgG4 обнаруживается в пределах первых 60 дней после начала проведения АСИТ ядами перепончатокрылых. Давно возникшее толкование этих сведений состоит в том, что антитела этого изотипа имеют блокирующую активность, обеспечивающую конкуренцию с IgE за связывание с аллергеном, что должно угнетать IgE-зависимую активацию тучных клеток, базофилов и других клеток (в частности, дендритных), экспрессирующих рецепторы для IgE и, соответственно, несущих на своей поверхности IgE. Такие представления согласуются с данными о том, что аллерген-специфический IgG4, образовавшийся в ходе АСИТ, может блокировать вызванное аллергеном IgE-зависимое высвобождение гистамина из базофилов человека. Эти IgG-антитела могут также подавлять аллерген-специфический Т-клеточный ответ *in vitro* за счет угнетения IgE-опосредованного представления аллергена В-клеткам.

Что касается клинического значения этих изменений, то оно весьма ограничено. Дело в том, что не существует четкой связи между концентрациями IgG-антител и клиническими результатами АСИТ. При индивидуальном наблюдении за клиническим результатом АСИТ и уровнем аллерген-специфического IgG не удается определить четкого соответствия этих показателей друг другу. Такие же сведения получены еще в период определения биологическим методом блокирующей активности сыворотки крови лиц, прошедших курс АСИТ. Вместе с тем данные группового анализа показывают, что в группе пациентов, прошедших АСИТ, уровень блокирующих антител выше, чем среди тех, кто не получал лечения, а в тех группах, в которых достигнут отличный результат лечения, выше, чем в группах больных с плохим лечебным эффектом.

Правда, известны данные, полученные при оценке лечебной эффективности "стремительной" (*rush*) АСИТ, которые свидетельствуют о том, что клинически определяемое лечебное действие наступает существенно раньше каких-либо заметных изменений концентрации IgG-антител.

Вместе с тем нет оснований отрицать вклад образования аллерген-специфического IgG в лечебное действие АСИТ. В действительности же блокирую-

шие антитела могут составлять лишь 1 из нескольких звеньев механизма АСИТ. При проведении АСИТ рядом перепончатокрылых как правило возникает повышение концентрации IgG-антител, чему предшествует изменение специфичности этих антител. Аллерген-специфический IgG, полученный от пациентов с аллергическими реакциями на яд пчел, характеризовался спектром тонкой специфичности, отличным от такового аллерген-специфического IgG, полученного от лиц, имеющих устойчивость к яду, приобретенную либо в естественных условиях (при повторных укусах у пчеловодов) либо благодаря успешной АСИТ.

Нельзя оставлять без внимания и возможное участие антител других изоформ иммуноглобулинов. Известны данные о том, что 2-летний курс АСИТ пыльцевым аллергеном сопровождался возрастанием содержания в сыворотке крови аллерген-специфических антител изоформы IgA₂. При этом отмечен прирост содержания полимерной (включающей соединительную J-цепь) формы IgA, а в назальном секрете (по результатам определения мРНК) – увеличение концентрации трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). Причем, была корреляция между содержанием мРНК TGF- β и концентрацией сывороточного аллерген-специфического IgA₂. Фракции IgA, полученные после проведения АСИТ, запускали секрецию IL-10 моноцитами, но не угнетали IgE-опосредуемое связывание аллергена В-клетками, что наблюдалось при использовании фракций IgG. Таким образом, вполне вероятно, что действие АСИТ может характеризоваться избирательной стимуляцией IgA₂-ответа, что коррелирует с возрастанием в ткани экспрессии TGF- β и индуцирует экспрессию IL-10 в моноцитах, внося тем самым некоторый вклад в развитие толерантности у пациентов, прошедших АСИТ.

Сублингвальная АСИТ, проведенная пыльцевыми аллергенами в режиме предсезонных курсов в течение 2 лет, характеризуется заметным действием на продукцию иммуноглобулинов, распространяющимся, главным образом, на IgA, а возрастание содержания IgA соотносится с приростом продукции TGF- β [27].

Можно считать, что системные изменения содержания иммуноглобулинов при сублингвальной и инъекционной АСИТ оказываются принципиально сходными. Недавно это было подтверждено на примере изучения сублингвальной АСИТ пыльцевыми аллергенами, которая приводила к возрастанию уровня IgG1- и IgG4- антител и повышению способности сыворотки крови тормозить IgE-зависимое связывание аллергена В-клетками. Одновременно было показано увеличение сезонных пиковых значений IgA1 и IgA2 после сублингвальной АСИТ [28].

Влияние АСИТ на тучные клетки, базофилы, эозинофилы

В ряде работ, выполненных разными исследовательскими группами, получены данные о заметном

действии АСИТ на образование медиаторов воспаления как в ранней, так и в поздней фазах аллергического ответа. Наиболее эффективной она была при амброзийном поллинозе: удалось добиться значительного уменьшения концентрации медиаторов в назальном секрете у лиц, получавших АСИТ. Принципиально сходные данные недавно получены при проведении 4-месячного курса местной интраназальной АСИТ аллергеном *Dermatophagoides pteronissinus*, приводившей к статистически значимому угнетению симптомов аллергического ринита и торможению секреции гистамина и эозинофильного катионного белка, обнаруживаемых в отделяемом из носа [29].

Эти изменения можно объяснить угнетением трансэпителиальной миграции тучных клеток и поступления в слизистую носа эозинофилов. АСИТ аллергеном домашнего клеща у детей сопровождалась уменьшением числа метакроматических клеток (преимущественно тучных клеток) в отпечатках, полученных со слизистой носа. Правда, при АСИТ пыльцевым аллергеном сезонное возрастание числа тучных клеток в эпителии не отличалось от такового в группе лиц, получивших плацебо.

Более определенные данные получены с эозинофилами. Успешно проведенная АСИТ сопровождается уменьшением поступления в слизистую носа эозинофилов, вызванного провокационной пробой с аллергеном. Эти данные получены при поллинозе у больных с повышенной чувствительностью к пыльце амброзии или злаковых трав. Специально следует подчеркнуть, что торможение поздней фазы аллергического ответа, возникающей при проведении интраназальной провокационной пробы, совпадало с уменьшением числа именно эозинофилов, но не нейтрофилов. Сезонный рост количества эозинофилов в слизистой носа у пациентов, которым была проведена 2-годичная АСИТ аллергеном пыльцы трав, оказывался существенно меньшим, чем в группе сравнения, причем отмечалась значимая связь между числом эозинофилов и величиной суммарной оценки симптомов ринита [25, 30].

С этими наблюдениями согласуются известные данные о том, что АСИТ, в результате которой достигнут хороший лечебный эффект, сопровождается уменьшением неспецифической тканевой гиперреактивности. У больных БА, вызванной пылью березы, проведение АСИТ позволяло добиться угнетения симптомов заболевания и снижения бронхиальной гиперреактивности, а подавление сезонного возрастания гиперреактивности воздухоносных путей совпадало с уменьшением числа эозинофилов и концентрации эозинофильного катионного белка в лаважной бронхоальвеолярной жидкости.

Что касается базофилов, то АСИТ, по-видимому, существенно не угнетает сезонное возрастание числа этих клеток в слизистой носа. Однако нельзя не упомянуть, что у лиц, прошедших АСИТ, в слизистой носа реже встречались базофилы, чем в слизистой носа пациентов из группы сравнения. Поэтому вполне вероятно, что АСИТ тормозит сезонное увеличение

содержания в слизистой носа не только эозинофилов, но и, в какой-то степени, базофилов.

Влияние АСИТ на Т-лимфоциты

В настоящее время наиболее популярной стала такая точка зрения: в процессе АСИТ ключевым и определяющим звеном изменений поведения и активности клеток воспаления и антителообразования является изменение аллерген-специфической реактивности Т-клеток.

Изменение ответа Т-клеток на аллерген наблюдается при достижении клинического положительного результата АСИТ и включает уменьшение вызванного аллергеном пролиферативного ответа Т-клеток и образования IL-4 и одновременно увеличение образования IL-10 и TGF- β . Выяснение конкретного специфического и целенаправленного действия АСИТ на вызванный аллергеном ответ Т-клеток представляет очевидный интерес, т. к. обосновывает дополнительные пути усовершенствования этого метода лечения.

Снижение вызванного аллергеном пролиферативного ответа Т-клеток периферической крови под действием АСИТ можно считать хорошо установленным и неоднократно подтвержденным фактом, продемонстрированным на примере поллиноза и аллергии к ядам перепончатокрылых. Вполне допустимым будет считать, что этот результат анергии Т-клеток достигается высокими дозами аллергена, которые при АСИТ многократно превышают дозы, поступающие в организм при естественной экспозиции аллергенов. Эти различия в дозах особенно велики при использовании сублингвальной АСИТ. Действительно, при испытании *in vitro* показано, что пролиферация Т-клеток периферической крови больного аллергией тормозится в случае использования высоких концентраций аллергена. Возникающая при этом анергия имеет высокую антигенную специфичность, иными словами, она относится к истинной аллерген-специфической анергии. Подтверждением этого являются известные наблюдения, свидетельствующие о том, что у пациентов, получавших АСИТ ядом пчел, возникало снижение ответа Т-клеток на главный аллергенный компонент яда пчел (фосфолипазу A₂), но не на иные контрольные антигены (столбнячный анатоксин и туберкулин – PPD).

Важным фактором, ответственным за анергию Т-клеток, может быть IL-10. Во многих работах показано, что после проведения АСИТ в периферической крови обнаруживаются Т-клетки, которые продуцируют IL-10 в ответ на стимуляцию аллергеном. Впервые это явление описано при проведении АСИТ ядом пчел, а позже показано, что усиление продукции IL-10 совпадает с торможением пролиферативного ответа Т-клеток и продукции ими цитокинов при стимуляции клеток аллергеном из яда пчел. Подобная выраженная аллерген-специфическая реакция, состоящая в продукции IL-10 *in vitro*, воспроизводится и на клетках пчеловодов, у которых

сформировалась естественная толерантность к яду пчел – при поступлении в организм очень высоких количеств аллергена. Аллерген-специфический и цитокиновый ответы восстанавливались при использовании антител к IL-10. Индукция Т-клеток, продуцирующих IL-10, описана также и при традиционной АСИТ пыльцевыми аллергенами.

Следующим результатом действия повторных высоких доз антигена на Т-клетки при проведении АСИТ может быть индукция апоптоза. Повышенная чувствительность лимфоцитов к апоптозу при культивировании клеток с аллергеном обнаруживается после проведения АСИТ аллергенами некоторых трав и деревьев. Причем преимущественно апоптоз захватывал Th2-клетки.

В условиях *in vitro* показано, что при испытании высоких доз аллергена клещей домашней пыли пролиферативный ответ Т-клеток угнетается, а число апоптотических клеток возрастает с преимущественным вовлечением в апоптоз Т-клеток CD⁴IL-4⁺. Следует указать, что в этих условиях возрастает число клеток, которым можно приписать регуляторную функцию, – CD4⁺ INF- γ ⁺ и CD8⁺ INF- γ ⁺ Т-клеток. Таким образом, влияние на уровень пролиферации Т-клеток и апоптоз вносят вклад в склонение реакции в сторону преимущественной продукции INF- γ Т-клетками, наблюдаемое при действии высоких концентраций аллергена.

Действительно, главной особенностью изменений, происходящих при АСИТ, является перестраивание иммунного ответа в новый тип реакции, характерный для интенсивной антигенной стимуляции, которая легко достигается парентеральным (не через барьерные ткани) поступлением антигена. АСИТ через слизистые оболочки, как, например, сублингвальная иммунотерапия, предусматривает использование очень высоких доз аллергена, намного превышающих порог аллергенной проницаемости барьерных систем. Поэтому и в этом случае речь идет о высокодозовой антигенной стимуляции иммунной системы организма.

Свидетельством перестройки иммунного ответа на новый тип являются давно известные данные о том, что вместе с подавлением пролиферативных ответов Т-лимфоцитов происходит уменьшение образования цитокинов Th2-профиля при аллергенной стимуляции в культуре клеток, полученных после проведения АСИТ. При этом абсолютные значения продукции INF- γ Т-клетками периферической крови не возрастают, но обычно отмечается уменьшение отношения уровня IL-4 или IL-5 к INF- γ и приближение величин этого отношения к показателям практически здоровых лиц. Наиболее вероятным механизмом этих изменений считают переключение пути дифференцировки наивных аллерген-специфических Т-клеток, а не изменение характера продукции цитокинов коммитированными Th2-клетками.

Однако нельзя упускать из виду, что кратковременные изменения цитокинового профиля, способствующие продукции INF- γ CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками, могут быть воспроизведены в поликлональной

и моноклональной популяциях Т-клеток при стимуляции высокими концентрациями аллергена. В свою очередь, локальные высокие концентрации $\text{INF-}\gamma$ могут способствовать перестройке иммунного ответа за счет торможения вызываемой IL-4 экспрессии транскрипта ϵ -цепей.

В подкрепление такого представления могут быть использованы сравнительно давно полученные данные о том, что после проведения эффективной АСИТ пыльцевыми аллергенами в слизистой носа обнаруживается повышение экспрессии мРНК для $\text{INF-}\gamma$ и IL-12 . Известно также, что высокие дозы аллергена в условиях *in vitro* усиливали экспрессию молекул адгезии (CD62L и CD49d^{hi}) и хемокинового рецептора (CCR5) на $\text{INF-}\gamma^+$ Т-клетках периферической крови лиц с повышенной чувствительностью к аллергену клеща домашней пыли. Поэтому можно предположить, что увеличение в ткани числа $\text{INF-}\gamma^+$ Т-клеток после АСИТ обусловлено повышением направленного движения этих клеток в периферические ткани, подвергаемые действию аллергена.

В целом ряде работ показано, что после проведения АСИТ в периферической крови пациентов обнаруживаются Т-клетки, которые образуют IL-10 в ответ на стимуляцию *in vitro* аллергеном. Впервые это явление описано на примере АСИТ ядом пчел. Позже обнаружили, что такое усиление продукции IL-10 накладывается на выраженное подавление образования Т-клеточных цитокинов и пролиферативного ответа, вызванных в условиях *in vitro* ядом пчел. Такой же характер реагирования на аллерген получен и у пчеловодов, у которых в естественных условиях развилась толерантность к яду при повторных многократных укусах. Восстановление цитокинового и пролиферативного ответов, вызванных *in vitro* аллергеном, происходило при использовании антител, нейтрализующих IL-10 . Эти наблюдения дали серьезный повод считать, что достигаемая иммунотерапией усиленная продукция IL-10 имеет решающее значение в подавлении Т-клеточного ответа и развитии аллерген-специфической анергии, а во взаимодействии с соответствующим цитокиновым микроокружением может оказывать также сопутствующее действие на переключение с Th2- на Th1-цитоклиновый тип ответа. В настоящее время индукция Т-клеток, продуцирующих IL-10 , показана и при традиционной АСИТ пыльцевыми аллергенами. IL-10 имеет широкий спектр противоаллергических свойств, включающих перевод индуцированного интерлейкином-4 образования IgE В-клетками на антитела другого изотипа (IgG1 , IgG4 и IgA), торможение IgE -зависимой активации тучных клеток, угнетение образования цитокинов эозинофилами и их выживания, в Т-клетках (наряду с развитием упомянутой выше анергии) подавление образования таких проаллергических цитокинов, как IL-5 . Легко допустить, что все эти эффекты, опосредуемые IL-10 , могут включаться в клинически проявляющееся лечебное действие АСИТ. Справедливости ради надо заметить, что IL-10 экспрессируется разными клетками иммунной системы человека, включая

Th-клетки, В-клетки, моноциты / макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, эозинофилы. Поэтому участие этого медиатора в механизме АСИТ является, по-видимому, значительно более широким, чем это представляется в настоящее время.

Подробный анализ Т-клеточных ответов в ходе АСИТ привел к формированию представлений о том, что регуляторные Т-клетки выполняют направляющую роль в сдерживании и торможении Th2-поляризации иммунного ответа на аллерген и в переключении его на другой тип.

При наблюдении за больными, проходящими АСИТ аллергенами пыльцы растений и ядом пчел, показано заметное возрастание активности регуляторных Т-клеток (Treg), которая оказывается сниженной у больных с атопическими проявлениями. Особо следует обратить внимание на прогрессивное возрастание доли $\text{CD4}^+\text{CD25}^{\text{high}}$ Т-клеток и Т-клеток, продуцирующих IL-10 , параллельно переключению с Th2- на Th1-профиль в течение проводимой АСИТ ядом пчел [31]. Активация Treg становилась заметной уже вскоре после 1-й лечебной инъекции (через 6 ч). О значении активации регуляторных клеток в осуществлении лечебного действия АСИТ свидетельствуют результаты сопоставления активности Treg и клинической переносимости АСИТ. С одной стороны, возрастание активности Treg наступало раньше у тех пациентов, у которых не было тяжелых реакций на лечебное введение яда, и это возрастание было связано с отчетливым увеличением числа клеток IL-10^+ и $\text{INF-}\gamma^+$. С другой стороны, возникновение в ходе лечения нежелательных побочных эффектов в виде анафилактических реакций, было прямо связано с отсутствием индукции Treg и IL10^+ и переключения с Th2-ответа на Th1-ответ.

При пыльцевой аллергии показано, что после проведения 2-летней АСИТ повышается число IL-10^+ клеток (по мРНК и белку), инфильтрирующих слизистую носа, но это увеличение обнаруживается только в период экспозиции аллергена (в сезон палинации). Такие изменения не возникали у пациентов, получавших плацебо, или у практически здоровых лиц. После проведения АСИТ Т-клетки периферической крови, культивируемые в присутствии пыльцевого аллергена, как и тканевые клетки, обнаруживали способность продуцировать IL-10 . Одновременно показано, что АСИТ приводила к устранению сезонного прироста содержания в сыворотке крови аллерген-специфического IgE , к 60–80-кратному увеличению концентрации аллерген-специфического IgG и 100-кратному – количества содержания аллерген-специфического IgG4 . В целом в группе пациентов увеличение содержания IgG и опосредуемой IgG "блокирующей" активности совпадало с положительным лечебным результатом АСИТ [32].

Наконец, после 2-летней АСИТ в слизистой носа повысилось содержание Foxp3^+ CD4^+ CD25^+ Т-клеток в сезон палинации по сравнению с периодом до лечения. Вне сезона палинации у пациентов, прошедших АСИТ, содержание этих Treg в слизистой

носа было значительно выше, чем у больных, не получавших АСИТ [33].

Клинические исследования, на основании которых можно судить об особенностях механизма сублингвальной АСИТ, существенно различаются использованными аллергенами, их дозами, продолжительностью лечения и прочими факторами, поэтому определенное толкование полученных результатов оказывается довольно затруднительным. Тем не менее надо иметь в виду, что непосредственная абсорбция аллергена через слизистую полости рта при его подъязычном нанесении не выражена. Поэтому исследователи склоняются к тому, что клинический результат такой АСИТ обусловлен, прежде всего, взаимодействием аллергена (его высоких доз) с иммунной системой слизистой оболочки. При помощи меченного радионуклидом аллергена показано, что при сублингвальном применении аллерген задерживался в слизистой оболочке не менее чем на 2 ч (по некоторым данным – до 18–20 ч). С этим связывают возможность сильного местного воздействия аллергена на клетки иммунной системы слизистой с последующим общим (системным) действием. Учитывая известные сведения о функции слизистой оболочки полости рта как толерогенного органа, полагают, что продуктивность действия сублингвального применения аллергена может быть объяснена как раз этим свойством. Однако это остается предположением, требующим специальных доказательств.

Полагают, что захват аллергена специализированными антиген-представляющими клетками в пределах слизистой оболочки является первым и необходимым звеном успешной сублингвальной АСИТ. Дендритные клетки, включая клетки Лангерганса, обильно представленные в слизистой оболочке полости рта и несущие на своей поверхности рецепторы для IgE (Fc_εRI), секретируют IL-10 и индуцируют *in vitro* клетки с фенотипом регуляторных Т-клеток. Выше упоминалось недавно выполненное комплексное исследование, проведенное на пациентах, получавших сублингвальную АСИТ [28]. Итогом этого исследования явилось установление возрастания числа Foxp3⁺ клеток в слизистой оболочке подъязычной области, что совпадало с системными изменениями, ранее описанными для обычной АСИТ. Кроме того, происходило увеличение содержания в сыворотке крови аллерген-специфических IgG1 и IgG4, возрастание пикового сезонного прироста уровня IgA1 и IgA2, а также появлялась и повышалась в ходе сублингвальной иммунотерапии блокирующая активность сыворотки крови. Последнюю определяли *in vitro* по способности тормозить IgE-опосредованное связывание аллергена с В-лимфоцитами.

На примере пыльцевого аллергического ринита показано, что курсы предсезонной сублингвальной АСИТ, проведенной в течение 2 лет, приводят наряду с возрастанием уровня аллергенспецифического IgE к повышению концентрации в сыворотке крови аллерген-специфических IgG, IgG4, IgA, а также

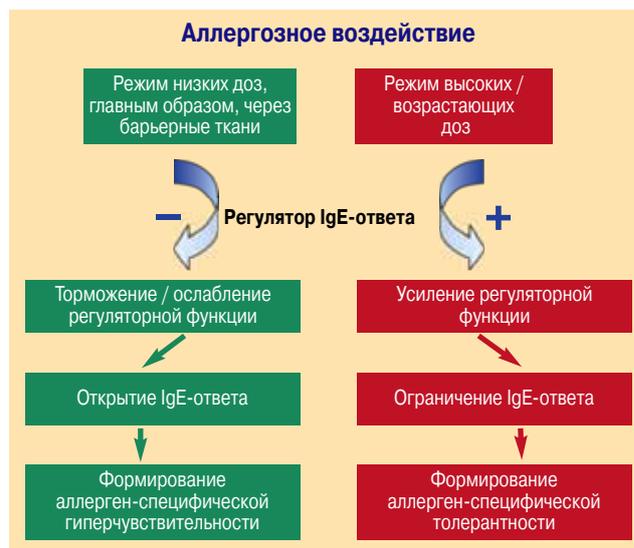


Рис. 3. Зависимость формирования аллерген-специфической гиперчувствительности или толерантности от силы аллергенного воздействия

TGF- β . При этом была установлена достоверная связь между приростом IgA и TGF- β , как после 1-го, так и 2-го курса сублингвальной АСИТ [27], что свидетельствует об индукции тех же регуляторных факторов и видоизменении иммунного ответа, что и при обычной АСИТ.

Таким образом, наиболее заметным последствием разных вариантов АСИТ, предусматривающей высокодозовую антигенную стимуляцию, оказываются такие изменения регуляторной функции, которые переключают иммунный ответ на другой тип, ведущий к торможению аллергической гиперчувствительности и замене ее состоянием аллерген-специфической толерантности (рис. 3). Еще раз необходимо подчеркнуть важное обстоятельство, состоящее в том, что перестройка реагирования иммунной системы оказывается осуществимой в том же самом организме, в котором ранее сформировался аллергический тип реактивности по отношению к тому же самому аллергену, но преподнесенному организму в ином временном и дозовом режиме. Это обстоятельство является решающим аргументом в пользу того, что аллергия не может однозначно рассматриваться как изначальный "дефект" или "поломка" иммунной системы, а представляет собою специализированную форму реагирования на низкие дозы аллергенов, поступающих в естественных условиях через барьерные ткани. Такое проникновение может быть обусловлено либо повышением барьерной проницаемости для аллергена, либо превышением аллергеном порога проницаемости. Следовательно, создание новых перспективных противоаллергических мер должно быть направлено, во-первых, на восстановление нарушенной противоаллергенной функции тканевых барьеров, а с другой – на коррекцию окружающей аллергенной среды. На сегодня АСИТ остается единственным патогенетически наиболее оправданным методом лечения аллергических состояний, обеспечивающим переключение иммунного ответа на новый тип, влияющий на все звенья

патогенеза аллергии, изменяющий тем самым клиническое течение заболевания и устраняющий необходимость поддержания аллергического ответа.

Литература

1. Asher M.I., Montefort S., Bjorksten B. et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733–743.
2. Floistrup H., Swartz J., Bergstrom A. et al. Allergic disease and sensitization in Steiner school children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 59–66.
3. van Schayck C.P., Smit H.A. The prevalence of asthma in children: a reversing trend. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 647–650.
4. Ponsonby A.L., Glasgow N., Pezic A. et al. A temporal decline in asthma but not eczema prevalence from 2000 to 2005 at school entry in the Australian Capital Territory with further consideration of country of birth. *Int. J. Epidemiol.* 2008; 37: 559–569.
5. Anandan C., Nurmatov U., van Schayck O.C.P., Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010; 65: 152–167.
6. Gell P.G.H., Coombs R.P.A. Clinical aspects of immunology. Philadelphia: F.A. Davis Co.; 1964.
7. Blaser K. Role of T-cell subtypes in allergic inflammation. *Chem. Immunol. Allergy* 2008; 94: XI–XV.
8. Miller R.L. Prenatal maternal diet affects asthma risk in offspring. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 3265–3268.
9. Miller R.L., Ho S.M. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 567–573.
10. Martino D.J., Prescott S.L. Silent mysteries: epigenetic paradigms could hold the key to conquering the epidemic of allergy and immune disease. *Allergy* 2010; 65: 7–15.
11. Гуцин И.С. Немедленная аллергия клетки. М.: Медицина; 1976.
12. Гуцин И.С. Об элементах биологической целесообразности аллергической реактивности. *Пат. физиол.* 1979; 4: 3–11.
13. Гуцин И.С. Преодоление аллергеном тканевого барьера – решающая форма предрасположения к аллергии. *Пат. физиол.* 2009; 1: 8–13.
14. Ярилин А.А. TSLP (лимфопоэтин из стромы тимуса) – новый патогенетический фактор аллергии. *Рос. аллергол. журн.* 2008; 5: 9–13.
15. Rochman Y., Leonard W. Thymic stromal lymphopoietin: a new cytokine in asthma. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008; 8: 249–253.
16. Wang Y.H., Liu Y.J. Thymic stromal lymphopoietin, OX40-ligand and interleukin-25 in allergic responses. *Clin. Exp. Allergy* 2009; 39: 798–806.
17. Liu Y. TSLP in epithelium cell and dendritic cell cross talk. *Adv. Immunol.* 2009; 101: 1–25.
18. Wang Y.H., Liu Y.J. OX40-OX40L interactions: a promising therapeutic target for allergic diseases? *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 3655–3657.
19. Zhang Z., Hener P., Frossard N. et al. Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 1536–1541.
20. Gould H.J., Sutton B.J., Bevil A.J. et al. The biology of IgE and the basis of allergic disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 579–628.
21. Vangelista L. Current progress in understanding of IgE-FcεRI interaction. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003; 131: 222–233.
22. Гуцин И.С. Взаимодействие IgE с FcεRI как объект антиаллергического воздействия. *Рос. аллергол. журн.* 2005; 1: 7–18.
23. Rindsjo E., Joerink M., Papadogiannakis N., Scheynius A. IgE in the human placenta: why there? *Allergy*. 2010; 65: 554–560.
24. Forth Edition. Lockley R.F., Ledford D.K., eds. Allergens and allergen immunotherapy. New York: Marcel Dekker, Inc; 2008.
25. Rolland J.M., Gardner L.M., O'Hehir R.E. Allergen-related approaches to immunotherapy. *Pharmacol. Ther.* 2009; 121: 273–284.
26. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия atopических заболеваний. (Пособие для врачей). М.; 2002.
27. Ciprandi G., De Amici M., Tosca M.A. et al. Sublingual immunotherapy affects specific antibody and TGF-beta serum levels in patients with allergic rhinitis. *Int. J. Immunopathol.* 2009; 22: 1089–1096.
28. Scadding G.W., Shamji M.H., Jacobson M.R. et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B-cells. *Clin. Exp. Allergy* 2010; 40: 598–606.
29. Tsai J.J., Liao E.C., Tsai F.H. et al. The effect of local nasal immunotherapy in allergic rhinitis: using strips of the allergen dermatophagoides pteronossinus. *J. Asthma* 2009; 46: 165–170.
30. Till S.J., Durham S.R. Immunological responses to allergen immunotherapy. In: Lockley R.F., Bukantz S.C., Bousquet J. Allergen and allergen immunotherapy. 3rd Ed. Revised and expanded. New York: Marcell Dekker, Inc.; 2004. 85–98.
31. Pipet A., Botturi K., Pinot D. et al. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir. Med.* 2009; 103: 800–812.
32. Nouri-Aria K.T., Wachholz P.A., Francis J.N. et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J. Immunol.* 2004; 172: 3252–3259.
33. Radulovic S., Jacobson M.R., Durham S.R., Nouri-Aria K.T. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4⁺ CD25⁺ cells in the nasal mucosa. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1467–1472.

Информация об авторе

Гуцин Игорь Сергеевич – член-корр. РАМН, д. м. н., проф., зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Института иммунологии ФМБА России; тел.: (499) 612-99-54; e-mail: igushchin@yandex.ru

Поступила 15.06.10
© Гуцин И.С., 2010
УДК 616-056.3-08

Пульмикорт®

Суспензия

будесонид



ИЗДАТЕЛЬСТВО



ПУЛЬМИКОРТ® Суспензия иГКС для небулайзерной терапии

- Работает быстрее, чем системные ГКС ¹⁻³
- Эффективнее, чем системные ГКС ⁴⁻⁶
- Уникальный профиль безопасности ⁷
- Единственный иГКС для детей от 6 мес. ⁸⁻¹⁰
- Единственный иГКС, разрешенный для применения у беременных женщин ⁸⁻¹⁰
- Снижает риск и продолжительность госпитализаций ¹¹

Имеет противопоказания и побочные эффекты.
Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции.

ID - PUL 04-09-01

1. Rodrigo S. *Chest* 1998; 111:1871-1887. 2. Laine DA. *Clinical Endocrinology Reviews* 2001; 20: 16-19. 3. Gao J. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 1992; 17: 419-425. 4. Pridmore SA. *Respiratory Medicine* 1995; 140: 104-110. 5. Mellgren G. et al. *Acta Paediatrica* 1990; 79: 541-544. 6. Bousquet J. et al. *European Respiratory Journal* 1997; 10: 1060-1067. 7. Wilson AM. *Chest* 1982; 174: 1322-7. 8. www.fda.gov. 9. Буренко 2008. 10. Шендеров И. et al. *АМЖ* 1992; 9: 99-100. 11. Rodrigo S. *Chest* 1998; 114: 1261-1271.

Представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания): 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1
тел.: +7 495 799 56 99, факс: +7 495 799 56 98 www.astrazeneca.ru

АстраЗенека

А.Л.Черняев¹, М.Ю.Шахина²

Патология легкого при пожарах и отравлениях угарным газом

1 – ФГУ " НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 2;

2 – 11-е танатологическое отделение Бюро СМЭ ДЗ г. Москвы: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 6

A.L.Chernyaev, M.Yu.Shakhina

Lung pathology in fire and carbon monoxide poisoning

Summary

Pathological examination of the lungs was performed in 98 patients died in fire and 25 patients died in enclosed areas (garages); chemico-legal researches of alcohol blood concentration and carboxyhemoglobin blood concentration were also performed. Patients with alcohol inebriation of various severities or with high blood concentration of carboxyhemoglobin died most frequently. A correlation was found between alcohol blood concentration and carboxyhemoglobin blood concentration. The exudative phase of diffuse alveolar damage was a typical pathologic feature in patients died in fire or in enclosed areas. Soot particles were seen in mucous membrane and alveoli of those died in fire. We suppose that the cause of the death in such cases was carbon monoxide poisoning and airways plugging with the soot.

Key words: fire, carbon monoxide poisoning, lung pathology.

Резюме

Проведено патологоанатомическое исследование легких 98 погибших на пожарах и 25 погибших в закрытых помещениях (гаражах) с судебно-химическим определением алкоголя, концентрации карбоксигемоглобина в крови. Показано, что чаще всего погибали лица, находившиеся в состоянии алкогольного опьянения разной степени тяжести, при высокой концентрации карбоксигемоглобина в крови. Между концентрацией алкоголя в крови и концентрацией карбоксигемоглобина существует корреляционная зависимость. Для патологической анатомии легких у погибших на пожаре и в закрытых помещениях характерно наличие экссудативной фазы диффузного альвеолярного повреждения. У погибших во время пожара обнаружено наличие копоти в слизистой оболочке дыхательных путей и альвеолах. По-нашему мнению, смерть наступала от отравления угарным газом и закрытия дыхательных путей копотью.

Ключевые слова: пожар, отравление угарным газом, патологическая анатомия легких.

В последние несколько лет число пострадавших на пожарах и умерших в закрытых помещениях при отравлении угарным газом возрастает. За период с 2002 по 2006 гг. в России число погибших составляет 13,3 человека на 100 пожаров, в США за этот же период – 1,2 человека на 100 пожаров [1]. По данным МЧС России, в 2008 г. в стране произошло 200 386 пожаров, в результате которых погибли 15 165 человек, в т. ч. 584 ребенка [2]. В США за тот же период число пожаров составило 1 451 000, в которых погибли 3 320 человек [3]. Следовательно, в США по сравнению с Россией произошло в 7 раз больше пожаров, но погибло в 5 раз меньше людей. По статистике, от ожогов на пожаре погибает лишь 18 % пострадавших, в то время как от отравления комплексом токсических газов – 82 % [4]. Считается, что в значительной степени смерть наступает от "задушения в атмосфере негодных для дыхания газов" [5]. При этом источником "горючей нагрузки" чаще всего являются предметы интерьера, выделяющие при горении синильную кислоту, нитрил акриловой кислоты, акролеин, окись углерода (СО), цианистый водород [6, 7]. В составе газов обнаруживаются вещества с различной биологической активностью, в т. ч. чрезвычайно токсичные. Действие таких смесей усугубляется воздействием высоких температур, задымленностью по-

мещений и снижением концентрации кислорода [7]. Смерть при пожарах может наступать в разные сроки. Было показано, что концентрация СО в ткани легких в 1,5 раза выше при асфиксии угарным газом, чем при непосредственной гибели в пламени пожара [8]. Непосредственной причиной быстрой смерти на месте происшествия (в очаге пожара) считается отравление СО, ингаляция сажи с аспирацией сгорающих материалов, гипоксия, ожоговый шок, дыхательная недостаточность [9, 10]. Считается, что при отравлении СО происходит нарушение углеводного обмена с развитием гипергликемии [11].

С другой стороны, при действии СО в закрытых помещениях (гаражи, дома с печным отоплением, шахты) легкие также подвергаются выраженным изменениям, что определяет острую дыхательную недостаточность.

В тоже время, описания патологической анатомии легких погибших при пожарах и при отравлениях СО носят разрозненный, не систематизированный характер [12–14], хотя острое поражение легких у выживших в таких условиях определяет дальнейшую тактику реанимационных мероприятий.

Целью исследования было описание патологической анатомии легких у погибших на пожарах и при отравлении угарным газом в закрытых помещениях.

Материалы и методы

В основу работы положены данные патологоанатомического анализа острых отравлений угарным газом и "удушения" в очагах пожаров на валовом секционном материале 11-го танатологического отделения Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения г. Москвы за период с 1995 по 2009 гг. — 42 789 аутопсий.

У всех погибших определяли в крови концентрацию карбоксигемоглобина методом газовой хроматографии [7], алкоголя в крови и моче спектрофотометрически, а также содержание глюкозы в крови [11].

Макроскопическое и гистологическое исследование было проведено на аутопсийном материале легких 98 погибших во время пожара (74 мужчины и 24 женщины) и 25 погибших в гаражах, в автомашинах при отравлении угарным газом (20 мужчин и 5 женщин). Возраст погибших составил от 21 до 61 года (средний возраст — 42 ± 4 года).

Для гистологического исследования брали кусочки ткани легкого из верхних и нижних отделов, кусочки трахеи и крупных хрящевых бронхов, которые фиксировали в 10%-ном забуференном по Лилли формалине, проводили материал по общепринятой методике. Кусочки ткани заливали в парафин, připravливали срезы толщиной 4–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Готовые препараты просматривали в световом микроскопе *Laborlux S (Leica, Германия)*.

Результаты и обсуждение

Из 42 789 погибших 5 124 человека умерли от отравления (11,9 %), из них — от отравления СО — 556 человек, что составило 1,3 %. На долю погибших при пожарах приходится 443 наблюдения (79,7 %), погибших в гаражах и машинах — 113 (20,3 %).

В крови 85,5 % мужчин и 67,5 % женщин обнаружен алкоголь. Среди погибших на пожарах у 8,1 % выявлена легкая степень опьянения (концентрация этилового спирта в крови до 1,5 ‰), у 14,6 % — средняя степень (1,6–2,5 ‰), у 61,8 % — тяжелая степень опьянения (> 2,5 ‰). В 19 наблюдениях (15,4 %) алкоголь в крови и моче не был обнаружен. При смерти в гаражах и машинах 20 человек (80 %) находились в состоянии алкогольного опьянения, из них легкая степень опьянения обнаружена у 60 %, средняя степень — у 25 %, тяжелая — у 15 %.

Концентрация карбоксигемоглобина в условиях пожаров колебалась от 59,2 % (при отсутствии алкоголя в крови) до 69,3 % (при средней степени опьянения). У погибших в закрытых машинах и гаражах концентрация карбоксигемоглобина колебалась от 70,5 % (при отсутствии алкоголя) до 81 % (при тяжелой степени опьянения). В среднем концентрация карбоксигемоглобина у всех погибших на пожарах была достоверно ниже и составила $61,4 \pm 1,8$ %, в гаражах и машинах — $74,8 \pm 3,1$ % ($p < 0,05$). Содержание карбоксигемоглобина в крови при ожогах I–III степени до 30 % площади тела (61 человек) было до-

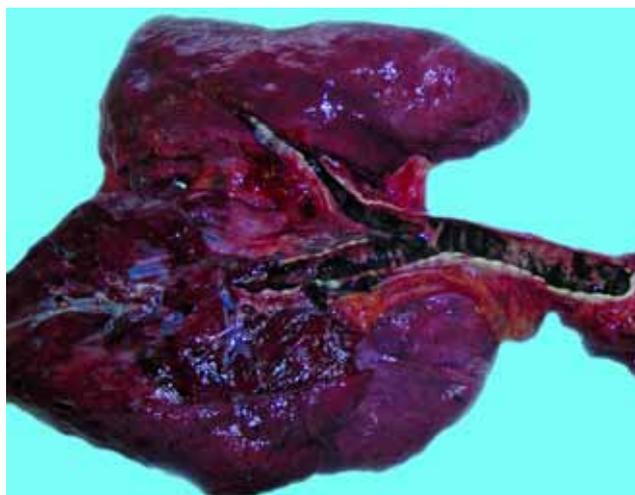


Рис. 1. Макропрепарат легких погибшего на пожаре: большое количество слизи с примесью копоти в просвете трахеи и бронхов

стоверно выше, чем при обугливание кожных покровов более 50 % площади тела (37 человек) и составило соответственно $67 \pm 1,2$ % и $56 \pm 1,3$ % ($p < 0,05$).

У 23 % из 123 погибших от действия СО имели место признаки гипергликемии (повышение уровня глюкозы > 5,8 ммоль / л, в среднем составившее $11,7 \pm 1,8$ ммоль / л), в 63,9 % наблюдалась гипогликемия — уровень глюкозы крови составил $2,9 \pm 1,3$ ммоль / л, в 13,1 % случаев уровень глюкозы составил $4,2 \pm 1,5$ ммоль / л.

При макроскопическом исследовании легких у погибших на пожаре в просвете трахеи и крупных бронхов обнаружено большое количество густого секрета коричневого цвета, с мозаичным отложением копоти коричнево-черного цвета, слизистая их была серовато-коричневого цвета (рис. 1), легкие занимали всю грудную полость, перекрывая часть области сердца. На поверхности легкие были серо-красные, на разрезе — красные с участками кровоизлияний в различных отделах легких (как в толще легочной ткани, так и под плеврой), с поверхности разрезов стекало скудное или значительное коли-

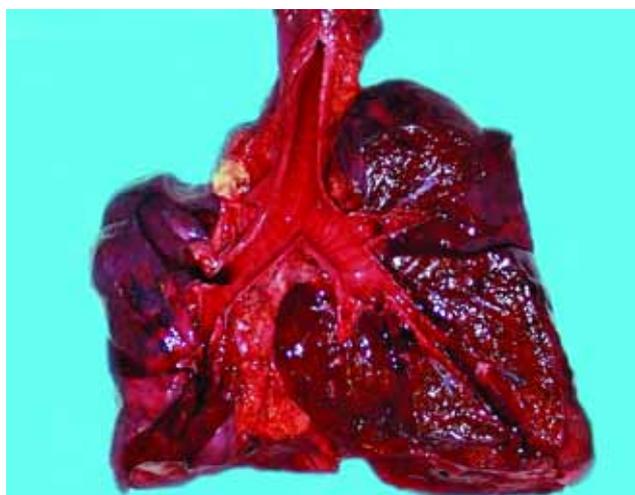


Рис. 2. Макропрепарат легких погибшего от отравления угарным газом в закрытом помещении: ярко-розовая окраска слизистой оболочки дыхательных путей

чество пенистой жидкости, т. е. степень отека была выражена по-разному. В сегментарных и более мелких бесхрящевых бронхах выявлено умеренное количество буроватой слизи. Лимфатические узлы бифуркации трахеи, ворот легких и паратрахеальные — эластичные, размером от 1 до 2,5 см, черного или фиолетового цвета. Обнаружены кровоизлияния под висцеральной и париетальной плеврой, в брюшине, слизистой оболочке желудка и кишечника, что свидетельствует о быстром наступлении смерти.

У погибших в машинах и гаражах просветы трахеи и бронхов были пустые, слизистая оболочка — ярко-розового или ярко-красного цвета, такого же цвета — слизистая оболочка всех калибров бронхов (рис. 2). Легкие были, как правило, вздуты, красного или красно-розового цвета с умеренно выраженным отеком.

При гистологическом исследовании у погибших на пожаре были выявлены следующие изменения: наличие частичек копоти в слизистой оболочке трахеи (рис. 3) и бронхов (рис. 4) в сочетании с детритом, содержащим умеренное число полиморфно-

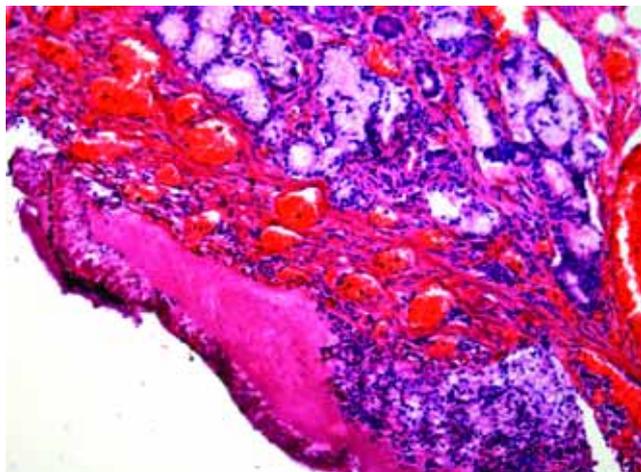


Рис. 3. Десквамация эпителия трахеи, слизь с полоской копоти на поверхности, лимфоидная инфильтрация, полнокровие сосудов собственной пластинки слизистой оболочки, переполнение секретом желез подслизистого слоя. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

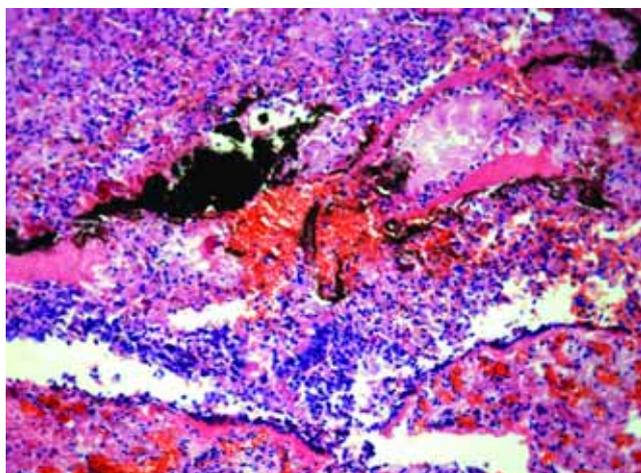


Рис. 4. Десквамация эпителия, слизь, эритроциты и частички копоти в просвете бронха. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

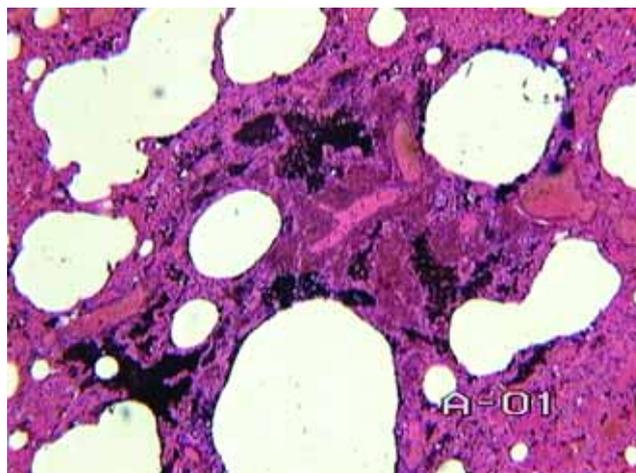


Рис. 5. Острое вздутие легких, полнокровие сосудов, отек со скоплением копоти в просветах альвеол. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

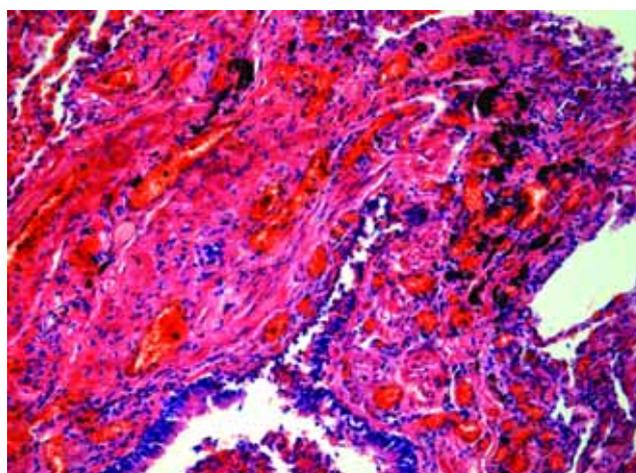


Рис. 6. Периваскулярное отложение копоти в подслизистом слое стенки бронха. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

ядерных лейкоцитов в 74 наблюдениях (73,5 %), бурые частицы копоти черно-коричневого цвета, расположенные внутриальвеолярно, обнаружены у 21 погибшего (21,4 %), часть из которых плотно прилегли к стенкам альвеол (рис. 5) или выстлали стенки респираторных бронхиол, встречались отложения черного пигмента периваскулярно (рис. 6), бокаловидноклеточная гиперплазия с соотношением бокаловидных клеток к реснитчатым 1 : 1 наблюдалась у 17 погибших (17,3 %), гиперплазия желез подслизистого слоя обнаружена в 30 наблюдениях (30,6 %), десквамация эпителия трахеи и бронхов — в 31 (31,6 %), резко выраженное полнокровие стенок трахеи, бронхов, капилляров межальвеолярных перегородок в 100 % наблюдений, внутриальвеолярный и интерстициальный отек — в 61 (64,3 %), острое вздутие легких — в 53 (54,1%), интраальвеолярные кровоизлияния — в 31 (30,6%), в 2 наблюдениях (2 %) обнаружены единичные гиалиновые мембраны по контуру небольшого числа альвеол.

У умерших в гаражах и машинах десквамация эпителия была менее выраженной и встречалась у 10 погибших (40 %), отсутствовали полоски копоти на эпителии, наблюдалось выраженное полнокровие

сосудов собственной пластинки слизистой оболочки трахеи и крупных бронхов, умеренно выраженная гиперплазия и гипертрофия желез подслизистого слоя. В респираторной ткани наблюдался разной степени выраженности интерстициальный и внутриальвеолярный отек. У погибших в гаражах встречались группы альвеол с резко расширенными пустыми капиллярами межальвеолярных перегородок. Терминальные и респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, как правило, не были расширены. Встречались очаговые внутриальвеолярные кровоизлияния – в 8 наблюдениях (32 %).

При рассмотрении причины смерти в условиях пожара следует говорить о нескольких факторах, являющихся непосредственной причиной смерти. Это, прежде всего, остро возникающее удушье, связанное с поступлением большого количества продуктов сгорания, прежде всего сажи, возникновением ожогового шока, но самое главное – это отравление угарным газом [5, 13]. Морфологическими признаками "острой" смерти во время пожара являются множественные кровоизлияния во внутренних органах, включая легкие, и нарушение микроциркуляции в органах и тканях. Признаками острого альвеолярного повреждения является наличие интерстициального и внутриальвеолярного отека, очаговые внутриальвеолярные кровоизлияния. При световой и электронной трансмиссионной микроскопии у погибших на пожаре при аутопсии в трахее были обнаружены частицы копоти, выраженное полнокровие сосудов дыхательных путей, внутриклеточный отек альвеолоцитов I типа, появление пузырьков и везикул в альвеолоцитах I типа и эндотелиоцитах, накопление частиц копоти в альвеолярных макрофагах [15]. Гиалиновые мембраны, как правило, не успевают появиться, хотя в 2 наблюдениях они имели место, что, скорее всего, свидетельствует о длительном нахождении погибших до момента смерти в атмосфере смешанных токсических газов. Описанные нами патологоанатомические изменения в ткани легких и дыхательных путях практически полностью согласуются с данными *L.A. de Paiva et al.* [16]. В этом исследовании с помощью полуколичественного метода с использованием математической модели было выявлено, что основными морфологическими признаками при непосредственном действии пламени являются расширение бронхиол и острое вздутие нижележащих отделов в сочетании с внутриальвеолярным кровоизлиянием. Удушье, вызванное действием продуктов горения и СО, приводит к коллапсу альвеол, закупорке просветов бронхиол детритом с частичками копоти, выраженному интерстициальному и внутриальвеолярному отеку.

Каково же значение копоти на слизистой оболочке дыхательных путей и в просветах альвеол? Попадание сажи в дыхательные пути ведет к реакции дыхательной системы в виде увеличения объема слизи за счет бокаловидно-клеточной гиперплазии и гиперплазии подслизистых желез. Инородная пыль приводит к десквамации эпителия трахеи и крупных бронхов и создает почву для массивной аспирации,

что в дальнейшем, если человек выживает на пожаре, приводит к развитию пневмонии в течение первых 3 сут. [13]. Такое выраженное повреждение органов дыхания во время пожара в отдаленные сроки может приводить к развитию хронического бронхита и бронхиолита с выраженным кашлевым симптомом, к очаговому интерстициальным изменениям по типу альвеолита, как это было описано после террористического акта в Нью-Йорке [17].

Как глубоко может проникать сажа (копоть) в дыхательные пути? Скорее всего, это зависит от длительности нахождения человека в зоне пожара и глубине вдыхания загазованной атмосферы. В начале прошлого века поднимался вопрос, почему при одном пожаре у взрослых наблюдали отложения копоти в просветах трахеи, бронхов и альвеол, в то время как у погибших в том же пожаре детей до 3 лет копоти в просветах перечисленных выше структур не наблюдалось [12]. Автор не дает объяснения этому явлению. С нашей точки зрения, у маленьких детей смерть наступала раньше, чем у взрослых за счет более быстрого отравления окисью углерода. Считается, что обнаружить копоть в просветах дыхательных путей у погибших и выживших во время пожара можно только тогда, когда человек находился в этих условиях не менее 30–45 мин [18]. При смерти людей в гаражах и машинах изменения в легких при отравлении окисью углерода носят вторичный характер и связаны, прежде всего, с угнетением нервной системы [11].

Заключение

Концентрация карбоксигемоглобина в крови умерших достоверно выше у погибших в закрытых помещениях, чем на пожарах. В 63,9 % при отравлении угарным газом имеет место гипергликемия. Содержание карбоксигемоглобина при ожогах > 50 % площади тела достоверно ниже, чем при ожогах < 30 % площади тела.

У погибших на пожаре отмечаются гистологические признаки диффузного альвеолярного повреждения, десквамативный бронхит, пигментация эпителия хрящевых бронхов и наличие пигментированных макрофагов в альвеолах и респираторных бронхиолах, признаки острого вздутия легких. При гибели в закрытых помещениях (гаражи и автомашины) имеют место начальные проявления диффузного альвеолярного повреждения. Гистологические признаков бронхоспазма в нашем материале обнаружить не удалось.

Литература

1. Пожары в мире. <http://www.emer.kz/news/detail.php?ID>
2. Статистика пожаров в России в 2008 году. МЧС. <http://www.mchs.gov.ru/stats/detail.php>
3. Сравнительная статистика пожаров в США и России. <http://www.usfa.dhs.gov/statistics/national/index.shtm/>
4. Яблочкин В.Д. Смерть на пожаре. Химия и жизнь – XXI век 1997; 2: 105–109.

5. *Краттер Ю.* Руководство по судебной медицине. Ч. 1: Телесные повреждения. Под ред. Я.Лейбович. М.: Изд-во Наркомздрава: 116–118.
6. *Бабаханян Р.В., Белишников Н.Л., Петров Л.В.* Токсичность компонентов газовой среды пожара. В кн.: Первый съезд судебных медиков Казахстана. Тезисы докладов Чимкент; 1989: 105–106.
7. *Яблочкин В.Д.* Экспертное значение определения летучих продуктов горения неметаллических материалов при исследовании крови погибших на пожаре. Суд.-мед. эксперт.; 2000; 6: 30–32.
8. *Vreman H.J., Wong R.J., Stevenson D.K. et al.* Concentration of carbon monoxide (CO) in postmortem human tissues: effect of environmental CO exposure. *J. Forens. Sci.* 2006; 51 (5): 1182–1190.
9. Матышев А.А. Судебная медицина. Руководство для врачей. 3-е изд. СПб.: Изд-во "Гиппократ"; 1998. 180–183.
10. *Bohnert M., Schmidt U., Werp J., Simon K.H.* Unusual findings in a death caused by a car fire. *Arch. Kriminol.* 2007; 219 (1–2): 14–22.
11. *Пермяков А.В., Витер В.И.* Судебно-медицинская гистология. Руководство для врачей. Ижевск; 1998. 174–176.
12. *Пузанов А.Н.* К вопросу о прижизненных изменениях в почках и легких у погибших в пламени пожаров: Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб; 1909. 74–79.
13. *Томилин В.В., Туманов В.П., Осипенкова-Вичтомова Т.К.* Диагностика смерти от ожогового шока. Суд.-мед. эксперт. 2001; 5: 3–5.
14. *Барина М.В., Логинов Л.П., Полозов М.А.* Морфологические изменения легких при термических ожогах кожи и дыхательных путей. В кн.: Актуальные вопросы патологии человека М.: Изд-во РУДН; 2001. 22–24.
15. *Burns T.R., Greenberg S.D., Cartwright J., Jachimczyk J.A.* Smoke inhalation: an ultrastructural study of reaction to injury in the human alveolar wall. *Environ. Res.* 1986; 41 (2): 447–457.
16. *de Paiva L.A., Parra E.R., da Rosa D.C.* Autopsy-proven determinants of immediate fire death in lungs. *Am. J. Forens. Med. Pathol.* 2008; 29 (4): 323–329.
17. *Prezant D.J., Weiden M., Banauch G.I. et al.* Cough and bronchial responsiveness in firefighters at the world trade center site. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 806–815.
18. *Савостин Г.А., Павлов Ю.В.* К оценке степени тяжести телесных повреждений при отравлении угарным газом. В кн.: Актуальные вопросы судебной медицины. М.; 1990. 68–70.

Информация об авторах

Черняев Андрей Львович – д. м. н., проф., зав. отделом патологии ФГУ «НИИ пульмонологии ФМБА России»; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

Шахина Марина Юрьевна – к. м. н., и. о. зав. 11-го танатологического отделения Бюро СМИ ДЗ г. Москвы; тел.: (495) 965-74-14; e-mail: shahinamarina@mail.ru

Поступила 24.06.10
© Черняев А.Л., Шахина М.Ю., 2010
УДК 616.24-02:614.84

Клинико-функциональные особенности и методы управления респираторными симптомами у больных раком легкого

1 – ГОУ ВПО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9;

2 – Рязанский областной клинический онкологический диспансер: 390011, Рязань, ул. Спортивная, 13

V.N.Abrosimov, O.A.Davydova, E.P.Kulikov, E.A.Alekseeva

Clinical and functional features and control of respiratory symptoms in patients with lung cancer

Summary

This is the first study assessing modern methods of controlling dyspnea and cough in patients with lung cancer treated in the Ryazan district oncological clinics. The reasonability of inhalations of lidocaine and morphine for control of respiratory symptoms in patients with lung cancer has been proved. Sixty patients with different TNM stages of lung cancer were examined. Common respiratory symptoms were characterized and respiratory function was evaluated. Dyspnea sensation was measured using the visual analogue scale (VAS). Cough intensity was measured using VAS and a scale of daytime and nocturnal cough. For the first time, a special dyspnea "language" was used in lung cancer patients. All the patients involved in the study (100 %) complained of cough and dyspnea. Typically, dyspnea was moderate and occurred on moderate exercise. The cough was generally frequent; it did not influence the daytime activity but caused >2 nocturnal awakenings. After nebulized inhalations of lidocaine, cough reduced in 100 % of the patients and perception of dyspnea reduced in 72 % of the patients (responders); 28 % of the patients with lung cancer didn't respond to the treatment (non-responders). Responders were likely to have more severe dyspnea accompanied by cough, chest pain, weakness, and malaise. Nebulized inhalations of morphine were administered to 7 patients with lung cancer and led to reduction in cough and sensation of dyspnea.

Key words: lung cancer, end-of-life care, dyspnea, control of respiratory symptoms.

Резюме

Впервые на базе Рязанского областного клинического онкологического диспансера проведена оценка современных методов менеджмента одышки и кашля при раке легкого (РЛ). Обоснована возможность применения ингаляций лидокаина и морфина в управлении респираторными симптомами у больных РЛ.

Были обследованы 60 больных РЛ с различными стадиями по системе TNM Международного противоракового союза 6-й редакции (2002 г.), с различной локализацией процесса. Проведена характеристика основных респираторных симптомов РЛ, оценка функции внешнего дыхания. Степень ощущения одышки измерялась с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Выраженность кашля оценивалась с помощью ВАШ и балльной шкалы дневного и ночного кашля. Впервые в работе у больных РЛ использован "язык (словник)" одышки. Во время обследования все пациенты (100 %) предъявляли жалобы на одышку и кашель. Преобладала умеренная одышка, возникающая при небольшой физической нагрузке. Большинство больных отмечали частый кашель, не влияющий на дневную активность и приводящий к прерыванию сна > 2 раз. После небулайзерной терапии лидокаином у 100 % пациентов с РЛ отмечалось уменьшение кашля. У 72 % больных после ингаляций лидокаина уменьшалось субъективное восприятие одышки – респондеры ("ответчики"); 28 % пациентов с РЛ не откликнулись на лечение – нереспондеры ("неответчики"). К респондерам отнесены больные с более тяжелой одышкой в сочетании с кашлем, болями в грудной клетке, слабостью, недомоганием. 7 больным РЛ проводилась небулайзерная терапия морфином. После ингаляций морфина у всех больных отмечалось уменьшение субъективного ощущения одышки, кашля.

Ключевые слова: рак легкого, "одышка конца жизни", менеджмент респираторных симптомов.

Одышка является одним из наиболее частых симптомов у крайне тяжелых больных. В рамках паллиативной помощи широко обсуждается вопрос чувства нехватки воздуха у больных с терминальными стадиями заболевания, у умирающих больных. Внедрен термин "*dyspnea at end-of life*" – "одышка конца жизни", которая соотносится к синдромам надвигающейся смерти. Одышка отмечается приблизительно у 50–70 % больных находящихся в терминальной стадии заболевания. Прежде всего, это больные с раком и метастазами легких, легочной и сердечной недостаточностью, уреимией [1, 2].

Одним из заболеваний, протекающим с выраженными респираторными симптомами в конечной стадии, является рак легкого (РЛ). В последние годы

проблеме одышки и кашля у больных РЛ уделяется много внимания. У больных РЛ одышка встречается в 21–76 % случаев. Кашель является ассоциированным с одышкой симптомом и встречается у 80–90 % больных уже на ранних стадиях заболевания. Несмотря на то, что одышку и кашель легко охарактеризовать, пациенты делают это по-разному и уровень восприятия их у всех разный [3, 4]. При РЛ одышка и кашель являются основными факторами, оказывающими выраженное влияние на физическую и социальную активность, субъективную оценку состояния здоровья [5].

Необходимым компонентом в лечении больных РЛ является паллиативная помощь тяжелым больным, в основе которой лежит контроль над симпто-

мами, решение психологических, социальных и духовных проблем. Одним из важных направлений при оказании паллиативной помощи больным РЛ является менеджмент респираторных симптомов. Знание структуры, контроль респираторных симптомов являются неотъемлемой частью в современных подходах паллиативной помощи пациентам с РЛ. Уже имеющиеся зарубежные работы об управлении одышкой и кашлем у больных РЛ указывают на большую практическую значимость [6].

Современная диагностика во многом опирается на оценку словесного описания больными субъективных ощущений, возникающих при развитии той или иной патологии внутренних органов. Известно, что при описании одышки больные используют самые различные термины. Существует понятие — "язык одышки" (*language of dyspnea*). Считается, что анализ ощущений одышки позволяет врачу дать более тонкую клиническую интерпретацию нарушений дыхания [7].

Важным звеном в управлении респираторными симптомами у больных РЛ, особенно в терминальных стадиях, является медикаментозная терапия. Для облегчения дыхательного дискомфорта могут использоваться бронходилататоры, холинолитики, метилксантины, кортикостероиды и другие препараты [8].

В случае неэффективности традиционных средств для симптоматического лечения упорного кашля и уменьшения ощущения одышки рекомендуется использовать ингаляции местноанестезирующих средств [9, 10]. В прошлом, и в экспериментальных условиях, и в клинике при изучении действия местноанестезирующих препаратов, было отмечено, что у здоровых людей блокада блуждающего нерва (лат. — *n. vagus*) позволяет увеличить время произвольной задержки дыхания без неприятных ощущений, но не влияет на паттерн дыхания в покое. У большинства пациентов блокада *n. vagus* либо путем местной анестезии, либо путем его пересечения уменьшает ощущение одышки. Предполагается, что в развитии ощущения одышки при болезнях, протекающих с поражением альвеол или нарушением легочной циркуляции, участвуют J-рецепторы, впервые описанные *A.S. Paintal* в 1969 г. В их состав входят немиелинизированные волокна *n. vagus*, и, вполне возможно, что именно блокада этих рецепторов приводит к уменьшению одышки при анестезии блуждающего нерва [11].

В настоящее время для уменьшения усиленной импульсации легочных рецепторов рекомендуются ингаляции лидокаина. Лидокаин, обладая местным анестезирующим свойством, снижает чувствительность кашлевых рецепторов и эффективно подавляет кашлевой рефлекс [12]. Данный метод терапии пока недостаточно знаком широкой аудитории врачей. По имеющимся литературным данным, является доказанным положительный эффект существенного уменьшения кашля после ингаляций 5%-ного раствора лидокаина с помощью небулайзера у больных с диффузными интерстициальными заболеваниями легких и ХОБЛ. Однако у этих пациентов не

отмечено значимого уменьшения одышки или увеличения толерантности к физической нагрузке, хотя интерпретация полученных результатов осложнялась некоторым снижением объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [13]. Таким образом, не было достоверно доказано положительной роли местных анестетиков при их аэрозольном применении с целью уменьшения одышки, а применение ингаляций лидокаина с целью уменьшения одышки оправдано только у крайне тяжелых больных.

Традиционно большое внимание уделяется изучению эффективности препаратов центрального действия, в первую очередь опиоидов. Основной концепцией, согласно которой опиоиды облегчают одышку, является их центральное действие. Экзогенные опиоиды уменьшают одышку подобно облегчению боли, действуя на рецепторы в *right posterior cingulated gyrus*, модулирующие ощущение одышки без необходимого использования усилий по вентиляции или самой реакции на вентиляцию. Морфины уменьшают вентиляцию из-за увеличенного содержания углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂). Опиоиды обычно являются существенным компонентом лечения пациентов, имеющих проблемы с дыханием во время отдыха, и умирающих больных [14].

В последние годы широко дискутируется вопрос использования ингаляций морфина с помощью небулайзера. Из работ *A. Noseda* следует, что используемые дозы небулайзерного морфина недостаточно эффективны [15]. Другие авторы считают этот способ применения морфина более предпочтительным для уменьшения одышки у пациентов с РЛ [16]. По данным литературы, при небулайзерном применении морфина отмечаются минимальные побочные эффекты. Биодоступность препарата составляет 5–17 %, по сравнению с внутривенным путем введения. Положительным моментом является индивидуальная продолжительность ингаляции. По мнению некоторых авторов, после небулайзерного применения морфина отмечается уменьшение ощущения одышки, кашля, боли, тревожности, расхода кислорода, чувствительности к гиперкапнии; улучшение кардиоваскулярной функции [17].

Имеются данные об использовании фуросемида для уменьшения респираторных симптомов у онкологических больных в конечной стадии заболевания. Впервые ингаляции фуросемида с целью уменьшения дыхательного дискомфорта применялись пациентам с терминальной стадией саркомы Капоши [18]. В последующем в практике нашла применение небулайзерная терапия фуросемидом больных РЛ, у которых назначение морфина парэнтерально было малоэффективно. Из работ *N. Shimoyama* и *M. Shimoyama* следует, что пациенты с терминальной стадией РЛ через 30–40 мин после ингаляций фуросемида в дозе 20 мг через небулайзер отмечали уменьшение одышки, кашля в течение ≥ 4 ч [19]. Результат положительного действия ингаляций фуросемида, по-видимому, можно связать с блокадой легочных C-волокон в эпителии бронхов. Кроме того,

фуросемид стимулирует легочные рецепторы путем торможения механизма ионного транспорта. Этот механизм приводит к повышению концентрации ионов натрия, имитируя эффект большого дыхательного объема, и тем самым ослабляет ощущение одышки [20].

Целью нашего исследования явилось повышение эффективности паллиативной помощи больным РЛ, менеджмент одышки и кашля.

Материалы и методы

Работа выполнялась на базе Рязанского областного клинического онкологического диспансера. Были обследованы 60 пациентов (8 женщин и 52 мужчины) с РЛ различных стадий по системе TNM Международного противоракового союза 6-й редакции (2002 г.), с различной локализацией процесса. 42 пациентам проводилась дистанционная гамма-терапия, 18 пациентам – полихимиотерапия. У 7 пациентов в анамнезе было оперативное лечение. Объем операции: у 3 пациентов – пульмонэктомия, у 2 – лобэктомия, у 2 – сегментэктомия. Возраст пациентов был от 40 до 73 лет (средний возраст – 61,64 ± 0,98 года).

Методы исследования больных включали в себя характеристику основных респираторных симптомов РЛ, проведение оценки функции легких. Степень ощущения одышки оценивалась с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Во время обследования все пациенты предъявляли жалобы на одышку. В понятие "одышки" включалось ощущение дискомфорта при дыхании. Проведен анализ словесных описаний одышки. Палитра ощущений была весьма разнообразной, но значительно чаще встречались следующие характеристики: "я чувствую, что мне не хватает воздуха" (71,6 %), "я чувствую, как я задыхаюсь" (46,6 %), "моя грудь сдавлена" (35 %), "мое дыхание нуждается в более напряженной работе" (26,6 %).

В зависимости от степени выраженности одышки по ВАШ больные РЛ были распределены в 3 группы: 1-я (от 0 до 3,3 баллов) – 1 пациент; 2-я (от 3,3 до 6,6 баллов) – 48; 3-я (> 6,6 баллов) – 11 больных. По результатам спирографического исследования, во всех 3 группах показатели функции внешнего дыхания (ФВД) были близкими к норме или отмечались умеренные патологические отклонения показателей ФВД.

При проведении оценки взаимоотношений "языка" одышки и показателей выраженности одышки выяснилось, что характеристики "я чувствую, как я задыхаюсь" и "я чувствую, что мне не хватает воздуха" использовали больные с наиболее выраженной одышкой (8,0 ± 0,73 балла – в 1-м случае и 6,2 ± 0,65 балла – во 2-м).

Кашель, как и одышка, был постоянной жалобой у всех пациентов, входивших в исследование. Больные РЛ в зависимости от выраженности кашля по ВАШ были распределены следующим образом: от 0 до 3,3 баллов – 6 пациентов; от 3,3 до 6,6 баллов – 44;

> 6,6 баллов – 10 больных. По балльной шкале дневного кашля, преобладал частый кашель, не влияющий на дневную активность (3 балла), – у 28 пациентов. По шкале ночного кашля преобладал кашель, приводящий к прерыванию сна ≥ 2 раз (3 балла), – у 21 больного.

Выраженность кашля оценивалась с помощью ВАШ и балльной шкалы дневного и ночного кашля. Исследование ФВД осуществлялось по общепринятой методике на компьютерном спирографе *Spiro-Link* (США). Ингаляционная терапия у больных РЛ проводилась с помощью компрессорного небулайзера OMRON (Япония), управляемого дыханием, активируемого вдохом. Время ингаляции 2 мл раствора при потоке 10 л / мин – 8 мин, с учетом вдоха пациента – 6 мин. Разовая доза составляла от 10 до 40 мг. Использовался 5%-ный раствор лидокаина (10%-ный раствор, разведенный физиологическим раствором 1 : 1) и 0,5%-ный раствор морфина. Продолжительность ингаляции определялась индивидуально в зависимости от состояния и желания пациента. Для повышения эффективности подобной терапии важным являлось установление контакта врача с больным при проведении ингаляции, т. к. больные могли испытывать чувство дыхательного дискомфорта при начальном попадании препарата в дыхательные пути. Непосредственно перед и через 30 мин после ингаляции больным проводилась спирография.

Результаты и обсуждение

С целью уменьшения субъективного ощущения одышки и кашля всем пациентам проводилась небулайзерная терапия 5%-ным раствором лидокаина. Эффективность ингаляционной терапии лидокаином у больных РЛ была различной. 43 пациента отмечали четкое уменьшение одышки, у 17 пациентов заметного влияния на одышку не было. В результате все больные были поделены на 2 группы: респондеры ("ответчики") и нереспондеры ("неответчики"). У респондеров (72 %) ингаляции приводили к уменьшению субъективного восприятия одышки. Пациенты описывали свое состояние следующим образом: "стало легче дышать", "одышка немного уменьшилась", "в груди стало полегче", "ничто не препятствует вдоху", "вдох стал более свободным". При проведении объективной оценки одышки после ингаляции лидокаина у пациентов с РЛ одышка по ВАШ составила 5,07 ± 0,15 балла. После проведения ингаляции одышка достоверно уменьшалась на 0,48 ± 0,09 балла. У нереспондеров (28 %) ингаляции лидокаина не оказали эффекта. По ВАШ одышки больные разделились так: у 32 больных из группы респондеров одышка была от 3,3 до 6,6 балла, у 11 пациентов – > 6,6 балла. Из группы нереспондеров: у 1 больного одышка была от 0 до 3,3 балла, у 16 пациентов – от 3,3 до 6,6 балла. Таким образом, оказалось, что в группе, где ингаляции лидокаина являлись эффективными, одышка была более выраженной, а группу, где ингаляции не оказали эффекта, составляют больные с умеренной одышкой.

После ингаляций лидокаина у 100 % больных РЛ отмечалось уменьшение кашля. При проведении объективной оценки кашля его величина по ВАШ составила $5,19 \pm 0,20$ балла, после ингаляции — $3,23 \pm 0,21$ балла. При оценке кашля после ингаляции по ВАШ отмечено достоверное уменьшение кашля в среднем на $1,87 \pm 0,11$ балла.

Анализ динамики ФВД показал отсутствие достоверных изменений средних величин рассмотренных показателей после ингаляции. Следует отметить, что динамика показателей в отдельных случаях не превышала 5 % от исходной величины.

7 больным с раком и метастатическим поражением легких с очень выраженной одышкой и кашлем применялись ингаляции 0,5%-ным раствором морфина. После небулайзерной терапии морфином у всех больных отмечалось уменьшение субъективного ощущения одышки, кашля. Побочных эффектов не было.

Заключение

Для терминальных больных с выраженными респираторными симптомами ингаляции лидокаина и морфина являются эффективными. После ингаляций лидокаина у 100 % больных РЛ отмечалось уменьшение кашля. У 72 % пациентов с РЛ после ингаляций лидокаина уменьшалось субъективное восприятие одышки — респондеры ("ответчики"); 28 % больных РЛ не откликнулись на лечение — нереспондеры ("неответчики"). К респондерам отнесены больные с более тяжелой одышкой в сочетании с кашлем, болями в грудной клетке, слабостью, недомоганием.

Литература

1. Weissman D. Fast fact and concepts # 27: Dyspnea at end-of-life. London, 2000.
2. Brunier G., Naimarc D.M., Hladunewich M.A. Meeting the guidelines for end-of-life care. Adv. Perit. Dial. 2006; 22: 175–179.
3. Lynch M.P. Dyspnea. Clin. J. Oncol. Nurs. 2006; 10 (3): 323–326.
4. Stromgren A.S. Symptom priority and course of symptomatology in specialized palliative care. J. Pain Symptom Manage 2006; 31 (3): 199–206.
5. Griffin J.P., Koch K.A., Nelson J.E. et al. Palliative care consultation, quality-of-life measurements, and bereavement for end-of-life care in patients with lung cancer. Chest 2007; 132: 404–422.

6. Morrison L.J., Morrison R.S. Palliative care and pain management. Med. Clin. N. Am. 2006; 90 (5): 983–1004.
7. Абросимов В.Н., Чучалин А.Г. Одышка. М.; 2005.
8. Stark R.D. Dyspnoea: assessment and pharmacological manipulation. Eur. Respir. Rev. 1988; 1: 280–287.
9. Guz A. The effects of local anaesthetic aerosols of different particle size on the response to CO₂ rebreathing in man. J. Physiol. (Lond.) 1985; 358: 94.
10. Stark R.D. Effects of small-particle aerosols of local anaesthetic on dyspnoea in patients with respiratory disease. Clin. Sci. 1985; 69: 29–36.
11. Paintal A.S. Sensations from J-receptors. NIPS 1995; 10: 238–243.
12. Howard P. Lignocaine aerosol and persistent cough. Br. J. Dis. Chest 1977; 71: 19–24.
13. Hamilton R.D., Winning A.J., Guz A. Maximal exercise in normal man — effect of inhaled local anaesthetic aerosol depositing at alveolar level. Clin. Sci. 1985; 68: 46.
14. Muers M.F. Opioids for dyspnoea. Thorax 2002; 57: 922–923.
15. Noseda A. Disabling dyspnoea in patients with advanced disease: lack of effect of nebulised morphine. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1079–1083.
16. Leung R., Hill P., Burdon J. Effect of inhaled morphine on the development of breathlessness during exercise in patients with chronic lung disease. Thorax 1996; 51: 596–600.
17. Bruera E., Sala R., Spruyt O. et al. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. J. Pain Symptom Manage 2005; 29 (6): 613–618.
18. Stone P., Kurowska A., Tookman A. Nebulized furosemide for dyspnoea (letter). Palliat. Med. 1994; 8 (3): 258.
19. Shimoyama N., Shimoyama M. Nebulized furosemide as a novel treatment for dyspnea in terminal cancer patients. J. Pain Symptom Manage 2002; 23 (1): 73–76.
20. Moosavi S.H., Binks A.P., Lansing R.W. et al. Effect of inhaled furosemide on air hunger induced in healthy humans. Respir. Physiol. Neurobiol. 2007; 156 (1): 1–8.

Информация об авторах

Абросимов Владимир Николаевич — д. м. н., проф., зав. кафедрой терапии ФПДО с курсом семейной медицины РГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (4912) 98-40-67; факс: (4912) 76-00-00; e-mail: Abrosimov_v@mail.ru

Давыдова Оксана Александровна — врач-терапевт Рязанского областного клинического онкологического диспансера; тел.: (4912) 44-88-25; факс: (4912) 44-88-25; e-mail: davydovaokhanna@yandex.ru

Куликов Евгений Петрович — д. м. н., проф., заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики РГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (4912) 98-40-67; факс: (4912) 76-00-00; e-mail: ru.onco@rambler.ru
Алексеева Елена Анатольевна — ассистент кафедры терапии ФПДО с курсом семейной медицины РГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (4912) 98-40-67; факс: (4912) 76-00-00; e-mail: kozhemyakina@megaprom.ru

Поступила 04.06.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-006.6-085

И.В.Двораковская¹, И.С.Платонова¹, В.П.Молодцова¹, В.Н.Элиниди², И.А.Самусенко²

Папилломатоз трахеи (клинико-морфологическое исследование)

1 – НИИ пульмонологии и кафедра госпитальной хирургии ГОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова": 197089, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

2 – Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России: 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 4 / 2

I.V.Dvorakovskaya, I.S.Platonova, V.P.Molodtsova, V.N.Elinidi, I.A.Samusenko

Tracheal papillomatosis: clinical and morphological study

Summary

The aim of this study was to evaluate prognostic value of histological and immunohistochemical (IHC) investigations in tracheal papillomatosis. Fifteen patients with tracheal papillomatosis were investigated clinically and morphologically. IHC examination was performed using antibodies against Ki67, p53, and Bcl-2 and the polymerase chain reaction (PCR). Cell mitotic activity, hyperchromatosis, nuclear polymorphism, and dyskeratosis with underlying squamous cell metaplasia were found. Atypical mitosis, basal atypia and early-stage invasion with the basal membrane destruction were revealed in 2 cases. Expression of human papillomavirus (HPV) types 6 and 11 (HPV-6 and HPV-11) was revealed in 1 patient; expression of HPV-6, HPV-11, and HPV-18 was revealed in 1 patient; expression of HPV-16 and HPV-18 was revealed in 1 patient, and expression of HPV-6, HPV-11, HPV-16, and HPV-18 was revealed in 2 patients. The HPV-16 and HPV-18 were expressed in the superficial epithelial layer and in the lamina propria of 2 patients with recurrent papillomatosis. The expression of Ki67, p53 and Bcl-2 accompanied by high mitotic activity and foci of dysplasia was found in 3 patients. A high expression of Ki67, p53 and Bcl-2 (+++) was revealed in 2 cases with cell atypia and malignant transformation of papilloma. The results have shown that HPV is thought to be the main etiologic factor of tracheal papillomatosis. The recurrent course of papillomatosis is characterized by worse prognosis. Levels of Ki67, p53 and Bcl-2 expression correlated to histological features of papillomatosis: the higher expression the more severe dysplasia and malignant transformation; this could influence the prognosis.

Key words: papillomatosis, trachea, human papillomavirus.

Резюме

Проведено клинико-морфологическое исследование 15 пациентов с папилломатозом трахеи. Для определения пролиферативной активности и апоптоза проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами Ki 67, p 53, Bcl-2, а также полимеразная цепная реакция (ПЦР). Микроскопически на фоне плоскоклеточной метаплазии обнаружены клетки с митотической активностью, гиперхроматозом, полиморфизмом ядер, дискератозом. Выявлены атипические формы митоза, базальная атипия и начальные стадии инвазии с разрушением базальной мембраны в 2 случаях. Экспрессия вируса папилломы человека (ВПЧ) обнаружена у 13 пациентов, ВПЧ 16-го и 18-го типов – у 2 пациенток с рецидивирующим течением папилломатоза. Выраженная экспрессия (+++) Ki67, p53, Bcl-2 выявлена в 2 случаях с клеточным атипизмом и озлокачествлением папилломы. Полученные данные подтверждают значение ВПЧ как основного этиологического фактора в возникновении папилломы трахеи. Рецидивирующее течение папилломатоза имеет неблагоприятное прогностическое значение. Активность экспрессии Ki67, p53, Bcl-2 коррелирует с гистологической картиной папилломатоза: чем выше активность экспрессии, тем более выражены процессы дисплазии и озлокачествления, что имеет прогностическое значение.

Ключевые слова: папилломатоз, трахея, вирус папилломы человека.

Плоскоклеточная папиллома (экзофитная плоскоклеточная папиллома, сквамозная папиллома, множественный трахеобронхиальный папилломатоз, ювенильный ларингоbronхиальный папилломатоз, рецидивирующий дыхательный папилломатоз) – редкая опухоль, на долю которой среди опухолей дыхательной системы приходится < 0,5 % случаев [1]. По возрастным и клиническим особенностям выделяют 2 формы: ювенильную папиллому и папиллому взрослых. Ювенильные папилломы чаще рецидивируют и характеризуются множественными поражениями с развитием одышки. У взрослых чаще выявляется одиночная папиллома, которая может иметь бессимптомное течение, что не исключает кровотечения [2]. Она может возникать в 50–70 лет, чаще у мужчин [1, 2]. Папилломатоз нижних дыхательных путей часто сочетается с ларинготрахеальным папилломатозом; у взрослых такая локализация редка.

Ведущим этиологическим фактором является *human papilloma virus* (вирус папилломы человека –

ВПЧ). По данным некоторых авторов [1], наиболее часто папиллому вызывают вирусы 6-го и 11-го типов. Установлено, что из 70 идентифицированных типов вируса самой большой онкогенной активностью обладают 16-й и 18-й типы. Слизистая имеет нормальное строение в 20 % случаев при выявлении ВПЧ. Рост папиллом преимущественно экзофитный, эндофитная форма роста редка [1]. Курение, лучевая терапия, прием цитостатиков являются предрасполагающими факторами. Сквамозные папилломы, как правило, являются доброкачественными образованиями, однако в 20 % случаев наблюдаются рецидивы. Не исключается малигнизация, особенно кондиломатозных папиллом. Морфология папиллом однотипна. Макроскопически определяются гроздевидные образования на ножке, розового или красного цвета, различной консистенции, которые легко травмируются и кровоточат. В ряде случаев видны мелкобугорковые изменения слизистой. Гистологически выявляется эпителиально-фиброзный

пролиферат, в котором присутствует многослойный плоский эпителий с дискератозом, уплощением в поверхностных слоях, очагами акантоза, соединительнотканная строма сосочков с разной степенью ангиоматоза с отеочной рыхлой и / или грубой гиалинизированной соединительной тканью. Для эпителия характерно сморщивание ядер, перинуклеарные просветления, вакуоли, встречаются 2-ядерные клетки, немногочисленные митозы (20 % наблюдений). Возможны морфологические проявления тяжелой степени дисплазии с атипической формой митозов. Степень дисплазии определяется в соответствии с классификацией ВОЗ [1, 2]. В таких случаях необходима дифференциальная диагностика с высокодифференцированной плоскоклеточной карциномой. Для постановки или уточнения диагноза на современном этапе широко используются молекулярно-генетические методы исследования, которые расширяют возможности ранней диагностики и выбор адекватной терапии, позволяют решать прогностические задачи [3–8].

Цель исследования состояла в выявлении клинических, морфологических и иммуногистохимических (ИГХ) признаков, позволяющих прогнозировать клиническое течение папилломатоза трахеи.

Материалы и методы

В НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в течение 28 лет было выявлено 54 случая папилломатоза трахеи и бронхов. Из них 15 пациентов с папилломатозом трахеи (6 мужчин и 9 женщин), средний возраст – 48,7 лет. Папилломатоз трахеи наблюдался с раннего возраста в 2 случаях с рецидивирующим течением, причем первично папилломатоз был выявлен в гортани.

Для гистологического исследования биопсийный материал фиксировался в 10%-ном нейтральном формалине, затем заливался в парафин, по общепринятой методике. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. ИГХ-исследование включало в себя определение экспрессии Ki-67, Vcl-2, p53 с помощью моноклональных антител (*Novocastra Laboratories Ltd*, Великобритания). Оценка экспрессии проводилась с подсчетом иммунопозитивных клеток в областях с проявлением окрашивания от слабого до выраженного. В 9 случаях проведена полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Результаты и обсуждение

Основным клиническим проявлением папилломатоза был кашель – у 4 пациентов сухой, у 11 со слизистой мокротой. На приступообразный кашель жаловались 5 больных, в 3 случаях было отмечено кровохарканье. При компьютерной томографии у 2 больных в средней и нижней трети трахеи выявлено образование округло-овальной формы с сужением диаметра трахеи на 50 %. У 2 пациентов обнаружены рубцовые изменения $\frac{1}{3}$ трахеи после трахеотомии.

У 11 человек данных, свидетельствующих о папилломатозе, не было выявлено. Всем больным под местной анестезией выполнялась ларинготрахеобронхофиброскопия. Большинство пациентов получали общепринятую противовирусную терапию. Лазерная термокоагуляция папилломатозных разрастаний была выполнена 6 больным, многократная Nd-YAW-фотодинамическая терапия проведена в 2 случаях, 7 пациентам папилломы удалены бронхоскопически.

По основным клинико-морфологическим показателям и результатам лечения пациенты были распределены в 3 группы. Первую группу составили 7 пациентов со стойкой длительной ремиссией и исчезновением папилломатозных разрастаний после бронхологического удаления. При бронхоскопии обнаруживались одиночные розового (2 случая) или серовато-желтого цвета (5 случаев) бугорковые гроздевидные образования. При гистологическом исследовании биопсийного материала выявлялась многослойная плоская метаплазия эпителия (рис. 1) с уплощением поверхностного слоя и в 2 случаях – с участками паракератоза. Во всех наблюдениях был выражен акантоз с перинуклеарными просветлениями в клетках зон акантоза. Строма опухоли представлена рыхлой соединительной тканью с ангиома-

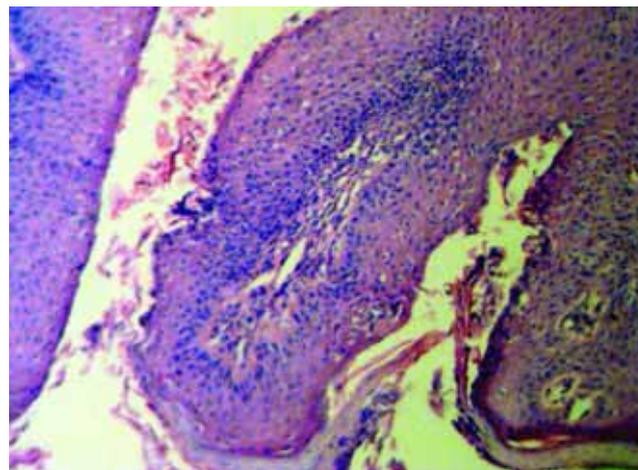


Рис. 1. Многослойная плоскоклеточная метаплазия эпителия с уплощением поверхностного слоя. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

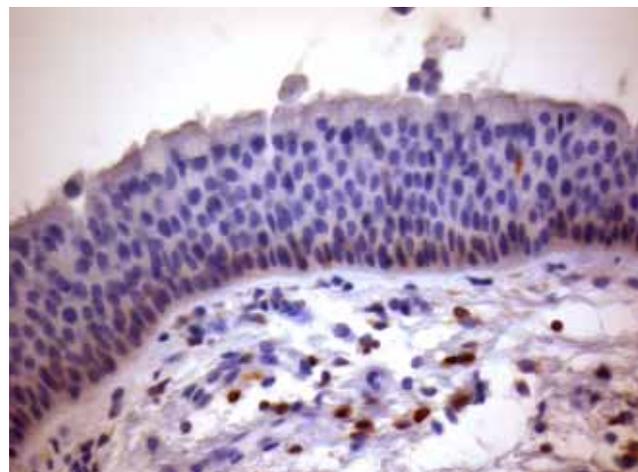


Рис. 2. Экспрессия Vcl-2 в мононуклеарах стромы

тозом. В 1 из 7 случаев наблюдалась выраженная стромальная воспалительная реакция с преобладанием клеток лимфоцитарного ряда. При ИГХ-исследовании обнаруживалась экспрессия ВПЧ 6-го и 11-го типов. Экспрессия Ki-67 и p53 в многослойном плоском эпителии была выражена слабо (+); слабая экспрессия Vcl-2 (+) выявлялась в 2 случаях и только в мононуклеарных клетках стромы (рис. 2).

У 2 из 5 пациентов 2-й группы выявлялись множественные папилломатозные образования и у 3 — одиночные образования. После проведенного лечения у всех 5 больных отмечалось исчезновение папиллом. При гистологическом исследовании была установлена папиллома с плоскоклеточной метаплазией, пролиферацией эпителиоцитов, в зонах пролиферации многослойного плоского эпителия имелись участки дискератоза, дисплазии с митотической активностью эпителия над базальным слоем. Строма была представлена волокнами рыхлой волокнистой ткани с большим количеством сосудов и мононуклеарным инфильтратом. При ИГХ-исследовании в поверхностных слоях эпителия в 3 случаях определялась экспрессия ВПЧ типов 6, 11 и 16, в 2 случаях — типов 6, 11 и 18. Активность Ki-67 обнаруживалась на всем протяжении эпителия по толщине на $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ (++), экспрессия p53 и Vcl-2 возрастала в сравнении с 1-й группой (++), причем экспрессия Vcl-2 выявлялась преимущественно в базальных слоях эпителия (рис. 3).

В 3-ю группу вошли 3 пациента. У 1 больного папилломатоз был диагностирован впервые, после проведения курса комплексной эндобронхиальной лазерной терапии при эндоскопическом исследовании патологии не выявлено. У 2 пациенток папилломатоз трахеи, несмотря на проведенное лечение, имел рецидивирующий характер, у 1 из них папилломатоз диагностирован в 4-летнем возрасте, у другой — после 30 лет. Продолжительное время гистологическая картина опухоли имела типовое доброкачественное течение. В 2009 г. в обоих случаях наблюдался рецидив папилломы. Макроскопически определялся папилломатоз в сочетании с атрофией слизистой, в 1 наблюдении — начальные

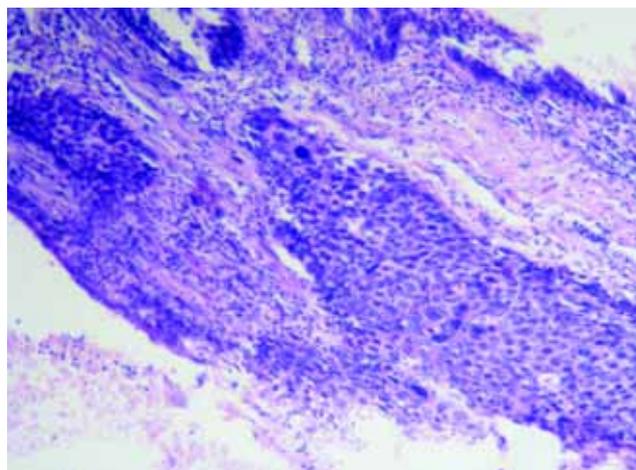


Рис. 4. Участок дисплазии с полиморфизмом ядер, атипическими формами митозов, проявления инвазивного роста с разрушением базальной мембраны. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

проявления инвазивного роста с разрушением базальной мембраны (рис. 4). При гистологическом исследовании во всех 3 случаях в материале обнаруживались дискератоз с высокой митотической активностью, участки дисплазии с гиперкератозом и полиморфизмом ядер, увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения в эпителиоцитах, атипическими формами митозов в участках базальноклеточной атипии. Экспрессия ВПЧ типов 16 и 18 выявлялась во всех слоях многослойного эпителия. Экспрессия Ki-67 обнаруживалась на всем протяжении эпителия по толщине на $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ (+++), экспрессия p53 (умеренная и выраженная) определялась в базальном слое, экспрессия Vcl-2 (рис. 5) отмечалась во всех слоях эпителиального пролиферата (+++).

Заключение

Проведенное комплексное сравнительное исследование подтвердило значение ВПЧ как основного этиологического фактора развития папилломы трахеи. Рецидивирующее течение папилломатоза трахеи имеет неблагоприятное прогностическое значение в связи с нарастанием морфологических

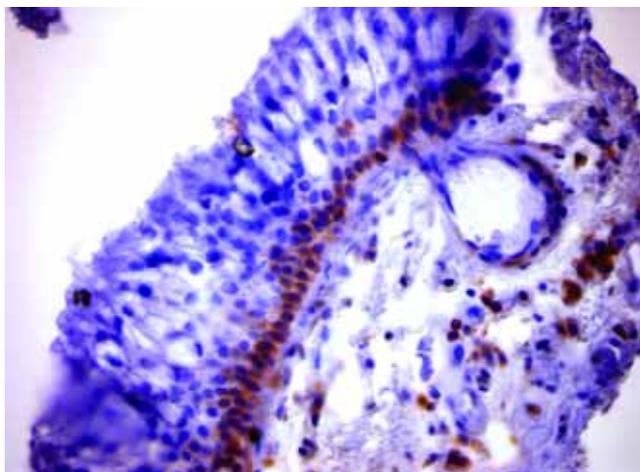


Рис. 3. Экспрессия Vcl-2 в мононуклеарах стромы и эпителии

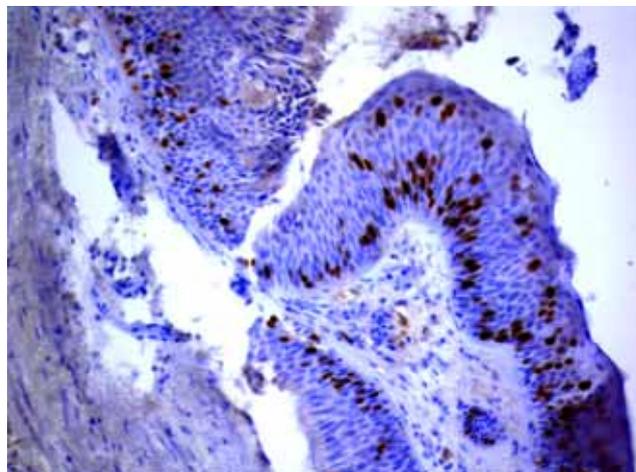


Рис. 5. Экспрессия Vcl-2 в базальных и вышележащих слоях эпителия

Таблица
Результаты ИГХ-исследования биопсийного
материала пациентов с папилломатозом трахеи

ИГХ	1-я группа, n = 7	2-я группа, n = 5	3-я группа, n = 3	Локализация
Ki-67	+	++	+++	ядро клетки
p53	+	++	+++	ядро клетки
Bcl-2	+	++	+++	цитоплазма

тенденций, свойственных злокачественной опухолевой трансформации – тяжелой дисплазии, появлением инвазивного роста. Возрастающие показатели экспрессии Ki-67, p53 и Bcl-2 (таблица) коррелируют со степенью дисплазии и начальной инвазией, что определяет их диагностическое и прогностическое значение.

Литература

1. *Flieder D.B., Thivolet-Bejuj F., Popper H.* Squamous cell papilloma. In: Travis W.D., Brambilla E., Miiller-Hermelin H.K. eds. World Health Organization classification of tumours. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 2004.
2. *Лисочкин Б.Г., Двораковская И.В.* Опухоли трахеи, бронхов, паренхимы легких и плевры. В кн.: Пальцев М.А., Аничков Н.М. (ред.) Атлас патологии опухолей человека. М.: ОАО "Изд-во "Медицина"; 2005. 382–397.
3. *Копнин Б.П.* Механизмы действия онкогенов и опухолевых супрессоров. Обзор. Российский онкологический www-сервер. Библиотека.

4. *Лукашина М.И., Глухова Е.И., Жукова Л.Г. и др.* Экспрессия HER2/NEU, Ki-67 и плоидность при раке молочной железы. Арх. пат. 2003; 65 (5): 25–29.
5. *Патрушев Л.И.* Искусственные генетические системы. М.: Наука; 2005; т. 1–2.
6. *Степанова Е.В., Харатишвили Т.К., Личиницер М.Р. и др.* Прогностическое значение экспрессии p53, HER2/NEU, Ki-67 и VEGF в хондросаркомах. Арх. пат. 2002. 64 (6): 9–12.
7. *Шелкунов С.Н.* Генетическая инженерия. Новосибирск: Сиб. унив. изд-во; 2004.
8. *Anagnostopoulos G.K., Stefanou D. et al.* Bax and Bcl-2 protein expression in gastric precancerous lesions: Immunohistochemical study. J. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 20: 1674–1678.
9. *Muller W., Schneiders A. et al.* Prognostic value of Bcl-2 expression in gastric cancer. Anticancer Res. 1998; 18: 4699–4704.

Информация об авторах

Двораковская Иветта Владиславовна – д. м. н., в. н. с. лаборатории экспериментальной пульмонологии и патоморфологии СПб НИИ пульмонологии; тел.: (812) 499-68-90; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru

Платонова Ирина Семеновна – к. м. н., с. н. с. лаборатории экспериментальной пульмонологии и патоморфологии СПб НИИ пульмонологии; тел.: (812) 499-68-90; e-mail: is_platonova@mail.ru

Молодцова Валентина Павловна – д. м. н., проф., в. н. с. лаборатории бронхологии и эндоскопии СПб НИИ пульмонологии; тел.: (812) 499-68-38; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru

Элиниди Вера Николаевна – к. м. н., зав. лабораторией морфологических исследований Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС России; тел. (812) 294-57-26; e-mail: egors_2000@mail.ru

Самусенко Игорь Алексеевич – к. м. н., врач-патологоанатом лаборатории морфологических исследований Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС России; тел. (812) 294-57-26; e-mail: egors_2000@mail.ru

Поступила 10.06.10

© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.231-006.52.-091

V.V. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, А.А. Григоренко

Морфо-функциональное состояние бронхолегочной системы у больных множественной миеломой

ГОУ ВПО "Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ": 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95

V.V. Voytsekhovskiy, Yu.S. Landyshev, A.A. Grigorenko

Morphological and functional features of bronchopulmonary system in patients with multiple myeloma

Summary

The aim of this research was to study morphological and functional status of patients with multiple myeloma (MM). One hundred and three patients were investigated. Paraproteinosis (58 %), pulmonary sclerosis (78.5 %), pulmonary emphysema (78.5 %), amyloidosis (13.8 %), pulmonary edema, uremic pneumonitis, and calcinosis were revealed in patient with renal insufficiency. Patients with advanced MM had diminished diaphragm excursion both in tidal and forced breathing due to myelomatous pleural lesion and destruction of the chest skeleton. Restrictive and mixed restrictive and obstructive ventilatory disorders were found in patients with MM IIIA stage caused by destruction of the chest flat bones and specific myelomatous and uremic lesions of the lungs. Hypoxemia and pulmonary hypertension were revealed in 52 % of patients with advanced disease. Increased blood viscosity and anemia in patients with advanced disease led to endobronchial blood circulation disorders.

Key words: multiple myeloma, bronchopulmonary system.

Резюме

Целью исследования явилось изучение морфо-функционального состояния бронхолегочной системы у больных множественной миеломой (ММ) на разных этапах опухолевой прогрессии. Комплексно были обследованы 103 пациента с ММ. При проведении морфологического исследования легких, бронхов, плевры 65 умерших от ММ установлено, что патоморфологическими проявлениями миеломатозного поражения бронхолегочной системы являются парапротеиноз легких (58 %), специфическая плазмоклеточная и лимфоидная инфильтрация легких и бронхов (40 %), пневмосклероз (78,5 %), эмфизема легких (78,5 %), амилоидоз (13,8 %), миеломатозное поражение плевры (6,5 %), при развитии почечной недостаточности – нефрогенный отек легких (80 %), уремический пневмонит (28 %), кальциноз (25 %). У больных ММ на поздних этапах опухолевой прогрессии отмечается значительное снижение экскурсии диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании вследствие ее миеломатозного поражения и остеодеструктивного процесса в грудной клетке. У пациентов с IIIA стадией ММ и при присоединении хронической почечной недостаточности вследствие развития остеодеструктивного процесса в плоских костях грудной клетки, специфического миеломатозного и уремического поражения бронхолегочной системы, нарушения экскурсии диафрагмы, при проведении спирографии, диагностировано нарушение вентиляционной функции легких по рестриктивному и смешанному типам. У 52 % больных ММ на поздних этапах опухолевой прогрессии диагностированы гипоксемия и легочная гипертензия. При проведении эндобронхиальной лазерной доплеровской флоуметрии установлено, что в процессе опухолевой прогрессии при ММ вследствие повышенной вязкости крови и анемического синдрома нарушаются показатели эндобронхиальной микрогемодикуляции.

Ключевые слова: множественная миелома, бронхолегочная система.

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке крови и / или моче и остеолитическими поражениями костей [1]. На фоне современной терапии продолжительность жизни больных ММ постоянно увеличивается [2–4]. В то же время успех в лечении этих пациентов часто определяется возможностями профилактики и лечения инфекционных осложнений, прежде всего со стороны бронхолегочной системы. Среди инфекционных осложнений ММ диагностируются острый бронхит, пневмония, постпневмонический абсцесс [5, 6]. Лейкемические поражения дыхательной системы у больных ММ достаточно изучены. Склонность к возникновению респираторных инфекций объясняется выраженным вторичным иммунодефицитом (в первую очередь, гипои иммуноглобулинемией), нейтропенией, проводимой химиотерапией, специфическими бронхолегочными проявлениями ММ –

лимфоидной и плазмоклеточной инфильтрацией, парапротеинозом легких, амилоидозом, локализацией миеломных узлов в ребрах, ткани легких и бронхов [6–8].

Целью данного исследования явилось изучение особенностей нарушения вентиляционной функции легких, эндобронхиальной микрогемодикуляции, морфологических и функциональных изменений диафрагмы на разных этапах опухолевой прогрессии ММ, способствующих возникновению, тяжелому и затяжному течению бронхолегочных инфекций.

Материалы и методы

Были обследованы 103 пациента с ММ без сопутствующих бронхолегочных заболеваний и не злоупотребляющих курением, и 30 здоровых людей, соответствующих по полу и возрасту больным ММ (контрольная группа). Больные ММ были разделены на 3 группы в соответствии с классификацией *B. Durie* и *S. Salmon* [9]. В 1-ю группу вошли 38 больных ММ

в стадиях IA и IIA (средний возраст — $56,0 \pm 4,6$ года), во 2-ю — 42 пациента в стадии IIIA (средний возраст $58,0 \pm 6,5$ года), в 3-ю — 23 больных в стадии IIIB (с наличием хронической почечной недостаточности — ХПН; средний возраст $57 \pm 6,6$ лет).

Функцию внешнего дыхания (ФВД) оценивали на спирографе *Fukuda* (Япония). Диагностическая фибробронхоскопия (ФБС) проводилась с помощью фибробронхоскопа *Olympus* (Япония). Эндобронхиальная лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) выполнялась посредством лазерного анализатора капиллярного кровотока "ЛАКК-02" ("Лазма", Россия). После визуального осмотра бронхиального дерева световодный зонд прибора с длиной волны лазерного излучения $0,63$ мкм проводили через биопсийный канал фибробронхоскопа и под контролем зрения устанавливали на слизистой оболочке на $1,5$ см дистальнее шпоры правого верхнедолевого бронха (рисунок). Допплерограммы записывали в течение 3 мин при помощи прикладной компьютерной программы (LDF, версия 2.20.0 507WL). Оценивали следующие показатели: параметр микрогемодикуляции (ПМ), среднее квадратичное отклонение ПМ (σ), коэффициент вариации (Кв), амплитуды колебаний (A_3 — в эндотелиальном, $A_{н1}$ — в нейрогенном, $A_{м1}$ — в миогенном, $A_{д1}$ — в дыхательном, $A_{с1}$ — в сердечном диапазонах), рассчитываемые с помощью непрерывного Вейвлет-преобразования [10].

Ультразвуковое исследование сердца и диафрагмы проводили на аппаратах *Shimadzu SDU 500 A* и *Aloka 650SSD* (Япония). Среднее давление в легочной артерии (ДЛА_{ср}) рассчитывали по формуле *A.Kitabatake et al.* Нормой показателя ДЛА_{ср} считали 9–16 мм рт. ст., о легочной гипертензии судили при повышении ДЛА_{ср} в условиях покоя > 20 мм рт. ст. [11]. Функциональное состояние диафрагмы исследовали по методу *О.Н.Сивяковой* и *О.А.Мажаровой* [12]. Кислотно-щелочное состояние и газовый состав крови определяли при помощи автоматического газового анализатора *EasyStat* (США).

После аутопсии проведено гистологическое исследование легких, сегментарных бронхов, плевры, диафрагмы 65 пациентов, умерших от ММ.

Результаты и обсуждение

Методом спирографии исследовали ФВД у 70 пациентов с ММ без сопутствующего бронхолегочного заболевания. У $1/2$ больных (35 человек) нарушений ВФЛ выявлено не было (пациенты из 1-й и 2-й группы с длительностью заболевания — 1–2 года и невысокой секрецией сывороточного М-компонента). У 35 пациентов с высокой секрецией сывороточного парапротеина и / или с почечной недостаточностью были выявлены умеренные нарушения ВФЛ: у 10 больных по рестриктивному и у 25 по смешанному типам. Снижение жизненной емкости легких диагностировано у всех 35 больных ($68,4 \pm 2,0$ %_{долж.}). У 25 пациентов отмечено умеренное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с — ОФВ₁ ($72,9 \pm 2,1$ %_{долж.}).

У 50 % больных ММ стадии IIIA (2-я группа) и у 60 % — с ХПН (3-я группа) при проведении ФБС диагностирован 2-сторонний диффузный атрофический эндобронхит (40 % от общего числа пациентов с ММ).

Эндобронхиальная биопсия выполнена 10 пациентам 1-й группы, 10 больным — 2-й и 5 больным — 3-й группы. У больных 2-й и 3-й группы при гистологическом исследовании биоптатов определяли отек, атрофию слизистой оболочки бронхов, у части больных под базальной мембраной — лимфоцитарную и плазмоклеточную инфильтрацию разной степени выраженности. У больных 2-й и 3-й группы в некоторых сосудах микроциркуляторного русла отмечалось скопление белковых масс, более выраженное при ХПН.

Эндобронхиальная ЛДФ проведена 30 больным ММ (по 10 человек из каждой группы). Метод ЛДФ заключается в зондировании ткани лазерным излучением и последующей обработке отраженного от ткани излучения в соответствии с доплеровским эффектом. Амплитуда сигнала формируется в результате отражения излучения от эритроцитов, движущихся с различной скоростью и по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венах и артериоло-веноулярных анастомозах. [13]. При ММ нарушение микрогемодикуляции в легких и в слизистой оболочке бронхов обусловлено повышенной вязкостью крови и анемическим синдромом. Чтобы максимально снизить влияние анемии на показатели ПМ, у больных ММ 2-й и 3-й группы анемический синдром был купирован до проведения исследования. Уровень гемоглобина при проведении ЛДФ был ≥ 100 г/л, содержание эритроцитов — $\geq 3 \times 10^{12}$ /л. Таким образом, попытались установить снижение скорости движения эритроцитов в микрососудах, что при ММ обусловлено прежде всего синдромом повышенной вязкости крови. Показатель параметра микрогемодикуляции (ПМ), характеризующий состояние перфузии тканей, достоверно уменьшался по мере прогрессирования ММ (табл. 1). Установлена достоверная обратная корреляционная связь между повышением уровня сывороточного парапротеина и снижением ПМ ($r = -0,8$; $p < 0,01$), между длительностью заболевания ММ и снижением



Рисунок. Лазерная доплеровская флоуметрия: а — лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛАКК-02 ("Лазма", Россия); б — введение световода в биопсийный канал фибробронхоскопа; в, г — установка световода на слизистой оболочке правого верхнедолевого бронха

ем ПМ ($r = -0,64; p < 0,05$), между повышением уровня креатинина крови и снижением ПМ ($r = -0,5; p < 0,05$). Значения среднего квадратичного отклонения ПМ, отражающего сохранность механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле, у больных 1-й и 2-й группы не имели достоверных различий в сравнении с группой контроля и уменьшались в 3-й группе (табл. 1). Коэффициент вариации, характеризующий зависимость перфузии ткани от модуляции кровотока, увеличивался в процессе прогрессирования опухоли и во всех группах значительно превышал контрольное значение (табл. 1).

Диагностировано снижение колебаний в эндотелиальном диапазоне у больных 2-й и 3-й группы, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции и снижении выработки оксида азота у больных ММ на поздних этапах опухолевой прогрессии (табл. 1). Снижение эндотелиальных колебаний коррелировало со стадией заболевания ($r = -0,72; p < 0,01$), уровнем парапротеина ($r = -0,56; p < 0,05$) и креатинина крови ($r = -0,56; p < 0,05$). Можно предположить, что при ММ значимыми факторами развития эндотелиальной дисфункции являются парапротеинемия, диспротеинемия и уремическая интоксикация.

У больных ММ не выявлено достоверного изменения колебаний в нейрогенном (обусловленном симпатическими влияниями на гладкомышечные клетки артериол и артериоловеноулярных анастомозов), миогенном (характеризующем состояние мышечного тонуса прекапилляров), дыхательном (характеризующем отток крови в вены) диапазонах (табл. 1).

A_c у больных ММ уменьшались в процессе опухолевой прогрессии, что свидетельствует о снижении притока артериальной крови в микроциркуляторное русло вследствие развития синдрома повышенной вязкости крови (табл. 1). По данным эндобронхиальной биопсии, у больных 3-й группы белковые стазы выражены в большей степени, чем у пациентов 2-й группы, поэтому при наличии ХПН зарегистрированы наименьшие показатели амплитуд колебаний в данном диапазоне. Выявлены обратные корреляционные связи между снижением колебаний в кардиальном диапазоне и уровнем парапротеина крови ($r = -0,7; p < 0,01$), длительностью заболевания ММ ($r = -0,58; p < 0,05$), уровнем креатинина крови ($r = -0,5; p < 0,05$).

Очевидно, что аналогичные нарушения микрогемодикуляции имеют место и в легких. Так, у значительного количества больных 2-й и 3-й группы при проведении рентгенологического исследования были выявлены усиление и деформация легочного рисунка, что обусловлено застоем крови в мелких сосудах с развитием пневмосклероза, т. к. в связи с повышенной вязкостью плазмы замедляется кровоток в системе легочных капилляров.

Нарушение микрогемодикуляции способствует ухудшению трофики тканей, развитию тканевой гипоксии, угнетению обмена веществ в клетках слизистой оболочки бронхов. Вследствие этого происходят атрофические изменения слизистой бронхов, диагностированные у 40 % больных ММ при ФБС.

Изучалось влияние цитостатической терапии на показатели микрогемодикуляции у больных ММ. В тех случаях, когда после проведения цитостатического лечения удавалось достичь полной или частичной ремиссии заболевания, пациентам ММ повторно проводили эндобронхиальную ЛДФ. У всех отмечалось увеличение показателей ПМ, но ни в одном случае показатели ПМ полностью не нормализовались. Отмечалось улучшение A_3 и A_c (табл. 2). Сохранение нарушений эндобронхиальной микрогемодикуляции у больных ММ после достижения полной или частичной ремиссии объясняется многофакторностью нарушений функционирования микроциркуляторного русла. Кроме синдрома повышенной вязкости крови и анемии на снижение показателей микрогемодикуляции оказывают влияние нарушения тромбоцитарного и плазменного гемостаза, состояние эндотелия сосудов, регуляция тканевого сосудистого тонуса, показатели рН крови и давления кислорода (pO_2), гормональный фон и многие другие факторы [13]. У большинства больных ММ при достижении частичной ремиссии сохраняется минимальная продукция моноклонального иммуноглобулина.

Другой важной причиной заболеваемости респираторными инфекциями при ММ является нарушение сократительной способности диафрагмы. При ультразвуковом исследовании диафрагмы у пациентов с выраженным остеодеструктивным процессом грудной клетки (2-я группа) и почечной недостаточностью (3-я группа) зарегистрировано значительное

Таблица 1
Сравнительная характеристика показателей ЛДФ в проксимальных отделах бронхов у здоровых лиц и больных ММ

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 10)	3-я группа (n = 10)
ПМ, ПЕ	82,3 ± 5,3	69,6 ± 5,0	42,51 ± 3,10***	17,85 ± 2,20***
σ , ПЕ	10,7 ± 0,5	10,0 ± 0,4	12,22 ± 2,00	5,85 ± 0,20***
Kv, %	13,8 ± 1,2	12,6 ± 1,1	26,0 ± 3,0***	32,75 ± 4,70***
A_3 , ПЕ	3,9 ± 0,4	3,7 ± 0,2	2,50 ± 0,13**	2,30 ± 0,18***
$A_{н1}$, ПЕ	3,2 ± 0,7	2,9 ± 0,5	2,70 ± 0,26	2,00 ± 0,16
$A_{м1}$, ПЕ	3,6 ± 0,8	3,4 ± 0,5	5,4 ± 0,8	2,77 ± 0,20
$A_{д1}$, ПЕ	3,7 ± 0,5	3,7 ± 0,4	4,4 ± 0,5	2,63 ± 0,16
A_c , ПЕ	3,4 ± 0,4	3,2 ± 0,3	2,50 ± 0,13*	1,46 ± 0,13***

Примечание: ПМ – параметр микрогемодикуляции, σ – среднее квадратичное отклонение ПМ; Kv – коэффициент вариации; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 2

ЛДФ-показатели в проксимальных отделах бронхов больных ММ с высоким исходным содержанием парапротеина в крови после достижения полной или частичной ремиссии заболевания (M ± t)

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	До лечения (n = 10)	После достижения полной или частичной ремиссии (n = 10)
Пм, ПЕ	82,3 ± 5,3	43,2 ± 2,8; p ₁ < 0,001	65,2 ± 5,8; p ₁ < 0,05; p ₂ < 0,001
σ, ПЕ	10,7 ± 0,5	11,4 ± 1,8; p ₁ > 0,05	8,7 ± 0,7; p ₁ < 0,05; p ₂ > 0,05
Кв, %	13,8 ± 1,2	27,2 ± 3,8; p ₁ < 0,001	18,7 ± 1,5; p ₁ < 0,05; p ₂ < 0,05
A _{вз} , ПЕ	3,9 ± 0,4	2,35 ± 0,17; p ₁ < 0,01	2,9 ± 0,2; p ₁ < 0,05; p ₂ < 0,05
A _{нз} , ПЕ	3,2 ± 0,4	2,70 ± 0,24; p ₁ > 0,05	2,9 ± 0,38; p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05
A _{мз} , ПЕ	3,6 ± 0,8	3,42 ± 0,25; p ₁ > 0,05	3,4 ± 0,3; p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05
A _{дз} , ПЕ	3,7 ± 0,5	4,4 ± 0,6; p ₁ > 0,05	3,8 ± 0,5; p ₁ > 0,05; p ₂ > 0,05
A _{сз} , ПЕ	3,4 ± 0,4	2,30 ± 0,26; p ₁ < 0,05	3,15 ± 0,2; p ₁ > 0,05; p ₂ < 0,05

Примечание: p₁ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; p₂ – достоверность различия между показателями ЛДФ, до и после достижения ремиссии.

снижение ее экскурсии при спокойном и форсированном дыхании (табл. 3).

У больных 1-й группы показатель рО₂ (86,5 ± 5,0 мм рт. ст.) не отличался от аналогичного в контрольной группе (88,0 ± 4,0 мм рт. ст.). Снижение рО₂ у больных 2-й группы (78,5 ± 2,5 мм рт. ст.; p < 0,05) и 3-й группы (66,0 ± 3,2 мм рт. ст.; p < 0,001) объясняется нарушением вентиляционной функции легких. У больных ММ, осложнившейся ХПН, диагностирован ацидоз (показатель рН крови у больных III группы в среднем составил 7,24 ± 0,03).

ЭХОКГ и ИДКГ были проведены 50 больным ММ в возрасте от 33 до 70 лет, без сопутствующих ХОБЛ, артериальной гипертензии и пороков сердца (12 больных из 1-й, 27 – из 2-й и 11 – из 3-й группы). Легочная гипертензия (ЛГ) была диагностирована у 26 больных (52 %). Показатель ДЛА_{ср} у этих больных в среднем составил 23 ± 0,9 мм рт. ст. Все пациенты с ЛГ относились ко 2-й и 3-й группе (17 и 9 человек соответственно). У больных ММ с повышенным ДЛА_{ср} (по данным эхокардиографических исследований) был выраженный деструктивный процесс в костях, в т. ч. в ребрах, грудине, грудном отделе позвоночника. У части из них отмечена значительная деформация грудной клетки. У больных с ХПН отмечены наиболее высокие показатели ДЛА_{ср}. У 24 пациентов (48 %) показатель ДЛА_{ср} в условиях покоя не превышал 20 мм рт. ст. Из них у 17 человек он находился в пределах 9–16 мм рт. ст. и у 7 пациентов – в пределах 17–20 мм рт. ст.

Проведено морфологическое исследование легких, бронхов, плевры 65 умерших от ММ. У 38 пациентов (58 %) диагностирован парапротеиноз легких: белковые массы, заполняющие легочные альвеолы, создавали картину белкового отека легких, импрегнировали утолщенные, гиалинизированные межальвеолярные перегородки и заполняли сосуды различного калибра. Проявления амилоидоза в данном

исследовании выявлены только у 9 пациентов (13,8 % всех умерших), у которых обнаруживалось отложение белковых масс в межальвеолярных пространствах, периваскулярно, перибронхиально, а также в стенках кровеносных сосудов. У 26 человек (40 %) имела место лимфоидная и плазмоклеточная инфильтрация в виде тяжей или узлов в межальвеолярных перегородках, по ходу сосудистой адвентиция, в подслизистой оболочке бронхов и в перибронхиальных пространствах. У умерших с ХПН (52 пациента – 80 %) диагностировали нефрогенный отек легких (80 %), уремический пневмонит (28 %), кальциноз (25 %). Межальвеолярные перегородки были утолщены из-за инфильтрации плазматическими клетками и / или лимфоцитами, а у умерших с ХПН – еще и из-за отека. Уменьшение площади части альвеол у больных ММ связано с утолщением и отеком межальвеолярных перегородок, проявлениями парапротеиноза легких, изменениями со стороны бронхов и сосудов. У умерших больных с ХПН изменения в пораженных альвеолах были выражены в большей степени. В сохранившихся участках легкого имело место компенсаторное расширение альвеол. Эмфизема легких (диффузная и компенсаторная локализованная) и пневмосклероз диагностированы у 78,5 % умерших от ММ, миеломатозное поражение плевры – у 6,5 %.

У больных ММ в стадии IIIA и при наличии почечной недостаточности в диафрагме отмечено преобладание миоцитов средних размеров (площадь поперечного сечения 608,9 ± 20 мкм²; 45,5 ± 0,5 %), но диагностировано увеличение миоцитов большого (1920 ± 34 мкм²; 17,3 ± 0,3 %) и малого (287 ± 14 мкм²; 35,5 ± 0,5 %) размеров. У этих же больных выявлено значительное разрастание стромы вокруг сосудов, в межмышечном пространстве (27,5 ± 0,85 %) и большие участки липоматоза. Важную роль в развитии дистрофии поперечнополосатой мускулатуры диафрагмы играют ее лимфоидная и плазмоклеточная ин-

Таблица 3

Показатели ультразвукового сканирования диафрагмы у больных ММ

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	1-я группа (n = 12)	2-я группа (n = 27)	3-я группа (n = 11)
ТД, мм	5,8 ± 0,5	5,8 ± 0,3	5,7 ± 0,2	5,70 ± 0,18
ЭД _с , мм	20,60 ± 1,36	19,0 ± 1,7	10,28 ± 0,70*	9,75 ± 0,35*
ЭД _ф , мм	80,2 ± 4,5	70,1 ± 5,0	24,0 ± 1,4*	22,0 ± 0,8*

Примечание: ТД – толщина диафрагмы; ЭД_с – экскурсия диафрагмы при спокойном дыхании; ЭД_ф – экскурсия диафрагмы при форсированном дыхании; * – p < 0,001.

фильтрация, белковые стазы в мелких сосудах, приводящие к нарушению микроциркуляции, при наличии ХПН – уремическое поражение и отек диафрагмы.

Заключение

Проанализированы и сопоставлены показатели вентиляционной функции легких с морфологическими изменениями в легких и бронхах у больных ММ. У пациентов 2-й группы (стадия IIIA) диагностировали парапротеиноз легких, лимфоидная и плазмноклеточная инфильтрация легких и бронхов, реже – амилоидоз легких и миеломатозное поражение плевры с развитием экссудативного плеврита, была значительно снижена микрогемодиализация вследствие гипервискозности плазмы и наличия белковых стазов в сосудах микроциркуляторного русла. Грудная клетка у большинства таких больных деформирована, следовательно, нарушена экскурсия легких при дыхании. У пациентов с выраженным деструктивным процессом в костях грудной клетки развиваются атрофические изменения в диафрагме вследствие ее миеломатозного поражения и нарушения сократительной способности. Эта патология оказывает значительное влияние на снижение вентиляционной функции легких у пациентов 2-й группы. Повышенная вязкость плазмы, наличие белковых внутрисосудистых стазов, повышенная фильтрация белка в альвеолах, нарушение кровообращения в легких приводят к лизису эластического каркаса легких [8]. Развитию рестриктивного типа дыхательной недостаточности может способствовать специфическая плазмноклеточная и лимфоидная инфильтрация легких. С прогрессированием хронической почечной недостаточности (3-я группа) присоединяются уремические поражения – уремический пневмонит и кальциноз. Эти морфологические изменения не имеют характерных клинических проявлений, но могут оказать значительное влияние на нарушение вентиляционной функции легких. Поэтому показатели вентиляционной функции легких у больных 3-й группы продолжают снижаться. Ни у одного пациента в данном исследовании не диагностирован интрабронхиальный рост миеломы, поэтому снижение ОФВ₁ следует объяснить отеком, специфической плазмноклеточной и лимфоидной инфильтрацией, склеротическими изменениями слизистой оболочки бронхов, при присоединении ХПН уремическими поражениями – нефрогенным отеком и уремическим бронхитом. Можно сделать заключение о том, что развитию легочной гипертензии у 52 % больных ММ способствуют: 1) гипоксемия вследствие нарушения экскурсии грудной клетки и диафрагмы, тяжелого течения воспалительных и специфических парапротеинемических и уремических процессов в легких, нарушения реологии крови в сосудах малого круга кровообращения; 2) дисфункция эндотелия; 3) дистрофия миокарда; 4) ацидоз при наличии почечной недостаточности.

Выявленные клинические, морфологические и функциональные изменения бронхолегочной системы, наряду с выраженным вторичным иммуноде-

фицитом, способствуют возникновению бронхолегочных инфекций при ММ, их тяжелому и затяжному течению.

Литература

1. *Вотякова О.М., Демина Е.А.* Множественная миелома. В кн.: Волкова М.А. (ред.). Клиническая онкогематология, 2-е изд. М.: Медицина; 2007. 847–871.
2. *Вотякова О.М., Османов Д.Ш., Демина Е.А. и др.* Использование велкейда при множественной миеломе. Тер. арх. 2007; 7: 70–73.
3. *Змачинский В.А., Усс А.Л., Миланович Н.Ф. и др.* Лечение множественной миеломы. Опыт Белорусского центра гематологии и трансплантации костного мозга. Гематол. и трансфузиол. 2005; 6: 45–48.
4. *Менделеева Л.П., Покровская Л.П.* Миеломная болезнь. В кн.: Савченко В.Г. (ред.). Программное лечение лейкозов. М.; 2008; т. 1: 343–399.
5. *Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М.* Множественная миелома. СПб.: Диалект; 2004.
6. *Чучалин А.Г.* Респираторная медицина: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 1–2.
7. *Андреева Н.Е., Балакирева Т.В.* Парапротеинемические гемобластозы. В кн.: Воробьев А.И. (ред.). Руководство по гематологии, 3-е изд. М.: Ньюдиамед; 2003; т. 2: 151–184.
8. *Войно-Ясенецкая О.В.* Легочно-альвеолярный парапротеиноз у больных миеломной болезнью. Пробл. гематол. 1975; 10: 32–35.
9. *Durie B.G.M., Salmon S.E.* A clinical staging system for multiple myeloma: Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer (Philad.) 1975; 36 (3): 842–854.
10. Пат. 2281684 РФ. Способ диагностики микроциркуляторных расстройств в слизистой оболочке бронхов у больных бронхиальной астмой / Ландышев Ю.С., Красавина Н.П., Кравец Е.С. и др.; заявитель и патентообладатель Амурская государственная медицинская академия. № 2005117772/14; заявл. 08.06.05; опубл. 20.08.06, Бюл. № 23 (II ч). С. 4.
11. *Авдеев С.Н.* Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Пульмонология: Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 599–619.
12. Пат. 2140768 РФ. Способ определения толщины и экскурсии диафрагмы с помощью ультразвукового сканирования для диагностики утомления диафрагмальной мышцы / Сивякова О.Н., Мажарова О.А.; заявитель и патентообладатель Амурская государственная медицинская академия. № 96113301/14; заявл. 04.07.96; опубл. 10.11.99, Бюл. № 31 (II ч). С. 247.
13. *Крупаткин А.И., Сидоров В.В.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина; 2005.

Информация об авторах

Войцеховский Валерий Владимирович – д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Амурской государственной медицинской академии; тел.: (4162) 42-94-97; e-mail: voiceh-67@mail.ru
Ландышев Юрий Сергеевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии Амурской государственной медицинской академии; тел.: (4162) 42-94-19; e-mail: land8@mail.ru
Григоренко Алексей Александрович – д. м. н., проф., зав. кафедрой патологической анатомии Амурской государственной медицинской академии; тел.: (4162) 44-52-21; e-mail: amursma@mail.ru

Поступила 04.02.09

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616-006.448-06:616.233/24-091

Лечебная тактика при фибринотораке

Кафедра хирургии им. Н.Д. Монастырского ГОУ ДПО "Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

V.V.Lishenko, D.A.Zaitsev

Therapeutic strategy in loculated pleural exudates

Summary

Results of treatment of 132 patients with loculated pleural exudates have been analyzed in the paper. Of these, 75 patients were treated with standard methods and 57 patients were treated using a diagnostic and treatment program proposed by the authors. This program included proteolytic enzymes and thoracoscopy under local anesthesia and could be applied in any large hospital in patients admitted with loculated pleural effusion.

Key words: loculated pleural exudate, proteolytic enzymes.

Резюме

В работе анализируется опыт результатов терапии 132 пациентов с плевритами отграниченного характера (фибриноторакс). Из них 75 больных лечились традиционными методами, 57 – с применением предлагаемой лечебно-диагностической программы, в которой использовались протеолитические ферменты и торакокопия под местным обезболиванием. Применение предложенных лечебно-диагностических мероприятий возможно в любом многопрофильном стационаре, куда поступают пациенты с синдромом плеврального выпота, у которых при обследовании диагностируется фибриноторакас.

Ключевые слова: фибриноторакас, протеолитические ферменты.

На сегодняшний день известно > 80 легочных и вне-легочных заболеваний, сопровождающихся накоплением жидкости в 1 или 2 плевральных полостях [1–3]. При синдроме плеврального выпота значительная доля приходится на плевриты отграниченного характера – т. н. "осумкованные". Основная часть пациентов с плевритами, в т. ч. отграниченными, госпитализируются в пульмонологические и терапевтические отделения, где используются традиционные методы обследования и лечения: общеклиническое обследование, рентгенологическая диагностика, плевральные пункции с последующим исследованием плевральной жидкости [4], а иногда выполняются различные дренирующие манипуляции с участием хирурга. Возникающие трудности в обследовании и лечении таких больных связаны, прежде всего, с невозможностью полноценно санировать плевральную полость и установить этиологию процесса, т. к. пункция плевральной полости при отграниченном плеврите часто бывает неэффективна. Это связано с тем, что выпот имеет желеобразную консистенцию из-за большого количества фибрина или множественных разграничений внутри этой полости, количество которых может варьироваться. Чем больше в выпоте фибрина, тем сложнее санировать плевральную полость. Такой отграниченный плеврит различного объема, с фибринозными включениями, определяют как фибриноторакас. Даже дренирование плевральной полости широкопросветной трубкой в подобных случаях не позволяет полностью санировать плевральную полость из-за описанных характеристик выпота. Без санации плевральной полости исходом такого состояния может стать формирование мощного фиброторакса с развитием дыха-

тельной недостаточности или, при присоединении вторичной инфекции, эмпиема плевры [5].

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения отграниченного плеврита (фибриноторакса) на основе разработки диагностических и лечебных мероприятий.

Материалы и методы

Были проанализированы исходы лечения 132 пациентов Александровской больницы (Санкт-Петербург) за период 2005–2009 гг., у которых был выявлен плевральный выпот отграниченного характера (осумкованный плеврит), что составило 48 % от общего числа больных (272 человека) с синдромом плеврального выпота за эти годы. У 75 из них (контрольная группа) обследование и лечение были традиционными. Выполнялись рентгенологическое и общеклиническое обследования, плевральные пункции с последующим исследованием плевральной жидкости, если удавалось ее получить, иногда – дренирование плевральной полости. Возраст пациентов составил 18–80 лет, средний – 49 лет. Среди испытуемых было 57 мужчин и 18 женщин.

При наличии рентгенологической картины, характерной для синдрома плеврального выпота отграниченного характера, выполнялась плевральная пункция широкопросветной иглой. Как правило, удавалось аспирировать жидкость в незначительном количестве (5–10 мл), или пункция была не эффективной, а рентгенологические данные, кроме результатов компьютерной томографии (КТ), не позволяли адекватно оценить характер изменений при этом патологическом состоянии. Полноценно сани-

ровать плевральную полость было невозможно даже посредством дренирования широкопросветной трубкой объемом > 800 мл.

Такая методика диагностики и лечения у 51 пациента оказалась малоэффективной, т. к. добиться полноценной санации плевральной полости не удавалось, при этом этиологию процесса установить также не представлялось возможным. Все пациенты этой группы лечились по описанной программе, принятой для пара- или метапневмонических плевритов, но в связи с неэффективностью терапии в течение 10–14 сут. переведены в специализированные торакальные отделения (плевритные центры) с диагнозом отграниченный плеврит неясного генеза. Из них у 5 пациентов развилась эмпиема плевры (больные были переведены в гнойные торакальные отделения), а у 7 – мощный фиброторакс (через 5–7 мес.) со значительным снижением жизненной емкости легких и проявлениями дыхательной недостаточности.

У 24 пациентов контрольной группы была установлена этиология фибриноторакса, но санировать плевральную полость полностью не удалось. Из них у 3 больных фибриноторакс был следствием плеврита туберкулезной этиологии (переведены в противотуберкулезные диспансеры по месту жительства), у 14 – возник на фоне плеврита неспецифического характера (пара- и метапневмонического плеврита; больные выписаны после лечения с выздоровлением), у 5 пациентов имел место канцероматозный плеврит (выписаны к онкологу по месту жительства), и у 2 пациентов плевральный выпот представлял собой трансудат как следствие сердечной недостаточности различного генеза. При канцероматозном плеврите и накоплении жидкости вследствие сердечной недостаточности после серии пункций произошло частичное отграничение жидкости небольшого объема (100–300 мл), что было выявлено при рентгеноскопическом исследовании плевральной полости после удаления свободной жидкости [6].

Срок лечения пациентов контрольной группы, не переводившихся в другие стационары, составил от 10 до 20 сут., в среднем – 15 сут.

На основе анализа исходов лечения и обследования этой группы пациентов, которые нас не вполне

удовлетворили, в систему лечебно-диагностических мероприятий кроме традиционных методов обследования и лечения были включены обязательное ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральных полостей, плеврография, применение протеолитических ферментов (террилитин), микродренирование плевральной полости по Сельдингеру, дренирование плевральной полости 2-просветной трубкой для введения ферментов и антибиотиков. При необходимости выполнялась торакоскопия с биопсией под местным обезболиванием.

Именно с помощью УЗ-сканирования удалось определить точный объем содержимого полости, выдвинуть предположение о его характере, определить наличие внутриплевральных сращений, выбрать оптимальную точку для пункции или микродренирования плевральной полости (рис. 1) в ближайшее время после поступления больного в стационар [3].

Пункция плевральной полости проводилась только после УЗИ. Если не удавалось получить жидкость, то под контролем УЗ-датчика выполнялось микродренирование плевральной полости тонким катетером. Это было целесообразно, когда объем фибриноторакса не превышал 800–1 000 мл. При большем объеме плевральную полость дренировали 2-просветной трубкой в нижней точке полости для лучшей эвакуации жидкости после применения протеолитических ферментов. Затем по катетеру или дренажу в плевральную полость вводился раствор, содержащий террилитин, в дозе от 200 до 600 ПЕ, в зависимости от объема фибриноторакса [7].

Доказать наличие фибриноторакса и контролировать изменения в плевральной полости также позволяла плеврография (введение водорастворимого контраста) при полипозиционном рентгеноскопическом исследовании после дренирования или микродренирования плевральной полости. Как правило, экспозиция раствора с террилитином составляла 4–6 ч, после чего дренаж открывали, промывали стерильным физиологическим раствором и присоединяли к герметичному контейнеру. Полученную жидкость отправляли на исследование. После эвакуации всей жидкости выполнялось УЗИ плевральной полости, по результатам которого

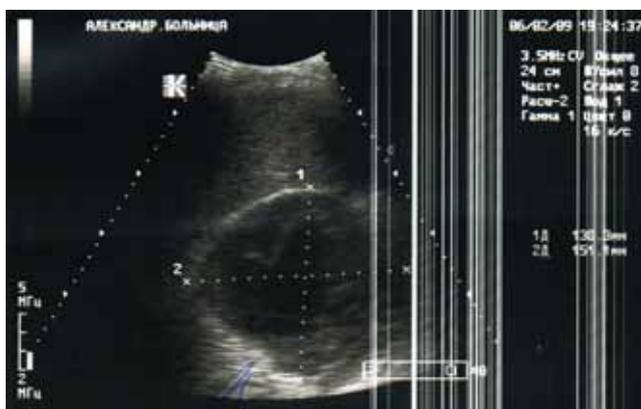


Рис. 1. УЗ-картина отграниченной полости с большим количеством фибрина. Больной Б., 58 лет



Рис. 2. УЗ-картина фибриноторакса небольшого объема (150 мл). Больной М., 25 лет

принималось решение о необходимости повторного введения протеолитических ферментов.

При фибринотораке небольшого объема (100–300 мл), микродренирование не проводилось (рис. 2). Под УЗ-контролем, после неудачной попытки аспирировать жидкость во время пункции, в плевральную полость вводился раствор (20–40 мл), содержащий террилитин в дозе 400 ПЕ, из верхней точки полости. Затем, через 4–8 ч (в дневное время, для наблюдения за пациентом), лизированное содержимое плевральной полости эвакуировали широкопросветной иглой под УЗ-контролем при повторной пункции. Полученную жидкость отправляли для исследования и вводили антибиотики широкого спектра действия при минимальном объеме растворителя (5–7 мл).

Некоторым пациентам выполнялась спиральная КТ органов грудной клетки после лечения, чтобы точно определить эффективность санации плевральной полости протеолитическими ферментами.

Результаты и обсуждение

Предложенные лечебно-диагностические мероприятия проводились 57 пациентам (основная группа), находившимся на лечении в пульмонологическом отделении Александровской больницы в 2007–2008 гг. Среди них были 16 женщин и 41 мужчина. Возраст колебался от 20 до 75 лет, в среднем – 47 лет.

Основной причиной фибриноторака был неспецифический воспалительный плеврит (пара- и метапневмонический) и туберкулезный плеврит. Так, в основной группе у 31 пациента фибриноракс являлся следствием пара- или метапневмонического экссудативного плеврита (все больные выписаны с полным выздоровлением), у 17 человек фибриноракс осложнил течение плеврита туберкулезной этиологии (переведены в противотуберкулезные диспансеры по месту жительства). У 4 пациентов плевральный выпот представлял собой трансудат, но в связи с многократными пункциями и длительным сроком нахождения жидкости в плевральной полости произошло частичное отграничение ее от свободной плевральной полости, и, как следствие, возник фибриноракс. У 3 пациентов имелся канцероматозный плеврит, и протеолитические ферменты применялись лишь в случаях, когда выявлялось отграниченное скопление жидкости, оставшейся пос-

ле удаления ее свободной части. Это делалось для объединения плевральной полости и последующей индукции плевродеза (выполнена индукция плевродеза суспензией талька).

При отрицательных результатах исследования плевральной жидкости (показатели количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, удельного веса и уровня белка, содержания лактатдегидрогеназы, глюкозы, липидов – в пределах нормы, а также отсутствие атипичных клеток, микобактерий туберкулеза), полученной после применения протеолитических ферментов (террилитина), а также при наличии тенденции к накоплению жидкости для верификации этиологии фибриноторака и санации плевральной полости выполнялась торакоскопия под местным обезболиванием с последующей биопсией [3, 8, 9]. Для этого с помощью УЗИ намечалась оптимальная точка для микродренирования по методике Сельдингера [3]. После микродренирования и эвакуации основного объема жидкости выполнялся рентгенологический контроль, который позволял оценить возможность свободного расправления легкого или проявления признаков его ригидности [6]. Оставался объем жидкости ≤ 300 мл, что позволяло беспрепятственно ввести троакар в плевральную полость, не повреждая легкое. Торакоцентез выполнялся под УЗ-контролем 5- или 7-миллиметровым троакаром. Торакоскопия проводилась под местной анестезией с использованием, как правило, приборов с инструментальным каналом (торакоскоп, бронхоскоп, гистероскоп и т. п.), позволяющих аспирировать остаточную жидкость из плевральной полости, осуществить осмотр плевральной полости и выполнить щипковую биопсию. После этого устанавливали дренаж с подключением к вакуум-асpirатору с разрежением 25–30 см вод. ст.

Торакоскопия с биопсией выполнена у 18 пациентов. Из них у 10 человек был диагностирован специфический отграниченный плеврит, у 1 – канцероматозный плеврит, и у 5 больных плеврит носил пара- или метапневмонический характер. Однако у 2 пациентов этиологию синдрома плеврального выпота и фибриноторака верифицировать не удалось, даже применяя протеолитические ферменты и торакоскопию с биопсией, т. к. полученный материал был неинформативным. Для дальнейшего обследования и лечения эти больные были переведены в специализированные стационары.

Таблица
Исходы лечения фибриноторака в контрольной и основной группе

Результаты лечения	Основная группа (применение протеолитических ферментов и торакоскопии)	Контрольная группа (традиционные методы обследования и лечения)
Выписаны с верификацией диагноза после лечения, n (%)	38 (66)	16 (21)
Переведены с верификацией диагноза в специализированные стационары, n (%)	17 (30)	8 (10)
Не удалось верифицировать и санировать плевральную полость (переведены в специализированные стационары), n (%)	2 (4)	39 (53)
Эмпиема плевры, n (%)	–	5 (7)
Формирование мощного фиброторака, n (%)	–	7 (9)
Всего, n (%)	57 (100)	75 (100)

Продолжительность терапии в основной группе составила от 3 до 14 сут., в среднем – 8 сут. После торакоскопии дренаж удалялся через 1–3 сут., осложнения отсутствовали.

Как видно из таблицы, в результате предложенных лечебно-диагностических мероприятий у больных с плевритом отграниченного характера (ФТ) достоверность в установлении этиологии фибриноторака составила 96 %, т. е. была в 3 раза выше, чем при традиционной методике (32 %). Осложнений в виде эмпиемы плевры, формирования мощного фибриноторака не выявлено ни в одном случае. Удалось сократить продолжительность терапии на 6–7 сут.

Таким образом, значительно повысилась эффективность диагностики и лечения осумкованного плеврита, независимо от причины его возникновения, т. е. удалось осуществить полноценную санацию плевральной полости с помощью малоинвазивных манипуляций.

Заключение

1. Предложенная программа лечебно-диагностических мероприятий с использованием УЗ-диагностики, протеолитических ферментов, торакоскопии под местным обезболиванием оказалась высокоэффективной, по сравнению с традиционными методами лечения и обследования.
2. Применение данной системы позволяет улучшить результаты и сократить сроки лечения у пациентов с фибринотораком. Ее можно использовать практически во всех многопрофильных стационарах.

Литература

1. Соколов В.А. Плевриты. Екатеринбург: Изд-во "Баско", 1998.
2. Шулуто А.М., Овчинников А.А., Ясногородский О.О., Мотус И.Я. Эндоскопическая торакальная хирургия. М.: Медицина; 2006.
3. Шемелев А.А. Видеоторакоскопия в комплексной диагностике и лечении экссудативных плевритов неясной этиологии: Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2007.
4. Варин А.А., Стрекалис А.К., Ханин А.Л. Заболевания плевры. Томск: Красное знамя; 2003.
5. Агафонов А.Н. Прогнозирование результатов хирургического лечения неспецифических воспалительных заболеваний легких и плевры на основе стандартизации и кодирования фибротораков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск; 2006.
6. Ищенко Б.И., Бисенков Л.Н., Тюрин И.Е. Лучевая диагностика для торакальных хирургов: Руководство для врачей. СПб.: ДЕАН; 2001.
7. Чеперук Г.С. Патогенетические основы профилактики и лечения неспецифической эмпиемы плевры: Дис. ... д-ра мед. наук. Ленинград; 1986.
8. Алиев М.А., Иоффе Л.Ц., Дашиев В.А. и др. Диагностическая и оперативная торакоскопия. Алма-Ата: Наука; 1988.
9. Лукомский Г.И., Овчинников А.А., Элис Э.Е. Торакоскопия в диагностике плеврита неясной этиологии. Грудная хир. 1977; 1: 56–59.

Информация об авторах

Лищенко Виктор Владимирович – к. м. н., доцент кафедры хирургии им. Н.Д.Монастырского Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования; тел.: (812) 583-16-24
 Зайцев Давид Александрович – ст. лаборант кафедры хирургии им. Н.Д.Монастырского; тел.: (812) 583-16-24; e-mail: monastyrskiy@mail.ru

Поступила 02.02.10
 © Лищенко В.В., Зайцев Д.А., 2010
 УДК 616.25-003.215-08

Нозокомиальная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких

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

S.N.Avdeev, G.E.Baymakanova, P.A.Zubairova, A.G.Chuchalin

Nosocomial pneumonia in patients with COPD

Summary

Nosocomial pneumonia (NP) is one of widespread in-hospital infectious diseases. Chronic obstructive pulmonary disease is one of risk factors of NP. The aim of this study was to investigate features of NP and a role of inflammatory biomarkers in patients with COPD and NP.

One hundred and eighty four patients with acute exacerbation of COPD were involved. Of them, 22 (11.9 %) patients developed pneumonia while staying in a hospital (18 males, 4 females, mean age, 66.0 ± 11.02 years). The CPIS scale was 9.4 ± 2.1 for all the NP patients, Charlson's co-morbidity index was 7.9 ± 2.5 . In 90.9 % of the patients, NP occurred in 5 days after admission. The following microorganisms were identified: *Pseudomonas aeruginosa* (5), *Staphylococcus aureus* (4), *Streptococcus pneumoniae* (4), *Acinetobacter spp.* (3). Mechanical lung ventilation was required in 13.6 %, non-invasive lung ventilation was required in 36.4 % and supplemental oxygen was used in 90.9 % of the patients. The mean length of hospitalization of COPD patients with NP was 42.6 ± 20.3 days; 27.3 % of patients died. Serum levels of C-reactive protein (CRP) increased significantly in a day of diagnosis of NP compared to the baseline values: 105.5 (83.3–145.8) mg / L vs 14.5 (12.0–29.3) mg / L ($p < 0.0001$). Changes in CRP concentration allowed prediction the prognosis of NP patients ($p = 0.002$).

Therefore, NP typically has severe course with significant systemic inflammatory response and acute respiratory failure in patients with COPD. Apart from the APACHE II scale, inflammatory biomarkers could facilitate predicting prognosis and outcomes of NP.

Key words: nosocomial pneumonia, COPD, inflammatory biomarkers.

Резюме

Нозокомиальная пневмония (НП) — одно из наиболее часто встречающихся в стационаре инфекционных заболеваний. Одним из факторов риска развития НП является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Целью исследования стало изучение особенностей НП и роли биомаркеров воспаления у больных ХОБЛ. Были обследованы 184 пациента с обострением ХОБЛ. У 22 (11,9 %) больных пневмония развилась в условиях стационара. Среди них — 18 мужчин и 4 женщины; средний возраст составил $66,0 \pm 11,02$ года. Значение шкалы CPIS для всех больных ХОБЛ с НП составило $9,4 \pm 2,1$ балла, индекс коморбидности *Charlson* — $7,9 \pm 2,5$ балла. У 90,9 % больных НП развилась после 5 дней пребывания в стационаре. У больных были выделены следующие микроорганизмы: *Pseudomonas aeruginosa* (5), *Staphylococcus aureus* (4), *Streptococcus pneumoniae* (4), *Acinetobacter spp.* (3). Проведение инвазивной вентиляции легких потребовалось 13,6 %, неинвазивной вентиляции легких — 36,4 %, оксигенотерапии — 90,9 % больных. Средняя продолжительность госпитализации больных ХОБЛ с НП составила $42,6 \pm 20,3$ дней, умерли 27,3 % пациентов. Концентрации сывороточного С-реактивного белка (СРБ) в день развития НП значительно превышали их исходные значения: $105,5$ (83,3–145,8) мг / л vs $14,5$ (12,0– 29,3) мг / л ($p < 0,0001$). Динамика СРБ позволяла предсказать прогноз больных НП ($p = 0,002$).

Таким образом, НП у больных ХОБЛ характеризуется тяжелым течением, выраженной системной воспалительной реакцией и острой дыхательной недостаточностью. Наряду со шкалой APACHE II биомаркеры воспаления позволяют определить прогноз и исходы НП.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, ХОБЛ, биомаркеры воспаления.

Нозокомиальная пневмония (НП) является одним из наиболее часто встречающихся в стационаре инфекционных заболеваний [1]. Развитие НП приводит к увеличению числа осложнений, удлинению сроков госпитализации, повышению затрат здравоохранения и увеличению летальности больных [2, 3]. Самая высокая распространенность НП отмечается в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), особенно среди пациентов, требующих проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [4–9]. В настоящее время, несмотря на успехи антибиотикотерапии, НП остается основной причиной летальности больных ОРИТ [3, 10–12]. В то же время частота развития НП достаточно высока и у больных, госпитализированных в нереанимационные отделения [13–17], однако число исследований, посвященных данной проблеме, пока крайне мало [18–21].

Одним из факторов риска развития НП является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Летальность среди пациентов ХОБЛ при госпитальных пневмониях достигает 41,7 % [22]. О наличии инфекции нижних дыхательных путей свидетельствуют такие классические признаки, как лихорадка, тахипноэ, лейкоцитоз периферической крови и тахикардия [23, 24]. Однако, несмотря на относительно высокую информативность этих симптомов, их трактовка не всегда может быть однозначной, особенно при сложном коморбидном фоне, т. к. все данные признаки у больных ХОБЛ могут быть обусловлены неинфекционными причинами [25, 26]. В такой сложной диагностической ситуации большое значение могут играть биомаркеры системного воспаления, однако, опять же, исследований, посвященных роли биомаркеров в диагностике НП у больных ХОБЛ, практически нет.

Целью нашего исследования стало изучение особенностей НП и роли биомаркеров воспаления у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Всего были обследованы 184 пациента с обострением ХОБЛ. У 22 (11,9 %) из них пневмония развилась в условиях стационара. Среди них были 18 мужчин и 4 женщины, средний возраст больных составил $66,0 \pm 11,02$ года (табл. 1). Диагноз ХОБЛ был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [27]. НП определялась как появление "новых" инфильтративных затемнений на рентгенограмме грудной клетки и наличие симптомов инфекционного заболевания нижних дыхательных путей (лихорадка, лейкоцитоз, кашель, продукция гнойной мокроты, усиление диспноэ, "плевритические" боли в грудной клетке [2, 23, 24]. Кроме того, для подтверждения диагноза НП у госпитализированных больных была использована шкала CPIS (≥ 6 баллов свидетельствовали о развитии НП) [28, 29].

У всех больных оценивались демографические показатели, стаж курения, индекс массы тела (ИМТ), симптомы и физикальные признаки, общая тяжесть состояния, рентгенография грудной клетки, общий и биохимический анализ крови, газы артериальной крови, сопутствующие заболевания, предшествующая терапия, проведение курсов терапии системными кортикостероидами, число госпитализаций в течение последнего года. При необходимости больным проводилась компьютерная томография легких и фибробронхоскопия (ФБС).

Общая оценка тяжести заболевания проводилась с помощью шкалы APACHE II [30]. Индекс коморбидности *Charlson* определялся с учетом возраста больных и наличия у них определенных сопутствующих заболеваний [31]. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) оценивался по критериям *Surviving Sepsis Campaign* (2008) [32].

Оценка клинических симптомов, таких как кашель и объем мокроты, проводилась по 4-балльной шкале: 0 – нет симптома, 1 – слабая выраженность симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – сильная выраженность симптома. Оценка диспноэ проводилась по русскоязычной версии шкалы *Borg* [33].

Материалом для бактериологического анализа служила мокрота, полученная после глубокой экспекторации или жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), полученного во время ФБС. Все образцы, удовлетворявшие критериям *Murray–Washington* (< 10 эпителиальных клеток и > 25 лейкоцитов в поле зрения; $\times 100$), исследовали на бактериальные культуры [34]. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли диско-диффузионным способом [35].

Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови измеряли иммунометрическим методом с помощью системы *NycoCard II Test Kit (Axis-Shield of Oslo, Норвегия)*. Концентрацию в сыворотке крови интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли- α (TNF- α) определяли на оборудовании *Tecan Sunrise (Tecan Trading AG, Швейцария)* с использованием

иммуноферментных наборов для количественного определения биомаркеров (*Biosource, США, Бельгия*); конечного мозгового натриуретического пептида (Nt-pro-BNP) – с помощью тестовой системы *Biomedica*. Рутинное измерение СРБ осуществляли при поступлении в стационар (СРБ₀), при подозрении на развитие НП (СРБ₁) и на 5–10-й день, в зависимости от динамики клинической картины НП (СРБ₂). Концентрацию остальных биомаркеров (IL-6, TNF- α и Nt-pro-BNP) определяли только на момент развития НП.

Газовый анализ артериальной крови проводили экспресс-методом на автоматическом анализаторе *ABL-500 (Radiometer Copenhagen, Дания)*. Забор артериальной крови осуществлялся из лучевой артерии с помощью гепаринизированного шприца.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ *SPSS 13 for Windows*. Все численные данные представлены как *mean \pm SD* или *Mediana (M)* с 25–75%-ным интерквартильным размахом (IQR) и в абсолютных числах с указанием процентов. Достоверность различий одноименных количественных показателей между группами определялась при помощи критерия Манна–Уитни (*U-test*). Для определения диагностической ценности маркеров был использован ROC-анализ. Корреляционный анализ представлен с помощью *Spearman rank correlation*. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика 22 пациентов с ХОБЛ и НП представлена в табл. 1. Среднетяжелое течение ХОБЛ

Таблица 1
Характеристика пациентов с ХОБЛ и НП

Параметры	Значения
Мужчины, n (%)	18 (81,8)
Женщины, n (%)	4 (18,1)
Средний возраст, лет	66,0 \pm 11,0
ИМТ, кг / м ²	25,1 \pm 7,6
Стаж курения, пачек / лет	46,0 \pm 17,2
Стадии ХОБЛ, n (%)	
II	2 (9,1)
III	12 (54,5)
IV	8 (36,4)
Длительность ХОБЛ, лет	11,7 \pm 4,5
Частота обострений в год	3,3 \pm 0,9
ФЖЕЛ, %	65,2 \pm 15,8
ОФВ ₁ , %	34,3 \pm 11,1
СДЛА, мм рт. ст	43,8 \pm 9,7
Оксигенотерапия на дому, n (%)	5 (22,7)
Прием иГКС, n (%)	16 (72,7)
Прием сГКС, n (%)	4 (18,2)
Прием антибиотиков в последние 3 мес., n (%)	17 (77,3)
Прием ингибиторов протонной помпы, n (%)	18 (81,8)

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Таблица 2
Сопутствующая патология у больных ХОБЛ с НП

Заболевание	n (%)
Индекс коморбидности <i>Charlson</i> , баллы	7,9 ± 2,5
ИБС	16 (72,7)
Артериальная гипертензия	19 (86,3)
Сердечная недостаточность (ФВ ЛЖ < 50 %)	1 (4,5)
ЯБ и ГЭРБ	7 (31,8)
Сахарный диабет	4 (18,2)
ХВН	6 (27,3)
ЦВБ	15 (68,2)
Болезни печени	7 (31,8)
Новообразования	3 (13,6)

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЯБ – язвенная болезнь (желудка или 12-перстной кишки); ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ХВН – хроническая венозная недостаточность.

отмечено у 2 (9,1 %), тяжелое течение – у 12 (54,5 %), крайне тяжелое течение ХОБЛ – у 8 (36,4 %) больных. Длительную оксигенотерапию на дому получили 5 (22,7 %) человек. В амбулаторных условиях ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) принимали 16 (72,2 %), системные (сГКС) – 4 (18,2 %) больных, предшествующая терапия антибиотиками проводилась 95,5 %, терапия ингибиторами протонной помпы – 81,8 % больных.

Большинство пациентов имели по 2–4 сопутствующих фоновых заболевания, среди которых преобладали ишемическая болезнь сердца – ИБС (72,7 %), артериальная гипертензия (86,3 %), цереброваскулярная болезнь (68,2 %). Индекс коморбидности *Charlson* составил 7,9 ± 2,5 балла (табл. 2).

Большинство пациентов были госпитализированы в пульмонологическое отделение (15 / 68,1 %), остальные переведены из аллергологического (3 / 13,6 %), хирургического (3 / 13,6 %) и неврологического (1 / 4,5 %) отделений. У почти половины боль-

Таблица 3
Клиническая картина НП у больных ХОБЛ

Параметры	Значения
Средняя t, °С	37,9 ± 0,7
Кашель, балл	1,3 ± 0,6
Мокрота, балл	1,6 ± 0,7
Кровохарканье, n (%)	2 (9,1)
Боли в грудной клетке, n (%)	11 (50,0)
Цианоз, n (%)	20 (90,9)
ЧДД, мин ⁻¹	30,9 ± 9,7
Одышка по шкале <i>Vogt</i> , баллы	7,9 ± 1,9
SpO ₂ , %	77,6 ± 10,3
ЧСС, мин ⁻¹	115,0 ± 19,2
АДс, мм рт. ст.	130,0 ± 17,5
АДд, мм рт. ст.	79,1 ± 9,2
APACHE II, баллы	20,5 ± 6,0
CPIS, баллы	9,4 ± 2,1
ССВО, n (%)	20 (90,9)

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – насыщение артериальной крови кислородом, ЧСС – частота сердечных сокращений, АДс – систолическое артериальное давление, АДд – диастолическое артериальное давление, ССВО – синдром системной воспалительного ответа.

Таблица 4
Лабораторные показатели у больных ХОБЛ и НП

Параметры	Значения
Гемоглобин, г / л	125,2 ± 27,7
Лейкоциты крови, × 10 ⁹ / л клеток	12,1 ± 4,4
Глюкоза крови, моль / л	6,2 ± 3,9
Мочевина, мкмоль / л	6,5 ± 1,8
pH	7,38 ± 0,04
PaCO ₂ , мм рт. ст.	51,4 ± 13,8
PaO ₂ , мм рт. ст.	47,8 ± 9,9
СРБ ₀ , мг / л	14,5 (12,0–29,3)
СРБ ₁ , мг / л	105,5 (83,3–145,8)
СРБ ₂ , мг / л	20,5 (10,0–107,8)
Nt-proBNP, фмоль / л	1128,7 (732,7–1356,7)
IL-6, пг / мл	29,3 (9,4–245,1)
TNF-α, пг / мл	6,6 (4,5–8,1)

Примечание: СРБ₀ – уровень СРБ в день госпитализации; СРБ₁ – уровень СРБ при раз- витии НП, СРБ₂ – уровень СРБ в динамике.

ных (10 / 45,5 %) во время госпитализации было пе- редвижение по ≥ 2 отделениям, включая ОРИТ.

Клиническая характеристика НП у больных ХОБЛ представлена в табл. 3. У половины больных наблюдались боли в грудной клетке (50 %). НП со- провождалась синдромом системного воспалитель- ного ответа (90,9 %), признаками дыхательной недо- статочности (ДН), цианозом, одышкой, тахипноэ и тахикардией (табл. 3), лейкоцитозом, гипоксемией и гиперкапнией (табл. 4).

Раннее развитие НП – в течение 5 дней госпита- лизации – наблюдалось у 2 (9,1 %) больных, у ос- тальных пациентов (90,9 %) – после 5 дней пребы- вания в стационаре; в среднем, НП развивалась на 18,1 ± 9,3 дня госпитализации. У 2 пациентов было 2 эпизода НП, у 1 пациента НП развилась после раз- решившейся внебольничной пневмонии (ВП). Сре-

Таблица 5
Характеристика больных по шкале клинической оцен- ки инфекции легких CPIS при подозрении на НП

Параметр	Значение	n (%)
t, °С	36,5–38,4	8 (36,4)
	38,5– 39,0	6 (27,2)
	< 36,0 или > 39,0	8 (36,4)
Лейкоцитоз, × 10 ⁹ / мл	4–11	7 (31,8)
	< 4 или > 11	15 (68,2)
Характер секрета (мокроты или БАЛ)	нет	–
	негнойный	2 (9,1)
	гнойный	20 (90,9)
PaO ₂ / FiO ₂ , мм рт. ст.	> 240	5 (22,7)
	< 240	17 (77,3)
Рентгенологические инфильтраты	нет	–
	диффузные (пятнистые)	15 (68,2)
	локализованные	7 (31,8)
Прогрессирование процесса в легких	нет	13 (59,1)
	да	9 (40,9)
Культуральное исследование секрета (мокроты или БАЛ)	малое количество патогенов или отсутствие роста	7 (31,8)
	умеренное или значительное количество патогенов	15 (68,2)

Уровень биомаркеров воспаления у выживших и умерших больных НП

Показатель	Выжившие (n = 16)	Умершие (n = 6)	p
СРБ ₁ , мг / л	105,0 (78,3–143,3)	120,5 (78,5–183,5)	0,555
СРБ ₂ , мг / л	13,5 (7,8–24,5)	122,5 (79,5–187,5)	0,002
Nt-proBNP, фмоль / л	1128,7 (716,1–1315,4)	1225,1 (946–1359,3)	0,598
IL-6, пг / мл	23,8 (8,6–47,4)	289,0 (29,3–500,0)	0,033
TNF- α , пг / мл	6,6 (6,6–7,3)	5,9 (2,5–8,5)	0,712

ди возможных факторов риска развития НП можно отметить низкую физическую активность больных, в т. ч. полный постельный режим, проведение ФБС (9,1 %), трахеостомии (4,5 %), катетеризации центральных вен (36,4 %), хирургических операций (9,1 %) и развитие комы (4,5 %).

Клинико-рентгенологические, лабораторные данные по параметрам шкалы CPIS при оценке наличия НП представлены в табл. 5.

Значение шкалы CPIS для всех больных равнялось $9,4 \pm 2,1$ балла. У 4 пациентов подсчет баллов шкалы CPIS соответствовал 6, у остальных – > 6 баллов. Рентгенологически локализованные инфильтраты в легких отмечались в 31,8 % случаев, диффузные, пятнистые инфильтраты – в 68,2 % случаев. У 8 (36,4 %) пациентов развились осложнения: плеврит – у 2 (9,1 %), абсцесс – у 5 (22,7 %), ателектаз – у 1 (4,5 %).

Микробиологические исследования у наблюдаемых нами больных показали наличие монокультур микроорганизмов в 78,5 % и ассоциации микроорганизмов – в 21,5 % случаев. Всего идентифицировано в значимых концентрациях 16 штаммов возбудителей. Среди выделенных штаммов микроорганизмов лидирующее место занимала *P. aeruginosa* (5), затем следовали *S. aureus* (4), *S. pneumoniae* (4), *Acinetobacter spp.* (3), реже встречалась *Klebsiella pneumoniae* (1). Ассоциации микроорганизмов были представлены *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* (2), *S. pneumoniae* и *S. aureus* (1). У умерших пациентов спектр возбудителей был представлен *P. aeruginosa* (1), *S. aureus* (2) и *S. pneumoniae* (1).

Концентрации сывороточного СРБ значимо повышались при развитии НП, по сравнению с исходными значениями, в 1-е дни госпитализации: 105,5 (83,3–145,8) мг / л и 14,5 (12,0–29,3) мг / л соответственно ($p < 0,0001$). Уровни СРБ₁ и СРБ₂ у больных с НП коррелировали со шкалой CPIS ($r = 0,518$, $p = 0,014$ и $r = 0,440$, $p = 0,040$ соответственно), со шкалой АРАСНЕ II коррелировали концентрации сывороточных биомаркеров IL-6 и СРБ₁ ($r = 0,679$, $p = 0,003$ и $r = 0,656$, $p = 0,003$ соответственно). Положительная корреляционная связь отмечалась между баллами шкал АРАСНЕ II и CPIS ($r = 0,504$, $p = 0,017$) (табл. 6).

Проведение респираторной поддержки потребовалось половине (50 %) больных ХОБЛ с НП: ИВЛ –

3 (13,6 %), НВЛ – 8 (36,4 %); кислородотерапию в условиях стационара проводили 20 (90,9 %) пациентам. Перевод в ОРИТ по поводу НП понадобился 16 (72,7 %) больным. Средняя продолжительность госпитализации пациентов с ХОБЛ и НП составила $42,6 \pm 20,3$ дней. Во время госпитализации умерли 6 (27,3 %) пациентов. Непосредственной причиной смерти 5 больных была НП с развитием острой дыхательной недостаточности, 1 – полиорганная недостаточность. В течение последующих 6 мес. наблюдения умерли 11 (50,0 %) больных ХОБЛ.

Как видно из табл. 5, сравнение уровней биомаркеров воспаления показал достоверное повышение продукции IL-6 у умерших пациентов по сравнению с выжившими ($p = 0,033$). Кроме того, летальный исход при НП у больных ХОБЛ был связан с отрицательной динамикой СРБ: уровень СРБ₂ был значительно выше у умерших по сравнению с выжившими ($p = 0,002$).

При ROC-анализе оценки прогностической значимости биомаркеров и шкалы АРАСНЕ II было показано, что наибольшую ценность для предсказания неблагоприятного исхода больных ХОБЛ с НП имели значения шкалы АРАСНЕ II (площадь под ROC-кривой – 0,922; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,780–1,064; $p = 0,003$), СРБ₂ (площадь под ROC-кривой – 0,983; 95%-ный ДИ – 0,837–1,038; $p = 0,002$), IL-6 (площадь под ROC-кривой – 0,833; 95%-ный ДИ – 0,641–1,026; $p = 0,035$).

Особенностью нашего исследования является изучение случаев НП, развившейся у больных ХОБЛ в условиях нереанимационных отделений стационара. Распространенность НП среди госпитализированных больных ХОБЛ составила 11,9 % случаев. В одном из немногих доступных на сегодня исследований, посвященных НП, которая развивалась вне ОРИТ, распространенность НП составила $3 \pm 1,4$ случая на 1 000 госпитализаций [20]. Большинство пациентов, включенных в данное исследование, находились в терапевтических палатах стационара (64,2 %) и имели тяжелые сопутствующие заболевания (66,6 %) [20]. Преобладающее число пациентов с НП в терапевтических отделениях объясняется более частым наличием у них сопутствующей патологии и более длительными сроками госпитализации по сравнению с хирургическими больными. Длительная госпитализация является другим известным фактором риска развития НП [9], и в исследовании *N.Sopena et al.* у большинства пациентов на момент

Таблица 6
Взаимосвязь маркеров воспаления со значениями шкал CPIS и АРАСНЕ II

Шкала показатель	АРАСНЕ II		CPIS	
	r	p	r	p
СРБ ₁ , мг / л	0,341	0,121	0,518	0,014
СРБ ₂ , мг / л	0,656	0,001	0,440	0,040
Nt-pro-BNP, фмоль / л	0,240	0,283	-0,139	0,593
IL-6, пг / мл	0,679	0,003	0,157	0,549
TNF- α , пг / мл	-0,026	0,932	-0,140	0,534
Лейкоциты крови, $\times 10^9$ / л клеток	-0,068	0,767	0,139	0,539

развития НП сроки госпитализации превышали 5 дней (84,7 %) [20].

Среди пациентов, включенных в наше исследование, преобладали люди пожилого и старческого возраста, преимущественно мужчины, имевшие сложный коморбидный фон. У 90,9 % изученных нами больных НП развилась после 5 дней пребывания в стационаре. В большинстве случаев развитию НП способствовали низкая физическая активность пациентов, проведение ФБС, трахеостомии, катетеризации центральных вен, хирургических операций и развитие комы. Таким образом, у обследованного нами контингента наблюдались факторы риска развития НП, подобные тем, которые были отмечены в других исследованиях [3, 9, 10, 12, 14, 18–20]. Так, в уже упомянутом исследовании *N.Sopena et al.* большинство пациентов с НП были старше 60 лет, и у $\frac{3}{4}$ пациентов была выявлена сопутствующая патология, главным образом, опухоли, ХОБЛ, сахарный диабет, сердечная недостаточность, которые были фатальными или, в конечном счете, фатальными у $\frac{2}{3}$ больных [20].

В некоторых исследованиях также были выявлены дополнительные факторы риска развития НП, такие как проводимая лекарственная терапия (антибиотики, блокаторы H₂-гистаминных рецепторов, ГКС) [5, 9, 13–17, 20]. Среди наших пациентов абсолютное большинство до госпитализации получали ингаляционные (72,2 %) и системные ГКС (18,2 %), а также антибиотики (95,5 %) и ингибиторы протонной помпы (81,8 %), что, возможно, также следует отнести к факторам риска НП у больных ХОБЛ.

У большинства больных НП, включенных в наше исследование, было отмечено наличие ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения. Большинство из них поступили в стационар именно с обострением ХОБЛ. Сама по себе ХОБЛ является фактором риска госпитальных инфекций нижних дыхательных путей [36, 37], в т. ч. НП [22]. У больных ХОБЛ имеются факторы, предрасполагающие к развитию НП, такие как трахеобронхиальная колонизация, воспаление дыхательных путей, нарушения в звеньях системной и местной защиты [36, 37].

В доступной на сегодня литературе данные по НП у больных ХОБЛ очень немногочисленны. Исследование *S.Nseir et al.* явилось одним из первых, в котором авторы изучали влияние вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) на исходы пациентов с ХОБЛ [36]. Среди выборки больных ХОБЛ, включавшей 1 080 пациентов, ВАП развилась у 77 (7 %). Летальность в ОРИТ (64 % vs 28 %), длительность респираторной поддержки (24 ± 15 vs 13 ± 11 дней) и длительность нахождения больных в ОРИТ (26 ± 17 vs 15 ± 13 дней) были значительно выше у больных ВАП, по сравнению с больными без ВАП ($p < 0,001$). Авторы исследования сделали вывод, что высокая атрибутивная летальность от ВАП у больных ХОБЛ может быть связана с пожилым возрастом, высокой частотой ВАП, ассоциированной с мультирезистентными патогенами, и высокой частотой позднего развития ВАП. *J.Rello et al.* [38] также

продемонстрировали, что наличие ХОБЛ было связано с более высокими показателями летальности у пациентов с ВАП, однако после коррекции статистической модели ХОБЛ не была причислена к независимым предикторам летальности у больных ВАП.

Клиническая картина НП у наших пациентов с ХОБЛ характеризовалась наличием синдрома системного воспалительного ответа – ССВО (90,9 %) и признаками ДН (цианозом, одышкой, тахипноэ, гипоксемией и гиперкапнией). Значение шкалы CPIS для всех больных равнялось $9,4 \pm 2,1$ балла. Проведение респираторной поддержки потребовалось половине (50 %) больных, госпитализация в ОРИТ была необходима 72,7 %, а внутригоспитальная летальность составила 27,3 % случаев. Полученные нами результаты позволяют сделать вывод, что НП у больных ХОБЛ характеризуется тяжелым течением, усугублением уже имеющейся ДН, высокой потребностью в респираторной поддержке и высокой летальностью.

Результаты нашего исследования подтверждают и другими авторами. Так, в вышеупомянутом исследовании *N.Sopena et al.* осложненное течение НП отмечалось у 52,1 % пациентов: ДН – у 57 (34,5 %), плевральный выпот – у 34 (20,6 %), септический шок – у 16 (9,6 %), почечная недостаточность – у 8 (4,8 %) и эмпиема плевры – у 4 (2,4 %) больных. Общая летальность больных НП в данной работе составила 26 % [20]. В другом исследовании летальность среди пациентов с ХОБЛ и НП составила 41,7 % [22].

Общая летальность и атрибутивная летальность от НП была выше у пациентов с неадекватной антибактериальной терапией, по сравнению с адекватным режимом лечения [20]. Общая летальность составила 75 % (6 из 8 случаев) vs 22,4 % (34 из 152 случаев) соответственно ($p = 0,003$, относительный риск (ОР) – 10,41; 95%-ный ДИ – 2,01–53,95), а атрибутивная летальность при НП – 50 % (4 из 8 случаев) vs 15,1 % (23 из 152 случаев) соответственно ($p = 0,02$; ОР – 4,92; 95%-ный ДИ – 1,31–18,49) [20].

Как уже упоминалось, постановка этиологического диагноза НП часто затруднена в связи с ограниченностью применения инвазивных диагностических процедур. Возбудитель обычно определяется на основе результатов бактериологических посевов крови и мокроты или трахеального секрета. В связи с этим информация о возбудителях, ответственных за ВАП, сегодня хорошо изучена, а данные о возбудителях других госпитальных инфекций, исключая ВАП, пока достаточно противоречивы [9, 14–17]. Так, в исследовании *J.Gomez et al.* [18] у "некритических" пациентов этиологический диагноз НП был определен всего у $\frac{1}{3}$ больных, основная причина этого – неспособность больных в большинстве случаев перенести инвазивные процедуры, в т. ч. ФБС. Кроме того, чувствительность бактериологических исследований не всегда бывает высокой [39, 40].

Микробиологические исследования в нашем исследовании показали участие в развитии НП таких возбудителей, как *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.* В связи с тяжестью состояния

пациентов нам тоже не удалось провести ФБС всем больным. Следует заметить, что пациенты, представленные в нашем исследовании, в большинстве своем были с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ. В связи с этим встречаемость таких возбудителей как *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* закономерна. Известный возбудитель ВП – *S. pneumoniae* – был высеян у 4 больных, что подтверждает роль этого микроорганизма в развитии НП, что также было показано и в исследовании *N.Sopena et al.* [20].

В многоцентровом испанском исследовании (165 больных) этиологическая структура НП представлена такими возбудителями, как *S. pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Aspergillus spp.*, *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* [20]. Авторы предлагают рассматривать такие возбудители, как *S. pneumoniae* и *L. pneumophila*, в качестве дополнительных патогенов к уже известным этиологическим факторам госпитальной инфекции [20]. Частота встречаемости грамотрицательных возбудителей, широко распространенных у пациентов ОРИТ, в данном исследовании оказалась ниже у пациентов с нетяжелым иммуносупрессивным состоянием. Большинство пациентов, включенных в исследование *N.Sopena et al.* [20], ранее не переносили ротоглоточных манипуляций, которые влияли бы на селекцию микробов, вызывающих пневмонию у "вентилируемых" больных [41–43]. Авторы предполагают, что нормальная микробная флора у этих пациентов сохраняется дольше, и такие микроорганизмы, как *S. pneumoniae*, могут играть важную роль и в развитии НП.

В исследовании *B.Herer et al.* с помощью браш-биопсии изучался этиологический спектр НП, также развившейся в общемедицинских палатах. Возбудитель был идентифицирован в 58,3 % случаев. Основными патогенами были *Pseudomonas spp.* (23,9 %), *Enterobacteriaceae* (23,3 %), *Streptococcus spp.* (21,6 %) и *Staphylococcus spp.* (13,1 %). Ассоциации микроорганизмов встречались чаще у больных с трахеостомией ($p < 0,01$). Авторы показали, что распространенность возбудителей у "вентилируемых" и "невентилируемых" больных была сопоставимой [21].

Имеющиеся на сегодняшний день данные о СРБ при пневмонии позволяют говорить о хорошей диагностической и прогностической ценности данного биомаркера [44–47]. Снижение сывороточного уровня СРБ при пневмонии в течение 48 ч антибактериальной терапии было ассоциировано с частотой летальности 15,4 %, тогда как повышенные концентрации СРБ ассоциировались с летальностью в 60,9 % (ОР – 0,25; 95%-ный ДИ – 0,07–0,91; $p < 0,05$). Высокие концентрации СРБ и тяжесть болезни отражали паттерн мультиорганной недостаточности. *S.M.A.Lobo et al.* на основании полученных результатов предлагают включить СРБ в общие критерии тяжести больных, например такие, как АРАСНЕ II [48]. Полезность мониторинга СРБ для прогноза пневмонии продемонстрирована и в работе *L.Coelho et al.* [49]. В то же время, по данным других авторов, уровни СРБ не коррелировали с тяжестью болезни по шкале АРАСНЕ II [50]. Согласно данным *S.A.Flanders et al.*,

уровень СРБ не соотносился с тяжестью болезни и динамикой симптомов ВП [46].

Мониторинг СРБ у критически больных пациентов помогает в ранней диагностике внутрибольничной инфекции. Так в исследовании *A.Matson et al.* показано, что увеличение концентрации СРБ на ≥ 25 % от предыдущего уровня свидетельствовало о наличии инфекционных осложнений [51]. В проспективном исследовании *P.Povoa et al.* изучалась роль СРБ, температуры тела, лейкоцитов крови для раннего выявления инфекции в ОРИТ [52]. Максимальные ежедневные колебания уровня СРБ > 41 мг / л от 1-го дня наблюдения были предиктором инфекции (чувствительность – 92,1 %, специфичность – 71,4 %). При логистическом регрессионном анализе 4 параметра (максимальный СРБ, изменение СРБ, температура тела и лейкоциты крови) были признаны хорошими предикторами инфекции ($p < 0,05$) [53]. Другое исследование тех же авторов включало в себя 47 больных с ВАП. Пациенты с быстрым и медленным ответом СРБ имели благоприятный исход, в то время как в других случаях тяжесть ВАП была выше, и смертность достигала 78 % [52].

Несколько исследований продемонстрировали участие сывороточного цитокина ИЛ-6 в патогенезе повреждения органов и летальных исходов у больных с тяжелыми инфекциями легких и сепсисом [54–57]. В 2 исследованиях было показано, что сывороточные уровни ИЛ-6 у больных с тяжелой пневмонией и ССВО были значительно выше, чем у пациентов с пневмонией без ССВО [57, 58]. У больных с пневмонией сывороточные уровни ИЛ-6 коррелировали со степенью тяжести болезни и выраженностью полиорганной недостаточности [56–59]. Неинформативность TNF- α в нашем исследовании, возможно, объясняется преобладанием местных механизмов активации данного маркера. Так, TNF- α характеризуется коротким периодом полураспада, в связи с чем возможно пропустить пиковые концентрации этого цитокина при выполнении 1-кратного анализа [59].

В нашем исследовании уровни сывороточного СРБ значимо повышались при развитии НП по сравнению с исходными значениями данного биомаркера в 1-е дни госпитализации. Концентрации СРБ₁ и СРБ₂ при подозрении на НП коррелировали со шкалами СРIS и АРАСНЕ II. Уровень СРБ₁ коррелировал с ИЛ-6. Кроме того, уровни СРБ₂ и ИЛ-6 достоверно были повышены у умерших пациентов, по сравнению с выжившими. Прогностическое значение для больных НП и ХОБЛ в данном исследовании имели показатели шкалы АРАСНЕ II, СРБ₂, ИЛ-6.

Таким образом, НП у больных ХОБЛ характеризуется тяжелым течением, выраженной системной воспалительной реакцией и острой ДН. Наряду со шкалой АРАСНЕ II, биомаркеры воспаления (СРБ и ИЛ-6) позволяют определить прогноз и исходы НП.

Литература

1. *Strausbaugh L.J.* Nosocomial respiratory infections. In: Mandel G.L., Benet J.E., Dolin R., eds. Principles and

- practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone; 2000. 3020–3028.
2. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские нац. рекомендации. М.: Боргес; 2009.
 3. Craven D.E., Steger K.A. Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease. *Chest* 1995; 108 (2, Suppl.): S1–S16.
 4. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *J.A.M.A.* 1995; 274: 639–644.
 5. Cook D.J., Walter S.D., Cook R.J. et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129: 433–440.
 6. Takano Y., Sakamoto O., Suga M. et al. Prognostic factors of nosocomial pneumonia in general wards: a prospective multivariate analysis in Japan. *Respir. Med.* 2002; 96:18–23.
 7. Craven D.E., Steger K.A. Ventilator-associated bacterial pneumonia: challenges in diagnosis, treatment, and prevention. *New Horiz.* 1998; 6 (2, Suppl.): S30–S45.
 8. Craven D.E., Steger K.A., Barber T.W. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990's. *Am. J. Med.* 1991; 91: 44–53.
 9. McEachern R., Campbell G.D. Hospital-acquired pneumonia: epidemiology, etiology and treatment. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 1998; 12: 761–779.
 10. Bonten J.M., Bergmans D.C. Nosocomial pneumonia. In: Mayhall C.G., ed. *Hospital epidemiology and infection control*. Philadelphia, PA: Williams and Wilkins; 1999. 211–238.
 11. Tablan O.C., Anderson L.H., Arden N.H. et al. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Diseases Control and Prevention. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1994; 15: 587–627.
 12. Celis R., Torres A., Gatell J.M. et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318–324.
 13. Rotstein C., Cummings K.M., Nicolau A.L. et al. Nosocomial infection rates at an oncology center. *Infect. Control.* 1988; 9: 13–19.
 14. Hanson L.C., Weber D.J., Rutala W.A. et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *Am. J. Med.* 1992; 92: 161–166.
 15. Leu H.S., Kaiser D.L., Mori M. et al. Hospital-acquired pneumonia. Attributable mortality and morbidity. *Am. J. Epidemiol.* 1989; 129: 1258–1267.
 16. Bartlett J.G., O'Keele P., Tally F.P. et al. Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 868–871.
 17. Louie M., Dyck B., Parker S. et al. Nosocomial pneumonia in a Canadian tertiary care center: a prospective surveillance study. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1991; 12: 356–363.
 18. Gomez J., Esquinas A., Agudo M.D. et al. Retrospective analysis of risk factors and prognosis in non-ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 14: 176–181.
 19. Hernandez A., Capdevila J.A., Galle C. et al. Factores de riesgo de neumonia nosocomial en pacientes no ventilados. Comunicación al IX Congreso de la SEIMC (n° 257). *Enf. Infecc. Microbiol. Clin.* 2000; 18 (1, Suppl.): 80.
 20. Sopena N., Sabria V. and the Neunos 2000 Study Group. Multicenter Study of Hospital-Acquired Pneumonia in Non-ICU Patients. *Chest* 2005; 127: 213–219.
 21. Herer B., Fuhrman C., Demontond D. et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in medical ward: repeatability of the protected specimen brush. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 157–163.
 22. Merino-Sanchez M., Alfageme-Michavila I., Lima-Alvarez J. Prognosis in patients with pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2005; 41: 607–611.
 23. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* 1992; 20: 864–874.
 24. Levy M.M., Fink M., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 1250–1256.
 25. Rangel-Frausto M.S., Pittet D., Costigan M. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *J.A.M.A.* 1995; 273: 117–123.
 26. Circiumaru B., Baldock G., Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 668–673.
 27. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2008. www.goldcopd.org
 28. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 1121–1129.
 29. Luyt C.-E., Chastre J., Fagon J.-Y. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 844–852.
 30. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 818–829.
 31. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40: 373–383.
 32. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008; 36: 296–327.
 33. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Одышка: механизмы развития, оценка и лечение. Пособие для врачей. М.; 2002. 1–25.
 34. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin. Proc.* 1975; 50: 339–344.
 35. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Philadelphia, PA: NCCLS, 2001; 21 (1).
 36. Nseir S., Di Pompeo C., Soubrier S. et al. Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD. *Chest* 2005; 128: 1650–1656.
 37. Torres A., Aznar R., Gatell J.M. et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 523–528.
 38. Rello J., Ausina V., Ricart M. et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230–1235.
 39. Taylor G.D., Buchanan-Chell M., Kirkland T. et al. Bacteremic nosocomial pneumonia: a 7-year experience in one institution. *Chest* 1995; 107: 786–788.

40. Rello J., Quintana E., Ausina V. et al. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 100: 439–444.
41. Johanson W.G., Pierce A.K., Sanford J.P. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients. *N. Engl. J. Med.* 1969; 281: 1137–1140.
42. Johanson W.G., Pierce A.K., Sanford J.P. et al. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann. Intern. Med.* 1972; 77: 701–706.
43. Carratala J., Gudiol F., Pallares R. et al. Risk factors for nosocomial Legionella pneumophila pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 625–629.
44. Castro-Guardiola A., Armengou-Arxe A., Viejo-Rodriguez A. et al. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur. J. Intern. Med.* 2000; 11: 334–339.
45. Almirall J., Bolibar I., Toran P. et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1335–1342.
46. Flanders S.A., Stein J., Shochat G. et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am. J. Med.* 2004; 116: 529–535.
47. El Solh A., Pineda L., Bouquin P., Mankowski C. Determinants of short and long term functional recovery after hospitalization for community-acquired pneumonia in the elderly: role of inflammatory markers. *B.M.C. Geriatr.* 2006; 6: 12.
48. Lobo S.M.A., Lobo F.R.M., Bota D.P. et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123: 2043–2049.
49. Coelho L., Pova P., Almeida E. et al. Usefulness of C-reactive protein in monitoring severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit. Care* 2007, 11: R92.
50. Hedlund J., Hansson L.O. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28: 68–73.
51. Matson A., Soni N., Sheldon J. C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in the critically ill. *Anaesth. Intensive Care* 1991; 19: 182–186.
52. Pova P., Coelho L., Almeida E. et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 804–812.
53. Pova P., Coelho L., Almeida E. et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit. Care* 2006; 10: R63.
54. Pinsky M.R., Vincent J.L., Deviere J. et al. Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103: 565–575.
55. Marty C., Misset B., Tamion F. et al. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit. Care Med.* 1994; 22: 673–679.
56. Monton C., Torres A., El-Ebiary M. et al. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 1745–1753.
57. Glynn P., Coakley R., Kilgallen I. et al. Circulating IL-6 and IL-10 in CAP. *Thorax* 1999; 54: 51–55.
58. Antunes G., Evans S., Lordan J., Frew A. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 990–995.
59. Igonin A.A., Armstrong V.W., Shipkova M. et al. Circulating cytokines as markers of systemic inflammatory response in severe community-acquired pneumonia. *Clin. Biochem.* 2004; 37: 204–209.

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-53-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна – к. м. н., научный сотрудник ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-74-15; e-mail: gulsara.bai@mail.ru

Зубаирова Пазилат Алиевна – к. м. н., научный сотрудник ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел: (495) 465-74-15; e-mail: zubairova@mail.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., проф., акад. РАМН, директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел: (495) 465-52-64

Поступила 42.02.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-036.12-06:616.24-002

Б.Л.Медников

Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест®) для идентификации туберкулезной инфекции

ЗАО "Мастерфарм", научно-клинический отдел: 119019, Москва, ул. Ленинка, 3, стр. 11

B.L.Mednikov

Use of recombinant allergen (Diaskintest®) for identification of tuberculosis infection

Summary

Findings presented in this article have substantiated the use of Diaskintest® in combination with other methods of diagnosis and differentiated diagnosis of tuberculosis, evaluating activity of the disease and efficiency of treatment and of screening high risk populations.

Key words: Diaskintest®, tuberculosis.

Резюме

Представленные данные обосновывают применение кожной пробы с препаратом Диаскинтест® в комплексе с другими методами для диагностики туберкулеза, активности процесса, эффективности лечения, дифференциальной диагностики и в качестве скрининг-теста высокого риска развития активного туберкулеза.

Ключевые слова: Диаскинтест®, туберкулез.

Острота проблемы туберкулеза определяет значимость отношения к данному заболеванию, в первую очередь к его диагностике. Одним из направлений совершенствования диагностики туберкулеза является изучение клеточных иммунных ответов на специфические для *Mycobacterium tuberculosis* белки, в частности ESAT-6 (*early secreted antigenic target*), CFP-10 (*culture filtrate protein*). Гены, кодирующие эти белки, находятся в регионе RDI (*region of difference*) генома, отсутствующем в геноме *Mycobacterium bovis* BCG и большинства нетуберкулезных микобактерий [1, 2]. В настоящее время используются тесты (*in vitro*), основанные на регистрации в крови индукции гамма-интерферона (IFN- γ) белками ESAT-6, CFP-10 (QuantiFERON-TB) или клеток, продуцирующих IFN- γ , белками ESAT-6, CFP-10, TB7.7 (T-SPOT.TB) с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Результаты применения этих тестов, получивших название IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*), свидетельствуют о высокой их чувствительности и специфичности по сравнению с туберкулиновой пробой [3– 6]. Получены данные о безопасности и эффективности внутрикожной пробы с антигеном ESAT-6 у людей [7].

В Российской Федерации разработан препарат Диаскинтест® на базе рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10. При внутрикожном введении препарат вызывает у лиц с туберкулезной инфекцией местную воспалительную реакцию, свидетельствующую о наличии и выраженности гиперчувствительности замедленного типа именно на специфические для *M. tuberculosis* белки [8, 9].

Целью исследования было представление возможности применения кожной пробы с препаратом Диаскинтест® в интересах оптимизации идентификации туберкулезной инфекции.

Задачи исследования:

1. Провести анализ методов диагностики туберкулезной инфекции в текущей ситуации.
2. Обосновать применение кожной пробы с препаратом Диаскинтест® в качестве дополнительного метода для улучшения качества диагностики туберкулеза, оценки активности, динамики процесса и дифференциальной диагностики.
3. Изучить перспективы использования пробы в качестве маркера высокого риска развития активного туберкулеза.

Материалы и методы

Препарат Диаскинтест® представляет собой рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, продуцируемый *Escherichia coli*. Лекарственная форма – раствор для внутрикожного введения. Состав: 1 доза (0,1 мл) содержит 0,2 мкг рекомбинантного белка CFP-10-ESAT-6, натрия хлорид, натрий фосфорнокислый 2-замещенный 2-водный, калий фосфорнокислый 1-замещенный, полисорбат 80, фенол, воду для инъекций. Препарат производится фармацевтической фирмой "ЛЕККО" (Россия).

В работе использованы результаты перекрестных сравнительных (с туберкулиновой пробой 2ТЕ ППД-Л) многоцентровых открытых клинических исследований (I–III фазы) с участием 220 и постре-

гистрационных наблюдений – 557 человек. Все обследованные стратифицированы по группам (табл.).

Специфичность пробы исследовалась у лиц с отсутствием отклонений в состоянии здоровья и признаков перенесенного туберкулеза, у больных саркоидозом, пневмонией и у детей с осложнениями на вакцинацию BCG (BCG-оститы). Чувствительность теста определялась у больных туберкулезом легких с активным процессом без осложнений, с иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулеза или сопутствующими заболеваниями (СПИД), внелегочным туберкулезом, у пациентов в период разрешения процесса и завершения инволюции туберкулезных изменений в легких.

В качестве суррогата "латентного туберкулеза с высоким риском развития активного процесса" выбраны дети с первичным туберкулезным комплексом, с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов, получающие лечение. Обследованы дети и подростки 0-й (уточнение характера туберкулиновой чувствительности) и 6-й (повышенный риск заболевания туберкулезом) групп диспансерного наб-

людения [10], не получавшие противотуберкулезные препараты до постановки пробы с препаратом Диа-скинтест®.

Техника проведения пробы была такой же, как при пробе Манту (2ТЕ ППД-Л). Результат оценивали через 72 ч с момента ее проведения путем измерения поперечного (по отношению к оси предплечья) размера гиперемии и инфильтрата (папулы) в миллиметрах прозрачной линейкой. Ответная реакция считалась отрицательной при отсутствии инфильтрата, положительной – при наличии инфильтрата. Гиперемия без инфильтрата при отсутствии явно положительной динамики в течение 72 ч оценивалась как сомнительная реакция [11].

При анализе данных использовались: точные доверительные интервалы (ДИ) доли (биномиальное распределение), ДИ для разницы долей, непараметрический аналог дисперсионного анализа повторных измерений [12], эконометрическое моделирование [13].

Результаты и обсуждение

Анализ методов идентификации туберкулезной инфекции

Взаимоотношения между методами диагностики туберкулезной инфекции и реальным наличием или отсутствием туберкулеза выясняются с помощью изучения их чувствительности и специфичности, степени доступности, стоимости [14]. В частности, эффективность микроскопии мазка мокроты определяется уровнем профессиональной оценки клинической вероятности болезни до назначения исследований.

Возрастание доступности метода [10] обычно приводит к снижению избирательного подхода к его назначению, при этом затраты становятся весьма значительными [15]. Метод культивирования возбудителя имеет конкретную целесообразность – получение сведений об устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам, дифференциальная диагностика туберкулеза легких с другими заболеваниями, идентификация *M. tuberculosis* и нетуберкулезных микобактерий. Молекулярно-биологические методы (ДНК-гибридизация, изотермальная амплификация, лигазная цепная реакция, полимеразная цепная реакция, метод прямого ДНК-фингер-принтинга) требуют дальнейших доказательств клинической эффективности и экономической целесообразности [16].

В Российской Федерации в качестве ежегодного скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков, которые в подавляющем большинстве вакцинированы и ревакцинированы BCG, используется внутрикожная проба Манту с туберкулином 2ТЕ ППД-Л. Считается, что такое обследование оправдано распространенностью туберкулеза среди населения РФ. Для туберкулинового теста характерна относительно высокая чувствительность и весьма низкая специфичность. С помощью туберкулинового теста должным образом дифференцировать

Таблица
Характеристика обследованных лиц

Группы	n
Здоровые	
взрослые, возраст 18–55 лет	20
Больные туберкулезом легких (остро текущий процесс без осложнений)	
взрослые	102
дети и подростки	75
Больные с выраженными иммунопатологическими нарушениями, обусловленными тяжелым течением туберкулезного процесса и / или сопутствующими заболеваниями (СПИД)	
взрослые	26
Больные внелегочным туберкулезом (активный процесс)	
взрослые	30
Больные туберкулезом легких (период разрешения процесса)	
взрослые	44
дети и подростки	48
Пациенты без признаков активности туберкулезного процесса в период завершения инволюции туберкулезных изменений в легких	
взрослые	13
подростки и дети	12
Больные с первичным туберкулезным комплексом, с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов	
дети	29
Больные неспецифическими заболеваниями органов дыхания	
взрослые	26
подростки и дети	12
Больные с BCG-оститами	
дети	20
Пациенты, состоящие на учете в противотуберкулезных учреждениях в соответствии с приказом МЗ РФ от 21.03.03 № 109 (0-я и 6-я группы)	
подростки и дети	320

активный процесс, вакцинацию BCG, латентную инфекцию, перенесенный туберкулез, перекрестную сенсибилизацию другими микобактериями невозможно. Интерпретация результатов пробы обычно сопровождается принятием недостаточно обоснованных решений в отношении проведения дополнительного обследования и превентивной терапии. Существующая неопределенность негативно влияет на качество жизни детей, подростков, родителей и "готовность населения" к постановке туберкулиновых проб.

Данные о количестве детей и подростков, направляемых ежегодно к фтизиатру, для уточнения характера туберкулиновой пробы варьируются в различных регионах РФ в широком диапазоне. В связи с этим в исследовании использованы ориентировочные ежегодные средние значения. В частности, на консультацию к фтизиатру для уточнения характера туберкулиновой чувствительности направляются 10 %, не ставятся на учет после дополнительного обследования – 6,64 %, состоят на учете в противотуберкулезных учреждениях – 3,36 % от общего количества детей и подростков, которым ежегодно проводится проба Манту с туберкулином (2ТЕ ППД-Л). В соответствии с этим составлена модель общих затрат, связанных со скринингом, обследованием и диспансерным наблюдением. Так как тарифы в субъектах РФ отличаются по составу, структуре, правилам индексации, факторам дифференциации, в исследовании использованы минимальные цены тарифов.

Модель общих затрат (Cost Tt) представлена следующим образом:

$$n \times [\text{Cost } T_1 + \text{Cost } T_2 \times (k_1 - k_2 - k_3) + \text{Cost } T_3 \times k_2 + \text{Cost } T_4 \times k_3],$$

где

Cost T_1 – стоимость туберкулина 0,2 мл, туберкулинового шприца, постановки и чтения результатов пробы у 1 обследуемого;

Cost T_2 – стоимость обследования пациента, направленного на консультацию к фтизиатру для уточнения характера туберкулиновой пробы и не взятого на учет в противотуберкулезных учреждениях;

Cost T_3 – стоимость диспансерного наблюдения 1 пациента 0-й группы;

Cost T_4 – стоимость диспансерного наблюдения 1 пациента 6-й группы.

n – количество детей и подростков, обследуемых при скрининге;

k_1 – доля лиц, направленных на консультацию к фтизиатру для уточнения оценки и характера туберкулиновой пробы;

k_2 – доля лиц, включенных в 0-ю группу диспансерного наблюдения для уточнения характера туберкулиновой пробы;

k_3 – доля лиц, включенных в 6-ю группу диспансерного наблюдения.

Расчеты показали, что в год на туберкулинодиагностику, дальнейшее обследование и диспансерное наблюдение, расходуется ориентировочно > 2 млрд р.

Использование кожной пробы с препаратом Диаскинтест® для улучшения качества диагностики туберкулеза, оценки активности, динамики процесса и дифференциальной диагностики

Изучение специфичности пробы показало, что Диаскинтест® не вызывает ответной кожной реакции у здоровых добровольцев, у больных пневмонией, саркоидозом, BCG-оститами. У больных туберкулезом легких (остро текущий процесс без осложнений), с первичным туберкулезным комплексом, туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов ответная реакция на Диаскинтест® была положительной и более выраженной, чем на туберкулин ($p < 0,05$). ДИ чувствительности пробы у этих больных составляет от 98 до 100 % ($p < 0,05$). При этом избыточно сильные реакции (инфильтрат > 15 мм, а также везикуло-неротические изменения, лимфангоит, лимфаденит независимо от размеров инфильтрата) могут наблюдаться в ДИ от 2 до 14 % ($p < 0,05$). У больных туберкулезом легких в процессе лечения ответная реакция на Диаскинтест® оставалась положительной, но менее выраженной ($p < 0,05$) по сравнению с результатами, полученными вначале лечения и туберкулиновой пробы. Из 25 пациентов с завершённым туберкулезным процессом у 12 результат был отрицательным, у 13 – положительным, при этом туберкулиновая проба оставалась положительной у всех пациентов.

При внелегочном туберкулезе ДИ вероятности положительного ответа составляет от 66 до 94 % ($p < 0,05$). По-видимому, существующие трудности в доказательности диагноза внелегочного туберкулеза и его активности оказывают влияние на интерпретацию результатов пробы. Из 26 обследованных больных туберкулезом (казеозная пневмония – у 2, диссеминированный процесс – у 4, туберкулез легких и ВИЧ-инфекция – у 20) отмечены следующие результаты: у 6 больных с тяжелым течением туберкулеза проба с препаратом оказалась отрицательной, при стабилизации процесса она стала положительной у 3, сомнительной – у 2 и оставалась отрицательной у 1 больного. Из 20 больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией отрицательный результат наблюдался у 10 пациентов с наиболее выраженными изменениями в иммунной системе, у 8 – был положительным и у 2 – сомнительным.

Установленные отношения между чувствительностью и специфичностью кожной пробы с препаратом Диаскинтест® позволяют рекомендовать ее применение в комплексной диагностике туберкулеза, дифференциальной диагностике с гиперчувствительностью замедленного типа, связанной с вакцинацией BCG, а также с другими заболеваниями. Трудности могут возникать при дифференциальной диагностике *Mycobacterium kansasii* и *Mycobacterium marinum*, имеющих также белки ESAT-6, CFP-10. Но так как эти инфекции весьма редки, вероятность ложноположительного результата пробы сведена к минимуму. Кожную пробу с препаратом Диаскинтест® целесообразно также использовать в качестве дополнительного критерия в оценке динамики болезни. Результаты пробы у пациентов в период за-

вершения туберкулезного процесса могут отражать вероятность как благоприятного исхода (отсутствие реакции), так и продолжающегося процесса или риска рецидива болезни (при сохраняющейся положительной пробе).

Выраженность клеточно-опосредованной реакции при туберкулезе обычно ассоциируется с определенными вариантами течения туберкулезного процесса и состоянием иммунной системы. Полученные данные свидетельствуют о том, что проба может быть ложноотрицательной при иммунопатологических состояниях, модифицирующих специфическое воспаление. Однако с учетом встречаемости этих событий, прогностическая ценность отрицательного результата пробы остается высокой.

При явной клинической целесообразности применения пробы при обследовании больных ее влияние на общую стоимость болезни зависит от конкретной ситуации. Стоимость может, как снижаться, так и оправданно увеличиваться за счет затрат на дополнительную единицу эффекта от получаемой информации.

Использование кожной пробы с препаратом Диаскинтест® для скрининга туберкулезной инфекции

Среди различных вариантов течения туберкулезного процесса, которые обусловлены сложными "взаимоотношениями" возбудителя и организма человека, наибольшая неопределенность событий характерна для "латентной туберкулезной инфекции". Ее диагностика в текущей ситуации основана на формализованной оценке результатов туберкулиновой пробы. Условно различают высокую и низкую степень риска трансформации латентно протекающего туберкулеза в активный процесс [7]. В отсутствие эталонного метода диагностики "латентного туберкулеза" выявление с помощью пробы с препаратом Диаскинтест® лиц с высоким риском развития активного процесса считалось возможным, по аналогии с ее результатами у больных с первичным туберкулезным комплексом, туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов (ДИ чувствительности пробы – 98–100 %; $p < 0,05$). Среди детей и подростков, находящихся в 0-й группе диспансерного наблюдения для уточнения характера туберкулиновой чувствительности, высокий риск развития активного процесса составил 9,5 % (положительный ответ на пробу с препаратом Диаскинтест®), требовал уточнения в 2,9 % наблюдений (сомнительный результат пробы). Среди обследованных 6-й группы – 14,9 % и 2,3 % соответственно.

Применение пробы с препаратом Диаскинтест® для скрининга туберкулезной инфекции изучалось с помощью эконометрического моделирования. Модель замещала реальную ситуацию в строго определенном смысле – влияние пробы на клинико-экономические характеристики в вероятной ситуации. Рассмотрены 2 варианта:

1. Использование пробы в качестве одного из дополнительных методов идентификации туберку-

лезной инфекции, уточняющих результаты туберкулинового теста.

2. Проба с препаратом Диаскинтест® заменяет туберкулиновый тест при массовом обследовании детей и подростков.

Первый вариант. Тактика последовательного применения нескольких тестов требует соблюдения определенных положений [14]. Считается, что она предпочтительна в клинических ситуациях, не требующих быстрой оценки состояния обследуемого. Вначале целесообразно использовать тест с большей специфичностью. Применение IGRA в качестве уточняющих тестов результатов туберкулиновой пробы объясняется их высокой стоимостью и ограниченной доступностью (потребность в оснащенной лаборатории, требования к обработке крови с целью поддержания жизнеспособности клеток, внутривенные манипуляции при заборе крови). Весьма важным условием "последовательного подхода" является высокая вероятность завершения дальнейшего обследования и наблюдения при отрицательном результате уточняющего теста, а при положительном – необходимость его использования для комплексной оценки дальнейших действий и событий.

Так как проба с препаратом Диаскинтест® высокоспецифична и доступна для применения, основное внимание уделено анализу затрат (Cost TDt), связанных с использованием пробы в качестве уточняющего теста результатов скрининга с туберкулином:

$$n \times [\text{Cost } T_1 + \text{Cost } D_1 \times (k_1 - k_4 - k_5) + \text{Cost } D_2 \times k_4 + \text{Cost } D_3 \times k_5],$$

где

Cost T_1 – стоимость туберкулина 0,2 мл, туберкулинового шприца, постановки и чтения результатов пробы у 1 обследуемого;

Cost D_1 – стоимость препарата Диаскинтест® 0,2 мл и обследования 1 пациента, направленного на консультацию к фтизиатру для уточнения характера туберкулиновой пробы и не взятого на учет в противотуберкулезных учреждениях;

Cost D_2 – стоимость диспансерного наблюдения 1 пациента с сомнительным результатом пробы с препаратом Диаскинтест®;

Cost D_3 – стоимость диспансерного наблюдения 1 пациента с положительным результатом пробы с препаратом Диаскинтест®.

n – количество детей и подростков, обследуемых при скрининге;

k_1 – доля лиц, направленных на консультацию к фтизиатру для уточнения оценки и характера туберкулиновой пробы;

k_4 – доля лиц, включенных в группу диспансерного наблюдения с сомнительным результатом пробы с препаратом Диаскинтест®;

k_5 – доля лиц, включенных в группу диспансерного наблюдения по результатам положительной пробы с препаратом Диаскинтест®.

Проведенный анализ показал, что улучшение качества идентификации туберкулезной инфекции при данном варианте применения пробы с препаратом

Диаскинтест® достигается при тех же затратах, как и при использовании только туберкулиновой пробы.

Второй вариант. Выявляемая кожной пробой с препаратом Диаскинтест® гиперчувствительность замедленного типа на специфические для возбудителя белки при скрининге является 1-м этапом идентификации туберкулезной инфекции. При дальнейшем обследовании наиболее вероятными событиями являются: верифицированный активный туберкулезный процесс определенной локализации и туберкулезная инфекция при отсутствии клинически проявлений. При этом положительный результат пробы, когда локализация процесса не установлена, целесообразно рассматривать как маркер высокого риска развития активного процесса. Сомнительный результат требует обследования на туберкулез и уточнения в дальнейшем характера чувствительности к препарату. По мере внедрения в практику пробы с препаратом Диаскинтест® в качестве скрининг-теста вероятное количество детей и подростков, направляемых в противотуберкулезные учреждения, будет уточняться. При этом очевидно, что полезность затрат на проведение такого скрининга значительно возрастет по сравнению с текущей ситуацией.

Заключение

Считается, что современный тест для идентификации туберкулезной инфекции должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью, быть ускоренным, относительно недорогим, однозначным, стабильным, пригодным для широкомасштабного производства, требовать минимального лабораторного обеспечения и обучения персонала. Проведенные исследования показали, что кожная проба с препаратом Диаскинтест® вполне соответствует этим требованиям. Рассмотренные модели эффективности и экономической целесообразности применения пробы предусматривают возможность их совершенствования и уточнения при получении дополнительных данных.

Представленная информация призвана способствовать использованию кожной пробы с препаратом Диаскинтест® в реальной практике при обследовании больных для установления диагноза туберкулеза, наблюдения за динамикой процесса, дифференциальной диагностики, а также в качестве скрининг-теста выявления активного туберкулеза и высокого риска его развития.

Литература

1. *Menzies D., Pai M., Comstock G.* Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 340–354.
2. *Skit R., Oettinger T., Rosenkrands L. et al.* Comparative evaluation of low-molecular-mass T-cell antigens from *Mycobacterium tuberculosis* identifies members of the ESAT-6 family as immunodominant. *Infect. and Immun.* 2000; 68: 214–220.
3. *Dfel P., Nienhaus A., Loddenkemper R.* Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germane. *Chest* 2007; 131: 1424–1434.
4. *Ferrara G., Losi M., D'Amico R. et al.* Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367: 1328–1334.
5. *Kowada A., Takahashi O., Shimbo T. et al.* Cost effectiveness of interferon-gamma release assay for tuberculosis contact screening in Japan. *Mol. Diagn. Ther.* 2008; 12: 235–252.
6. *Meier T., Eulenbruch H.P., Wrighton-Smith P. et al.* Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24: 529–536.
7. *Arend S.A., Franken W.P., Aggerbeck H. et al.* Double-blind randomized Phase I study comparing rESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection. *Tuberculosis* 2008; 88: 249–261.
8. Инструкция по применению Диаскинтест®. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении, раствор для внутрикожного введения. Утв. глав. сан. врачом 19.06.08 № 01-11/99-08, М.; 2008.
9. *Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и др.* Клинические исследования нового кожного теста Диаскинтест для диагностики туберкулеза. *Пробл. туб.* 2009; 2: 1–8.
10. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 №109 "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации". М.; 2003.
11. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.09 № 855 "О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109". М.; 2009.
12. *Glantz S.A.* Primer of biostatistics. McGraw-Hill Medical; New York: 2001.
13. *Айвазян С.А., Мхитарян В.С.* Прикладная статистика и основы эконометрики. М.; 1988.
14. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: 1998.
15. *Медников Б.Л.* Пути оптимизации лекарственной терапии туберкулеза легких. М.; 2006.
16. *Литвинов В.И., Мороз А.М. (ред.).* Лабораторная диагностика туберкулеза (опыт работы Моск. науч.-практ. центра борьбы с туберкулезом Комитета здравоохранения г. Москвы). М.; 2001.

Сведения об авторе

Медников Борис Львович – д. м. н., проф., директор ЗАО "Мастерфарм" по научным и клиническим исследованиям; тел.: (495) 781-10-91; e-mail: nauka@masterpharm.ru

Поступила 04.06.10
© Медников Б.Л., 2010
УДК 616-002.5-07



НОВАЯ СТУПЕНЬ В ДИАГНОСТИКЕ
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Диаскинтест®



Высоко чувствителен

Положительная проба наблюдается 98-100% у больных активным туберкулезом с неосложненным течением и у лиц с высоким риском развития активного туберкулеза

Высоко специфичен

Специфичность теста находится в доверительном интервале от 90 до 100% при достоверности 95%

Препарат не вызывает реакции связанной с вакцинацией БЦЖ

www.diaskintest.ru

* Клинические исследования: 3 фазы (2004 год, Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Департамент здравоохранения г. Москвы, Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Санкт-Петербургский НИИ фтизиатрии и пульмонологии)

Эффективность и безопасность двух форм ингаляционного тобрамицина при обострении бронхолегочной инфекции у детей, больных муковисцидозом

1 – Российская детская клиническая больница: 117513, Москва, Ленинский пр-т, 117;

2 – ГУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава: 117513, Москва, Ленинский пр-т, 117, к. 8;

3 – Городская клиническая больница № 15: 111539, Москва, ул. Вешняковская, 15

S. Yu. Semykin, S. S. Postnikov, S. V. Polikarpova, L. G. Dubovik, M. A. Sagatelyan

Efficacy and safety of two inhalation forms of tobramycin in cystic fibrosis children with exacerbation of respiratory infection

Summary

The article contains findings of the first Russian 15-day trial of efficacy and safety of inhaled tobramycin as a part of combined antibacterial treatment in cystic fibrosis patients with exacerbation of respiratory infection. The efficacy of the treatment was noted to be increased significantly after adding tobramycin to standard regimens of systemic antibiotics; the treatment was well-tolerated and safe.

Key words: cystic fibrosis, chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection, inhaled tobramycin.

Резюме

В статье приводятся данные 1-го в России 15-дневного исследования эффективности и безопасности ингаляционного тобрамицина в составе комбинации антибиотиков у больных муковисцидозом с обострением бронхолегочного процесса. Отмечено значительное повышение эффективности терапии при добавлении ингаляционного тобрамицина к стандартным режимам системных антибиотиков при хорошей безопасности и переносимости лечения.

Ключевые слова: муковисцидоз, хроническая синегнойная инфекция, ингаляционный тобрамицин.

Муковисцидоз – это врожденное жизнеугрожающее заболевание, которое характеризуется поражением всех экзокринных желез организма. В основе болезни лежит мутация гена CFTR (трансмембранного регулятора муковисцидоза), приводящая к сгущению секрета экзокринных желез и поражению различных органов и систем (респираторный тракт, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная железа, печень, половая сфера). Наиболее выраженным и опасным является поражение дыхательной системы, а дыхательная недостаточность является причиной смерти 90 % больных муковисцидозом [1, 2]. Из-за наличия в бронхах густого и вязкого секрета, больные муковисцидозом подвержены легочной инфекции с самого раннего детства, и при отсутствии современного лечения редко доживают до взрослого возраста.

Важным моментом в истории болезни является колонизация и персистенция в бронхах синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*). При этом показано, что раннее инфицирование и колонизация *P. aeruginosa* приводят к достоверному снижению выживаемости [3].

Основной подход в лечении больных муковисцидозом – это антимикробная терапия для лечения

обострений бронхолегочной инфекции или для подавления инфекции в межрецидивный период с целью снижения частоты обострений.

Долгое время стандартом антимикробной терапии являлось комбинирование пероральных и внутривенных антибиотиков с антисинегнойной активностью: цефалоспоринов III–IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефепим) и фторхинолонов (ципрофлоксацин), карбапенемов (тиенам, меронем) и аминогликозидов (гентамицин, амикацин). Однако использование таких подходов антибактериальной терапии не всегда давало возможность эффективно подавлять инфекцию и, тем самым, поддерживать стабильное состояние больного. Связано это, по-видимому, с тем, что при пероральном и внутривенном (системном) введении в мокроте не создаются нужные для подавления *P. aeruginosa* концентрации антибиотиков. Кроме того, длительное системное применение антибиотиков приводит к росту резистентности возбудителей и частым побочным эффектам.

Поэтому врачей всегда привлекала возможность ингаляционного применения антибиотиков. Этот способ должен был обеспечить лучший доступ к возбудителю и меньшее число побочных эффектов.

Ингаляции обычных внутривенных форм с помощью различных ингаляторов изучались достаточно долго, но не приводили к нужным результатам. Потребовалось развитие новых технологий в виде специальных ингалируемых форм антибиотиков и небулайзеров, генерирующих частицы нужного размера, проникающие на нужный уровень дыхательного тракта. В результате врачи получили в свое распоряжение такие препараты ингаляционного тобрамицина, как Брамитоб и Тоби. Их применение позволяет создавать в мокроте концентрацию этого антибиотика, в 25 раз превышающую минимально подавляющую концентрацию (МПК) *P. aeruginosa* [4, 5]. Начиная с 2004 г., ингаляционный тобрамицин признан Европейским консенсусом в качестве стандарта лечения ранней синегнойной инфекции для профилактики поражения легких при муковисцидозе [6, 7].

Для супрессивной терапии хронической синегнойной инфекции в межрецидивный период ингаляционный тобрамицин используется в цикловом режиме: 28 дней ингаляции препарата – 28 дней перерыв, что предполагает его амбулаторное применение. Тем самым снижается количество госпитализаций и риск нозокомиального инфицирования, значительно улучшается качество жизни и сокращаются расходы на лечение.

Для лечения обострения синегнойной инфекции у больных муковисцидозом стандартная продолжительность терапии составляет 15 дней.

В связи с этим была поставлена цель оценить клинико-бактериологическую эффективность и безопасность ингаляционного тобрамицина (Брамитоб и Тоби) в составе комбинированной антибактериальной терапии у больных муковисцидозом с хронической синегнойной инфекцией в условиях стационара при стандартных сроках лечения (15 дней).

Материалы и методы

В 2009 г. под нашим наблюдением находились 45 больных со смешанной формой муковисцидоза в возрасте от 4 до 16 лет, поступивших в отделение медицинской генетики РДКБ в стадии обострения бронхолегочного процесса. Среди них девочек было 30, мальчиков – 15.

Тяжелое течение заболевания (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – < 70 %_{долж.}) отмечалось у 23 больных, у 22 – среднетяжелое (ФЖЕЛ > 70 %_{долж.}).

Базовая антибактериальная терапия представлена в табл. 1.

Цефтазидим (200–250 мг / кг в сутки), цефепим (150 мг / кг в сутки) и метронидазол (40 мг / кг в сутки) вводились 2 раза в сутки в виде 30-минутных внутривенных инфузий, а ципрофлоксацин – в дозе 40 мг / кг в сутки – *per os* 2 раза в сутки.

В дополнение к системным применялся топический антибиотик – ингаляции тобрамицина (Брамитоб – 24 человека, Тоби – 21 человек) по 300 мг 2 раза в день после ингаляции муколитиков (дорназа-аль-

Таблица 1
Базовая антимикробная терапия

Препарат	n
Цефтазидим + ципрофлоксацин	28
Цефтазидим + ципрофлоксацин + метронидазол	4
Цефтазидим + меропенем	1
Цефтазидим + метронидазол	3
Цефепим + ципрофлоксацин	7
Цефепим	1
Ципрофлоксацин + метронидазол	1

фа 2,5 мг 1 раз утром и АЦЦ 300 мг 1 раз вечером) и постурального дренажа. Распределение больных по тяжести между группами Брамитоба и Тоби было равномерное.

Ингаляции проводились с помощью индивидуального компрессорного ингалятора (небулайзера) *Pari Boy* (PARI, Германия) согласно инструкций по применению препаратов.

В динамике отслеживались клинические (одышка, характер кашля, состояние мокроты, количество хрипов) и функциональные (ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю с – ОФВ₁) показатели легких (аппарат *Spiro analyzer ST-95*).

Также проводился краткосрочный бактериологический мониторинг – микробиологическое исследование мокроты (посев на стандартные среды) до назначения антибактериальной терапии и после окончания лечения (14–15-й день).

Безопасность проводимой антибактериальной терапии отслеживалась с помощью активного мониторинга, в частности в отношении тобрамицина: определялась его возможная ототоксичность – звуковая вызванная отоакустическая эмиссия на аппарате *Echo screen* до и после лечения.

Результаты и обсуждение

Клиническая эффективность

Клинический эффект в виде купирования обострения бронхолегочного процесса наблюдался у всех 45 пациентов. У больных со среднетяжелым течением заболевания отмечалось полное исчезновение кашля и мокроты, а у больных с тяжелым течением зарегистрировано значительное снижение частоты кашля, осветление мокроты и уменьшение ее количества.

У всех больных наблюдался прирост показателей функции внешнего дыхания (ФВД). При этом у больных с тяжелым течением болезни улучшение ФВД было особенно выраженным: на фоне лечения ФЖЕЛ выросла с 59,4 до 76,9 %_{долж.}, а ОФВ₁ – с 50,4 до 69,1 %_{долж.} (табл. 2).

Таблица 2
Функциональные показатели легких у больных с тяжелым течением муковисцидоза (n = 23)

Показатели ФВД	До лечения	После лечения	Прирост
ФЖЕЛ, % _{долж.}	59,4	76,9	17,5
ОФВ ₁ , % _{долж.}	50,4	69,1	18,7

Бактериологическая эффективность

Спектр микрофлоры бронхиального секрета до и после лечения представлен в табл. 3 и 4.

Как видно из табл. 3, преобладающей флорой в секрете больных муковисцидозом являются представители 2 видов *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (70 штаммов из 81–86,4 %). При этом известно, что наиболее губительное влияние на состояние респираторного тракта оказывает именно синегнойная палочка. Обращает на себя внимание наличие высокой исходной чувствительности штаммов *P. aeruginosa* (особенно ее мукоидных форм) к тобрамицину.

Табл. 4 демонстрирует высокую эффективность проведенной антибактериальной терапии: элиминировано 80 % выявленных до лечения штаммов возбудителей (65 из 81), при этом наибольшие изменения коснулись ведущей флоры – подверглось элиминации 76 % штаммов *P. aeruginosa* (в т. ч. мукоидные штаммы) и 83 % штаммов *S. aureus* (в т. ч. MRSA). При этом обсемененность оставшимися штаммами существенно снизилась. Кроме того, необходимо отметить, что 9 из 10 сохранившихся штаммов *P. aeruginosa* обладали необходимой чувствитель-

ностью к тобрамицину и, следовательно, можно рассчитывать на их элиминацию при продолжении терапии, включающей ингаляционный тобрамицин.

Следует отметить хорошие результаты при элиминации мукоидных форм *P. aeruginosa*, которые особенно трудно поддаются лечению системными антибиотиками.

По окончании лечения было отмечено появление в мокроте у некоторых больных новых штаммов возбудителей – *S. maltophilia*, *A. colcoaceticus* и *B. cepacia complex*. Роль тобрамицина в появлении новых штаммов неизвестна. Факторами риска для инфицирования этими возбудителями являются: длительность пребывания в стационаре, предыдущие госпитализации, использование антибиотиков широкого спектра действия. При проведении плацебо-контролируемых исследований появление таких новых штаммов в конце лечения было зарегистрировано в обеих группах (ингаляционного тобрамицина и плацебо) [5, 8].

Антибактериальный эффект оказался ожидаемо выше в группе среднетяжелых больных (табл. 5 и 6), что соответствовало и лучшим клиническим данным в этой группе.

Таблица 3

Спектр микрофлоры бронхиального секрета 45 больных муковисцидозом до начала лечения

Микрофлора	Кол-во штаммов	Степень обсемененности (10 ³)			Чувствительность		
		Высокая (10 ⁶ –10 ⁸)	Средняя (10 ⁴ –10 ⁵)	Низкая (10 ² –10 ³)	Высокая (S)	Средняя (I)	Резистентность (R)
<i>P. aeruginosa sm.</i>	22	4	9	9	18	1	3
<i>P. aeruginosa muc.</i>	19	4	6	9	18	–	1
<i>S. aureus</i>	26	6	6	14			
MRSA	3	1	1	1			
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	–	–	–	–	1
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	2	1	–	1			
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2	–	1	1			
<i>Ralstonia picketi</i>	1	1	–	–	–	1	–
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	–	1	–	–	1	–
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	3	2	1	–			
<i>Escherichia coli</i>	1	–	1	–	1	–	–
Всего	81	20	26	35	37	3	5

Примечание: MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Таблица 4

Спектр микрофлоры бронхиального секрета 45 больных муковисцидозом после лечения

Микрофлора	Кол-во штаммов	Степень обсемененности (10 ³)			Чувствительность		
		Высокая (10 ⁶ –10 ⁸)	Средняя (10 ⁴ –10 ⁵)	Низкая (10 ² –10 ³)	Высокая (S)	Средняя (I)	Резистентность (R)
<i>P. aeruginosa sm.</i>	6	1	5	1	4	1	1
<i>P. aeruginosa muc.</i>	4	1	1	2	4	–	–
<i>S. aureus</i>	4	–	1	3			
MRSA	1	–	–	1			
<i>Burkholderia cepacia</i>	4	2	2	–	–	–	4
<i>S. maltophilia</i>	4	2	2	–	–	–	4
<i>Acinetobacter colcoaceticus</i>	2	1	1	–	–	–	2
<i>A. xylosoxidans</i>	1	–	1	–	–	–	1
Всего	26	7	14	6	8	1	12

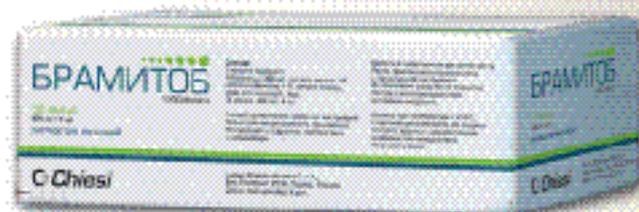


БРАМИТОБ

тобрамицин

ТОБРАМИЦИН раствор для ингаляций –
золотой стандарт для поддерживающей
терапии больных муковисцидозом
с хронической инфекцией *P. AERUGINOSA*

- Более высокая концентрация тобрамицина в БРАМИТОБе позволяет достичь более высокого содержания действующего вещества в мокроте¹
- БРАМИТОБ сокращает время ингаляции на 30% по сравнению с другими ингаляционными формами тобрамицина¹
- БРАМИТОБ минимизирует риск развития нежелательных эффектов, включая бронхоспазм¹
- БРАМИТОБ увеличивает приверженность пациентов ингаляционной терапии тобрамицином²



**БРАМИТОБ –
МЕНЬШЕ ВРЕМЕНИ НА ИНГАЛЯЦИИ –
БОЛЬШЕ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ЖИЗНИ**

1. Pofi G. et al. *Clinical pharmacology study of Bramitob, a Tobramycin Solution for Nebulization, in Comparison with Tobl. Pediatr Drugs* 2007; 9 Suppl. 1: 3-9.
2. Chuchalin A. et al. *Pediatr. Drugs* 2007; 9 Suppl. 1: 21-31.

ООО Къези Фармасъютикалс
Москва, ул. Бутырский вал, 68/70, строение 1, офис 26 А
Тел./факс: +7(495) 967 12 12, e-mail: info@chiesirusssia.com

Chiesi
ЛЮДИ, ИДЕИ, ИННОВАЦИИ

Таблица 5
Микробиологический состав мокроты (основные патогены) в группе тяжелых больных (n = 23) до и после лечения

Микрофлора	До лечения	После лечения
<i>P. aeruginosa sm.</i>	10	6
<i>P. aeruginosa muc.</i>	10	2
<i>S. aureus</i>	12	4
MRSA	2	1
Итого	34	13

Наш предшествующий опыт лечения обострений синегнойной инфекции показал, что комбинации системных антибиотиков, включающие в себя ципрофлоксацин, цефтазидим, цефепим и меропенем позволяют достичь элиминации около 40 % штаммов *P. aeruginosa* [9–12]. Таким образом, добавление ингаляционного тобрамицина к системным антибиотикам позволяет элиминировать дополнительно еще 40 % штаммов возбудителей.

Антисинегнойный эффект ингаляционных форм тобрамицина (Брамитоб и Тоби) был одинаково высоким. На момент окончания терапии 84 % штаммов псевдомонад в каждой группе оказались элиминированными из мокроты. Следует отметить меньшую продолжительность ингаляции Брамитоба, что обеспечивает большее удобство в применении и потенциально лучшее соблюдение режима введения.

Безопасность

Безопасность отслеживалась активно для выявления возможной ототоксичности. Как показали выборочные исследования аудиометрии у 21 больного, никаких дополнительных изменений слуха применение ингаляционного тобрамицина не вызывало.

Было зарегистрировано 6 случаев несерьезных побочных явлений: першение в горле (4), потребность в дополнительном питье на фоне ингаляции препарата (1 больной). Еще у 1 пациента отмечалась легкая бронхоспастическая реакция, что привело к замене одного препарата на другой.

Заключение

Добавление ингаляционного тобрамицина к комбинированной антибактериальной терапии позволяет значительно улучшить клинические и особенно микробиологические результаты лечения обострений бронхолегочной инфекции у больных муковисцидозом.

Клиническое улучшение отмечено у 100 % пациентов.

После 15 дней лечения элиминировано 80 % выявленных штаммов возбудителей, включая 76 % штаммов *P. aeruginosa*. Это в 2 раза больше, чем при применении только комбинаций системных антибиотиков без ингаляционного тобрамицина. Неэлиминированные штаммы сохраняли чувствительность к тобрамицину, а значит, можно рассчитывать на успех при продолжении терапии и при повторных курсах.

Таблица 6
Микробиологический состав мокроты (основные патогены) в группе среднетяжелых больных (n = 22) до и после лечения

Микрофлора	До лечения	После лечения
<i>P. aeruginosa sm.</i>	12	2
<i>P. aeruginosa muc.</i>	9	–
<i>S. aureus</i>	14	–
MRSA	1	–
Итого	36	2

Применяемое лечение показало свою безопасность: не было зарегистрировано серьезных побочных явлений, активное мониторинговое наблюдение не выявило нарушений слуха.

Клиническая и микробиологическая эффективность обеих форм ингаляционного тобрамицина была одинаково высокой, однако следует отметить преимущество Брамитоба, которое заключается в удобстве применения.

Литература

1. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry. Annual data report. 2004.
2. Ramsey B.W. et al. Safety and efficacy of tobramycin-solution for inhalation in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol. Suppl.* 1997; 14: 137–138.
3. Demko C.A., Nyard P.J., Davis P.B. Gender different in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J. Clin. Epidemiol.* 1995; 48: 1041–1049.
4. Cystic fibrosis foundation. Annual report. 2007.
5. Ramsey B.W. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23–30.
6. Heijermann H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cystic Fibros.* 2009; 8: 295–315.
7. Döring G., Hoiby N. Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cystic Fibros.* 2004; 3 (2): 67–69.
8. Chuchalin A., Csiszer E., Gyurkovics K. et al. A formulation of aerosolized Tobramycin (Bramitob®) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pediatr. Drugs* 2007; 9 (Suppl. 1): 21–31.
9. Семькин С.Ю. Эффективность и безопасность ципрофлоксацина при лечении обострений бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
10. Постников С.Ю. Сравнительная эффективность и безопасность монофторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин) в проблеме лечения и профилактики жизнеугрожающих инфекций у детей, больных муковисцидозом и апластической анемией. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003.
11. Семькин С.Ю., Постников С.С., Поликарпова С.В. и др. Эффективность и безопасность цефепима при лечении обострений бронхолегочного процесса у детей, больных муковисцидозом. *Антибиотики и химиотер.* 2005; 50 (4): 17–22.

12. Семькин С.Ю., Постников С.С., Передерко Л.В. и др. Клинико-бактериологическая эффективность и переносимость меропенема при лечении бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом. Дет. больница 2007; 3 (30): 29–31.

Информация об авторах

Семькин Сергей Юрьевич – к. м. н, зав. отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы; тел.: (495) 936-91-33, 936-93-33; e-mail: dr.semykin@mail.ru

Постников Сергей Сергеевич – д. м. н., проф. кафедры клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета; тел.: (495) 936-90-68, (495) 936-90-28

Поликарпова Светлана Вениаминовна – к. м. н., зав. бактериологической лаборатории Городской клинической больницы № 15; тел.: (495) 375-12-24

Дубовик Лариса Григорьевна – врач отделения функциональной диагностики Российской детской клинической больницы; тел. 936-94-08

Сагателян Маргарита Аванесовна – к. м. н., врач ЛОР-отделения Российской детской клинической больницы; тел.: (495) 936-93-24

Поступила 30.06.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-003.4-053.2-085.33.032.23

Бронхипрет®

Целебная сила растений
против кашля и бронхита

- Облегчает отхождение мокроты при кашле
- Оказывает противовоспалительное действие
- Улучшает общее самочувствие при бронхите
- Удобен в применении у взрослых и детей с 3-х месяцев



BIONORICA®

The **phytaneering** company

БИОНОРИКА, Германия

Тел./факс: (495) 502-90-19

<http://www.bionorica.ru>

e-mail: bionorica@co.ru



С.И.Овчаренко, Е.А.Сон

Лимфангиолейомиоматоз: обзор литературы

ГОУ ВПО "ММА им. И.М.Сеченова": 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

S.I.Ovcharenko, E.A.Son

Lymphangiomyomatosis (review)

Key words: lymphangiomyomatosis, diagnosis, tuberous sclerosis, lymphangiomyoma, chyloous pleural effusion, pneumothorax.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз, диагностика, туберозный склероз, лимфангиолейомиома, хилезный плевральный выпот, пневмоторакс.

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое заболевание с поражением легких и лимфатической системы, встречающееся почти исключительно у женщин и развивающееся обычно до наступления менопаузы [1]. Морфологическим маркером ЛАМ является обнаружение в пораженных органах специфических для этого заболевания клеток – ЛАМ-клеток. Морфологическим субстратом болезни является мультифокальная узловатая пролиферация специфических ЛАМ-клеток, располагающаяся преимущественно по ходу лимфатических сосудов и в лимфатических узлах, сочетающаяся в легких с кистозной перестройкой его паренхимы [2].

Клиническая картина ЛАМ складывается из легочных и внелегочных проявлений. К легочным проявлениям относятся прогрессирующая кистозная перестройка паренхимы легких с развитием рецидивирующих пневмотораксов, хилезного плеврального выпота и формированием в исходе заболевания дыхательной недостаточности [1]. Среди внелегочных проявлений наиболее часто встречаются лимфаденопатия, расширение и утолщение лимфатических сосудов, образующих целые кистозные конгломераты и поэтому называемых "лимфангиолейомиомами", "хилезным асцитом" и "ангиомиолипомами" [1].

Выделяются 2 варианта ЛАМ – спорадический и сочетанный с туберозным склерозом (ТС). Спорадический ЛАМ и ЛАМ сочетанный с ТС (ЛАМ-ТС) морфологически неразличимы [2]. Впервые спорадический ЛАМ был описан в 1937 г. [3]. Распространенность спорадического ЛАМ составляет 1–2 случая на 1 млн взрослых женщин, или 1 случай на 400 тыс. взрослых женщин [4, 5]. Распространенность же ЛАМ среди больных ТС составляет 30–40 % взрослых женщин [4–6].

ТС – генетически детерминированное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу и относящееся к группе нейроэктодермальных нарушений. Учитывая мультисистемность поражений при ТС, это заболевание также принято называть туберозно-склерозным комплексом (*tuberous sclerosis complex* – TSC). ТС, или болезнь Бурневилля–Прингля, – аутосомно-доминантное заболевание, относя-

щееся к факоматозам – системным наследственным дисплазиям, связанным с нарушением закладки эктодермального зародышевого листка и характеризующееся комбинированными опухолевидными поражениями кожи, головного мозга, глазных яблок, сердца, почек и легких [7]. Кроме ТС, к группе факоматозов относятся нейрофиброматоз, или болезнь Реклингхаузена, синдром Стержа–Вебера и болезнь Гиппеля–Линдау. Учитывая то, что распространенность ТС, по разным данным, колеблется и составляет от 1 случая на 30 тыс. взрослого населения [8] до 1 случая на 150 тыс. взрослого населения [1], по самым приблизительным подсчетам, ЛАМ-ТС встречается примерно в 3–17 раз чаще, чем спорадический ЛАМ. Поэтому вполне закономерно, что самое первое (в 1918 г.) описание этого заболевания [9] было посвящено именно ЛАМ у больного с ТС, т. е. ЛАМ, ассоциированному с ТС, который значительно чаще встречается в популяции. Однако, несмотря на то, что почти 1/3 пациентов, страдающих ТС, имеют рентгенологические признаки ЛАМ легких, впервые выявленные при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), только у 2–3 % из них в дальнейшем развивается симптоматика ЛАМ [10, 11].

Учитывая имеющиеся описания случаев, помимо Европы, из Юго-Восточной Азии, Японии и Северной Америки, можно говорить о том, что ЛАМ поражает все этнические группы населения Земли [4, 12–14].

Этиология и патогенез ЛАМ до конца неизвестны, однако, принимая во внимание большую распространенность этого заболевания среди лиц, страдающих ТС, возникает мысль об их этиологическом и / или патогенетическом сходстве. На родство ЛАМ и ТС указывает наличие инактивирующих мутаций в одних и тех же генах – генах ТС (TSC1 и TSC2). Причем мутации в этих генах имеют место как при ЛАМ, ассоциированном с ТС, так и при спорадическом ЛАМ [15]. Однако, если ТС является наследственным заболеванием и наследуется по аутосомно-доминантному типу, в связи с чем для него характерна равная вероятность встречаемости как у мужчин, так и у женщин, то для спорадического ЛАМ характерно

то, что болеют им только женщины [1] и не описаны случаи передачи заболевания "по наследству" — от матери к дочери [16]. Гены TSC1 и TSC2, по своей сути, являются генами-супрессорами опухолевого роста и кодируют синтез белков гамартина и туберина соответственно [7]. В свою очередь, гамартин-тубериновый комплекс подавляет избыточный клеточный рост через мишени для рапамицина млекопитающих — mTOR (*mammalian target of rapamycin*). Мутации в генах TSC1 и TSC2 приводят к снижению нормальной активности гамартин-туберинового комплекса и, следовательно, к уменьшению контроля над пролиферацией клеток, рост которых контролируется посредством этого механизма [7]. Для спорадического ЛАМ более характерна мутация в гене TSC2, которая была выявлена в клетках пациенток, полученных из легких [15], крови, мочи [17] и хилезной плевральной жидкости [18]. Тем не менее мутация гена TSC1 так же была описана у больных спорадическим ЛАМ [19]. Таким образом, патогенез ЛАМ сходен с патогенезом ТС: вследствие мутации генов TSC1 и TSC2 имеет место нарушение регуляции пути метаболизма mTOR [15, 19, 20]. Результатом этого является образование популяции ЛАМ-клеток.

При микроскопическом исследовании ЛАМ-клетки достаточно вариабельны, но на сегодняшний день по внешнему виду выделяют, как минимум, 2 их субпопуляции: незрелые гладкомышечные и эпителиоидные, а также множество промежуточных форм. Предшественники, а следовательно, и гистологическая принадлежность ЛАМ-клеток неизвестны, поскольку, с одной стороны, они экспрессируют гладкомышечный актин, характерный для миоцитов гладких мышц, а с другой — белок премеланоцита, который выявляется посредством положительной реакции с НМВ-45 (моноклональными антителами *Human Melanoma Black-45*) и содержат премеланосомы — маркеры дифференцировки меланоцитов. Представительство маркеров меланоцитов может наводить на мысль об их происхождении из нервного гребня, поэтому ЛАМ-клетки, внешне напоминающие эпителиальные, хотя и не имеющие с ними более ничего общего, классифицируются как периваскулярные эпителиоидные клетки [21, 22].

Принимая во внимание тот факт, что основным патогенетическим механизмом прогрессирования ЛАМ является бесконтрольная мультифокальная узловая пролиферация ЛАМ-клеток, а так же "генетическая" общность ЛАМ с ТС — гамартимом, т. е. "опухолоподобным" заболеванием, совершенно естественно возникает мысль об определенном родстве ЛАМ с опухолевыми процессами. Классическими признаками "злокачественности" являются: 1) наличие автономно пролиферирующего бессмертного клона клеток, эволюционирующего в сторону независимости контроля от организма; 2) способность к инвазивному росту и 3) метастазирование [23].

Сопоставляя эти критерии, характеризующие злокачественные новообразования, с имеющимися на сегодняшний день данными, полученными при

наблюдении за пациентами с ЛАМ, можно выявить определенное сходство по всем 3 пунктам:

1. Морфологическим субстратом ЛАМ является опухолеподобный рост ЛАМ-клеток, до некоторой степени бесконтрольный. ЛАМ-клетки, подобно клеткам многих злокачественных опухолей, экспрессируют сосудистый эндотелиальный ростовой фактор D (*Vascular Endothelial Growth Factor-D* — VEGF-D) [24], благодаря которому поддерживается ангиогенез в узлах, образованных ЛАМ-клетками.
2. В пользу "инвазивности" роста ЛАМ-клеток свидетельствует повышенное содержание в них сывороточного ответного фактора (*Serum Response Factor* — SRF) и матричных металлопротеиназ (ММП). SRF увеличивает экспрессию ММП 2-го (коллагеназа IV) и 14-го (мембраносвязанная ММП) типов, содержание которых при ЛАМ повышается [25, 26]. Как известно, степень инвазивного роста и метастазирования опухолевых клеток определяются их способностью расщеплять компоненты экстрацеллюлярного матрикса, такие как базальные мембраны и компоненты межтканевой стромы (коллаген, эластин, ламинин и т. д.), что достигается с помощью повышенного синтеза ММП [27]. В отличие от многих протеолитических ферментов, способных расщеплять отдельные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, ММП разрушают все его структуры, что и позволяет опухолевым клеткам внедряться на территорию других тканей. Кроме того, наряду с увеличением экспрессии ММП, при ЛАМ отмечается снижение уровня тканевых ингибиторов ММП 3-го типа (TIMP-3). Однако следует отметить, что повышение уровня ММП было выявлено и при других интерстициальных заболеваниях легких, таких как идиопатический легочный фиброз и саркоидоз [28].
3. В пользу теории "доброкачественного метастазирования" ЛАМ [29] свидетельствует тот факт, что ЛАМ-клетки биоптата легких и клетки ангиомиолипомы почки у пациентки с ЛАМ имели общую мутацию, а следовательно, и общее происхождение [15]. Широко известен случай рецидива ЛАМ в донорском легком после трансплантации [30]. Кроме того, клетки с мутацией в гене TSC2 были выделены из крови и мочи [17], а так же хилезной плевральной жидкости больных [18]. Тем не менее следует отметить, что параллельно теории "доброкачественного метастазирования" все перечисленные выше факты некоторыми исследователями трактуются в рамках гипотезы о том, что предшественники ЛАМ-клеток представлены и циркулируют в кровообращении.

Наряду с вышеизложенным, в соответствии с накопленными на сегодняшний день фактами, в этиологии и прогрессировании ЛАМ определенную роль, вероятно, играют женские половые гормоны, которые регулируют транскрипцию многих генов, а так же могут играть роль стимула в пролиферации и миграции ЛАМ-клеток в другие органы и ткани.

В пользу этого предположения свидетельствуют перечисленные ниже факты:

1. Заболевание развивается почти исключительно у женщин детородного возраста и почти всегда симптоматика дебютирует до наступления менопаузы [31, 32]. Первые симптомы заболевания появляются, как правило, после 30 лет, а средний возраст на момент постановки диагноза обычно составляет 41–43 года [32, 33]. После наступления менопаузы заболевали в основном те женщины, которые находились на заместительной терапии эстрогенами [5, 12].
2. Дебют и обострения заболевания могут быть спровоцированы беременностью и лечением эстрогенами, а после наступления менопаузы или удаления яичников прогрессирование заболевания в ряде случаев замедляется [34–36]. Пневмоторакс более часто развивается во время беременности [12].
3. В дополнение ко всему вышесказанному, примерно в половине случаев при проведении иммуногистохимического исследования на ЛАМ-клетках выявлялись поверхностные PRs (прогестероновые) и ERs (эстрогеновые) рецепторы [37, 38], что так же свидетельствует в пользу гормональной зависимости заболевания. По данным отечественных авторов, экспрессия ЛАМ-клетками PRs и ERs была выявлена в 80 % случаев [39]. Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что ЛАМ поражает почти исключительно женщин. На сегодняшний день в литературе представлено описание только 5 случаев ЛАМ у мужчин, которые имели гистологическое подтверждение диагноза. В 3 из них речь шла о ЛАМ-ТС, поскольку имел место диагноз достоверного или вероятного ТС [40, 41]. В 1 случае описывался мезентериальный ЛАМ, диагностированный у мужчины с синдромом Кляйнфельтера [42], и лишь в 1 сообщении был описан случай ЛАМ у мужчины с нормальным кариотипом и без явных генетических доказательств ТС [43].

Таким образом, на основании вышеприведенных данных можно говорить о том, что в патогенезе и прогрессировании ЛАМ на сегодняшний день большое значение придается популяции ЛАМ-клеток, которые обладают фенотипом, способным к бесконтрольному росту, экспрессии гормональных рецепторов, протеаз и факторов роста, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста, и обладающие метастатическим поведением.

Пролиферация ЛАМ-клеток имеет место в основном в паренхиме легких и лимфатической системе. В легких изменения носят диффузный характер и проявляются мультифокальной узловатой пролиферацией ЛАМ-клеток, которая сочетается с кистозной перестройкой паренхимы, связана с пролиферацией лимфатических сосудов [44] и обычно располагается вокруг них, а так же подплеврально и в альвеолярных септах [2]. Кроме этого, при морфологическом исследовании ткани легких описаны расширенные лимфатические протоки, преимуще-

ственно в плевре [45], и образование лимфангиолейомиом осевых (располагающихся вдоль оси туловища) лимфатических сосудов грудной клетки [50]. Следствием таких изменений являются клинические симптомы и синдромы, составляющие легочные проявления заболевания и доминирующие в его клинической картине. Самым частым проявлением поражения легких при ЛАМ, по данным 10 наиболее крупных обзоров, является одышка, встречающаяся в 87 % случаев и иногда ассоциированная со стридорозным дыханием [2]. Вероятно, одышка является следствием нарушения диффузионной способности легких (TLCO), которая у 82 % пациентов снижается уже на начальных стадиях болезни и / или бронхообструкции, поскольку даже при нетяжелом течении ЛАМ сниженный показатель объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФV₁) имеют 58 % больных [4, 46]. У 65 % больных ЛАМ в течение болезни развивается пневмоторакс [2], причем у 4 % из них он бывает 2-сторонним [47] и достаточно часто рецидивирующим [12]. При этом обращает на себя внимание тот факт, что пневмоторакс у больных ЛАМ чаще развивается во время беременности [12]. Около 51 % больных ЛАМ предъявляют жалобы на кашель, как правило сухой, но на более поздних стадиях болезни было отмечено присоединение выделения мокроты и учащение повторных респираторных инфекций [2]. Характерной особенностью ЛАМ является частое развитие хилезного плеврального выпота, который выявляется у 28 % больных ЛАМ [2], в то время как по частоте встречаемости в общей структуре выпота в плевральную полость хилоторакс занимает одно из последних мест. Частое развитие хилоторакса в клинической картине ЛАМ при столь редком его развитии вследствие других заболеваний позволило отнести его к критериям диагностики этого заболевания [1, 2]. Он является следствием обструкции ЛАМ-клетками лимфатических сосудов грудной клетки – грудного протока, лимфатических сосудов плевры или средостения [1], поэтому после аспирации жидкости из плевральной полости хилоторакс при ЛАМ имеет тенденцию быстро рецидивировать [12, 48]. У 22 % лиц, страдающих ЛАМ, встречается гемофтиз как следствие обструкции ЛАМ-клетками легочных капилляров, а у 7 % – хилофтиз как проявление нарушения проходимости капилляров легких [32].

Внелегочные проявления ЛАМ включают в себя поражение лимфатической системы (лимфангиолейомиомы и лимфоаденопатия), ангиомиолипомы и менингиомы.

Что касается поражения внелегочной лимфатической системы, то особенно характерным для ЛАМ является поражение в основном крупных осевых лимфатических сосудов брюшной полости, таза и ретроперитонеального пространства, которые становятся утолщенными и расширенными, а в некоторых случаях могут закупориваться ЛАМ-клетками [49, 50]. Наиболее специфическим поражением лимфатической системы у больных ЛАМ служит образование лимфангиолейомиом – скопления кистозно увеличенных и расширенных лимфатических

сосудов, которое выявляется у 21 % пациентов [51, 52]. Разрыв лимфангиолейомиом в 10 % случаев приводит к образованию хилезного асцита [53]. При схожих изменениях в лимфатических сосудах мочевого пузыря появляется хилурия [54]. Также имеется описание хилоперикарда, хотя отмечается, что он редко бывает клинически значимым [1].

У 40 % пациентов с ЛАМ выявляется лимфоаденопатия с преимущественным поражением ретроперитонеальных, реже тазовых, лимфатических узлов, а также лимфатических узлов, находящихся позади места прикрепления ножек диафрагмы — ретрокруральных [52]. Как увеличенные конгломераты лимфатических узлов, так и лимфангиолейомиомы могут приводить к появлению малоспецифичной симптоматики со стороны брюшной полости. Клиническими проявлениями лимфоаденопатии брюшной полости и таза обычно являются наличие пальпируемых образований, ощущение дискомфорта в брюшной полости, метеоризм, парестезии и отеки ног. К несколько более специфичным проявлениям относятся синдромы сдавливания внутренних органов, особенно когда тазовые конгломераты сдавливают мочевой пузырь. Однако следует отметить, что эти симптомы не только малоспецифичны, но встречаются у небольшого количества пациентов. Так, из 21 % больных, имевших ангиомиолипому, симптоматика со стороны брюшной полости наблюдалась в 45 % случаев, т. е. менее чем у половины [50, 51].

Достаточно часто у больных ЛАМ выявляются ангиомиолипомы — доброкачественные опухоли, состоящие из гладкомышечных ЛАМ-клеток, кровеносных сосудов и жира [52, 55, 56]. Ангиомиолипомы имеют место более чем у 50 % пациентов со спорадическим ЛАМ, и выявляются в 69–80 % случаев у больных ТС [57–60], а среди лиц, страдающих ЛАМ, ассоциированным с ТС, ангиомиолипомы имеют место почти у всех пациентов [61]. Учитывая столь частое распространение ангиомиолипом почек при ЛАМ и генетическое единство ЛАМ-клеток легких и почек, их выявление у пациентов с характерной для ЛАМ КТ-картиной легких является одним из возможных вариантов достоверной диагностики ЛАМ [2]. При спорадическом ЛАМ ангиомиолипомы обычно выявляются в почках, единичные, < 1,5 см в диаметре, как правило, асимптомны [52], тогда как при ЛАМ-ТС ангиомиолипомы часто большие, множественные, 2-сторонние и кроме почек, могут поражать другие органы (печень, селезенка, средостенье) [62–64]. Опухоли > 4 см, особенно имеющие аневризматические сосуды, склонны к кровоточивости, проявляются как гематурия и гемоперитонеум [62, 65, 66]. Одновременно с этим как при спорадическом, так и при ЛАМ-ТС, кроме ангиомиолипом в почках могут быть выявлены и злокачественные новообразования — почечноклеточная карцинома и недавно описанный у этих больных карциномоподобный вариант ангиомиолипомы [1, 2].

Последним внелегочным проявлением ЛАМ можно считать менингиому, однако, принимая во внимание значительно меньшую частоту ее возник-

новения, по сравнению с другими указанными выше проявлениями болезни, возможно, более правильно говорить об ассоциации менингиомы с ЛАМ. У больных ЛАМ как при спорадическом, так и ассоциированном с ТС, имеется повышенный риск развития менингиомы [67]. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга 250 пациентам с ЛАМ у 3,6 % (9 человек) была выявлена менингиома, причем у 3 пациентов менингиома сопровождалась соответствующими симптомами [67]. Поскольку в популяции в целом риск развития менингиомы составляет 0,005 %, очевидно, что у больных ЛАМ эта опухоль встречается гораздо чаще (3,6 % vs 0,005 %) [67].

Несмотря на наличие в клинической картине лимфангиолейомиоматоза столь демонстративных, необычных и редко встречающихся в рутинной врачебной практике особенных симптомов, как хилезный выпот, рецидивирующий пневмоторакс, наличие лимфангиолейомиом, ангиомиолипом почек и менингиом, возникающих почти исключительно у молодых женщин, диагностика этого заболевания представляет большие трудности, связанные не только с невысокой распространенностью заболевания и малой осведомленностью врачей общей практики, но и с отсутствием до недавнего времени четко сформулированных диагностических критериев ЛАМ. В декабре 2009 г. рабочей группой Европейского респираторного общества впервые были опубликованы Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфангиолейомиоматоза, которые были созданы на основании анализа всех описанных на сегодняшний день наблюдений ЛАМ. В соответствии с разработанными диагностическими критериями, диагноз ЛАМ может быть оценен как достоверный, вероятный или сомнительный [2].

Диагностические критерии лимфангиолейомиоматоза

Достоверный ЛАМ

1. "Характерные для ЛАМ легких" или "совместимые с ЛАМ легких" КТ-признаки и биопсия легких, соответствующая морфологическим критериям ЛАМ, или
2. "Характерные для ЛАМ легких" КТ-признаки и любой из нижеследующих:
 - а) ангиомиолипома (почки);
 - б) хилезный выпот в грудной или брюшной полости;
 - в) лимфангиолейомиома или поражение лимфоузлов, характерное для ЛАМ;
 - г) определенный или возможный ТС.

Вероятный ЛАМ

1. "Характерные для ЛАМ легких" КТ-признаки и клиническая картина или
2. "Совместимые с ЛАМ легких" КТ-признаки и любой из следующих: ангиомиолипома почки, хилезный выпот в грудной или брюшной полости.

Сомнительный ЛАМ

"Характерные для ЛАМ легких" или "совместимые с ЛАМ легких" КТ-признаки

По степени специфичности для ЛАМ рентгенологические критерии подразделены на "характерные для ЛАМ легких" и "совместимые с ЛАМ легких" легких [2].

Характерные для ЛАМ легких КТ-признаки являются более специфичными для ЛАМ и включают множественные тонкостенные круглые хорошо дифференцируемые воздушные кисты при сохранном или увеличенном объеме легких без других значимых поражений, отсутствие признаков других интерстициальных заболеваний легких, за исключением маленьких узелков, которые наиболее часто являются КТ-проявлением мультифокальной микроузловой гиперплазии пневмоцитов у пациентов с ТС (как без, так и в сочетании с ЛАМ) [73].

К совместимым с ЛАМ легких изменениям, выявляемым при КТВР, относят наличие только небольшого количества (от 2 до 10) таких кист (до 30 мм в диаметре), при соблюдении прочих вышеперечисленных условий.

Из оценки диагностической значимости существующих критериев следует, что самыми информативными исследованиями в диагностике ЛАМ являются КТВР и морфологическое исследование ткани легкого, поскольку для этих методов разработаны наиболее достоверные критерии. Сочетание положительных результатов обоих этих исследований позволяют убедительно диагностировать ЛАМ [2].

По данным большинства имеющихся на сегодняшний день исследований, к "золотому стандарту" диагностики относят морфологическое исследование биоптата ткани легкого. Критериями диагноза, на основании наличия которых опытный патологоанатом может диагностировать ЛАМ, служат одновременное присутствие множественных мелких воздушных кист и наличие мультифокальной узловой пролиферации 2 основных видов ЛАМ-клеток — незрелых гладкомышечных и периваскулярных эпителиоидных клеток [49, 69, 70]. Поскольку опыт морфолога в диагностике столь редкого заболевания не всегда позволяет сделать однозначные выводы, а так же в случаях, когда морфологическая картина, особенно на ранних стадиях заболевания, не вполне специфична, целесообразно проведение дополнительного иммуногистохимического исследования для выявления экспрессии α -гладкомышечного актина и НМВ-45 [46, 68, 71, 72]. Подобное расширение морфологического обследования так же показано в случаях трансбронхиального метода получения образца ткани легкого [68]. Кроме этого, полезным дополнением при постановке морфологического диагноза может быть определение рецепторов к эстрогену и прогестерону [2, 37–39].

Тем не менее, в соответствии с разработанными на сегодняшний день критериями диагностики ЛАМ, достоверный диагноз может быть верифицирован и без проведения исследования биоптата [2].

Распространение в последние годы в клинической практике КТВР позволило выявить рентгенологические маркеры поражения легких при ЛАМ, что сделало этот метод исследования обязательным в диагностике данного заболевания, поскольку на основании убедительных КТ-признаков, в сочетании с соответствующей клинической картиной, ЛАМ можно диагностировать с высокой достоверностью и без проведения биопсии легкого [2]. В тех случаях, когда достоверный диагноз ЛАМ ставится без биопсии легких, помимо результатов КТВР большое значение придается как легочным, так и внелегочным клиническим проявлениям заболевания.

Как указывалось выше, внелегочными критериями диагностики ЛАМ являются наличие ангиомиолипомы почки (подтверждается при наличии КТ- и / или морфологических критериев опухоли), хилезного выпота в плевральной или брюшной полости (характер выпота устанавливается либо визуально, либо по биохимическим маркерам), лимфангиолейомиомы или лимфоаденопатии, характерной для ЛАМ (с обязательной морфологической верификацией) или достоверного или вероятного диагноза ТС, который устанавливается в соответствии с критериями диагноза болезни Бурневилля—Прингля [2]. В соответствии с разработанными критериями диагностики, вероятный диагноз ЛАМ может быть поставлен при сочетании характерных КТ-признаков с соответствующей клинической картиной, включающей (множественный и / или билатеральный пневмоторакс) и / или соответствующие ЛАМ изменения функции легких [2], которые состоят в преимущественном снижении ТЛСО и в меньшей степени — ОФВ₁, при сохраненных легочных объемах [2, 12, 32, 74, 75].

После верификации диагноза ЛАМ для выбора дальнейшей тактики ведения пациента требуется оценка риска возникновения потенциально возможных клинически значимых осложнений заболевания, к которым относятся пневмоторакс, накопление хилезного выпота и развитие кровотечения из имеющихся ангиомиолипом почек. Их появление является закономерным проявлением эволюции и прогрессирования ЛАМ, поэтому пациенты должны быть хорошо осведомлены о возможных симптомах появления этих опасных для жизни осложнений и информированы о необходимости экстренного поиска медицинской помощи в случаях их появления [2]. Дебют пневмоторакса, кровотечения и хилезного выпота может быть связан / спровоцирован 2 основными факторами, к которым относятся беременность и терапия экзогенными эстрогенами [12, 76–84]. Таким образом, учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные, пациентам, страдающим ЛАМ, целесообразно разъяснять возможные последствия беременности, рекомендовать воздерживаться от нее, а так же избегать терапии эстроген-содержащими препаратами, включая комбинированные контрацептивные препараты и заместительную гормональную терапию [2].

Кроме этого, некоторую предусмотрительность пациентам с ЛАМ и перенесенным пневмотораксом

следует соблюдать в отношении совершения авиаперелетов. Принимая во внимание тот факт, что во время полета, при снижении атмосферного давления в кабине самолета, воздух в плевральной полости, при наличии пневмоторакса, расширяется и может привести к переходу обычного пневмоторакса в угрожающий жизни напряженный. Полеты самолетом запрещены пациентам с ЛАМ, имеющим нелеченный пневмоторакс или пневмоторакс прорезанный в течение месяца [2]. Таким образом, пациенты должны быть предупреждены, что при появлении новой респираторной симптоматики, не оцененной врачом, от полета следует воздержаться, поскольку она может быть проявлением пневмоторакса. Данных о повышенном риске развития пневмоторакса у больных ЛАМ при авиаперелетах нет, но имеются сведения о развитии головокружения и гипоксемии, особенно у лиц с нарушениями функции дыхания [85]. В связи с этим пациентам с ЛАМ не следует запрещать путешествовать по воздуху, но лиц с развернутыми стадиями болезни следует оценить на предмет необходимости кислородной поддержки в течение полета [2].

В случаях развития пневмоторакса при ЛАМ, как и при пневмотораксе другого генеза, используются консервативные и хирургические методы лечения. К консервативным относят наблюдение, предполагающее возможность самостоятельной резорбции воздуха из полости плевры; аспирацию посредством плевральной пункции или установки плевральной дренажной трубки с последующим проведением плевродеза. Однако следует отметить, что эти методы у больных ЛАМ ассоциируются с рецидивом пневмоторакса в $\frac{2}{3}$ всех случаев [12]. Радикальные хирургические методы лечения, направленные на устранение причин, предотвращение рецидивов и плевропульмональных осложнений пневмоторакса, включают в себя плевродез с видеоторакоскопическим пособием, плевральную абразию, плеврэктомию и буллэктомию.

При развитии хилоторакса рекомендуется назначение безжировой диеты, а при значительном объеме плеврального выпота используются различные процедуры, выбор которых определяется хирургом индивидуально в каждой ситуации [2]. В литературе представлены сведения об использовании торакоцентеза, плевродеза посредством инстиляции склерозирующих веществ или париецальной плеврэктомии, торакотомии с перевязкой грудного протока и плевроперитонеального шунтирования [48, 86–93].

Еще одним частым осложнением ЛАМ является кровотечение из ангиомиолипом. В связи с этим пациенты, имеющие ангиомиолипому, должны быть осведомлены о возможных симптомах кровотечения и в случае их возникновения — о необходимости экстренного обращения за медицинской помощью [2]. Индикаторами риска кровотечений считаются размер опухоли > 4 см и наличие в ангиомиолипоме аневризматически расширенных сосудов с аневризмами ≥ 5 мм, т. к. эти критерии имели место при всех подобных геморрагических поражениях [2, 94].

Поскольку аневризматически измененные сосуды ангиомиолипом хорошо выявляются только при ангиографии почек, больные, имеющие ангиомиолипому > 4 см в диаметре, требуют более пристального наблюдения с выполнением дважды в год ультразвукового исследования почек для оценки динамики роста ангиомиолипом [2], с тем, чтобы иметь возможность своевременного проведения ангиографии с последующим обсуждением радикального лечения (резекция или эмболизация) ангиомиолипомы не только при остром кровотечении, но и профилактически.

Кроме наблюдения за пациентами, в настоящее время ведутся активные поиски методов лечения, направленных на улучшение качества жизни, стабилизацию заболевания и предотвращение прогрессирования необратимых изменений, приводящих к инвалидизации и необходимости трансплантации легких. Наиболее исследованными являются патогенетические медикаментозные методы, включающие в себя применение бронходилататоров, ингаляционных глюкокортикостероидов, прогестерона, антиэстрогенных препаратов и ингибиторов m-TOR.

В связи с тем, что у 20–24 % пациентов с ЛАМ выявлен положительный ответ при проведении бронходилатационного теста [46, 95], ингаляционные бронходилататоры следует назначать пациентам с ЛАМ и обструкцией воздушного потока, отвечающим на применение ингаляционных бронходилататоров [2].

Принимая во внимание отсутствие данных, подтверждающих эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов при ЛАМ, несмотря на теоретически обоснованное и допустимое воздействие этой лекарственной группы на воспаление воздушных путей в виде бронхоолита, имеющегося при ЛАМ, назначение кортикостероидов не вошло в клинические рекомендации.

Патогенетически обоснованное применение прогестерона при терапии ЛАМ в исследованиях не продемонстрировало достоверного клинического эффекта, в связи с этим прогестерон не должен рутинно назначаться таким больным [2]. Только в случае быстрого прогрессирования падения показателей функции легких лечение прогестероном допустимо при динамическом контроле ОФВ₁ и TLCO каждые 3 мес. в течение 1 года с отменой препарата при отсутствии положительной динамики по истечении этого срока [2].

Среди других антиэстрогенных методов лечения исследовались оофорэктомия, тамоксифен и трипторелин — агонист гонадопипин-релизинг-фактора [5, 35, 36, 74, 89, 92, 93]. По имеющимся в настоящее время данным, доказательства эффективности этих методов лечения отсутствуют, хотя для терапии трипторелином была выявлена ассоциация с редукцией минеральной костной плотности [96]. В связи с этим гормональные методы лечения, кроме прогестерона, не следует использовать пациентам с ЛАМ [2].

Поскольку мутации в генах TSC1 и TSC2 ассоциированы с активацией m-TOR-пути, вполне обосно-

ванным представляется назначение ингибиторов m-TOR – сиролимуса и эверолимуса. Результаты 2 исследований по оценке эффективности сиролимуса у пациентов с ЛАМ не однозначны и требуют дальнейшего изучения эффективности этой лекарственной группы [97, 98]. В связи с этим, терапия сиролимусом пока должна проводиться в рамках будущих клинических исследований или в случаях быстро прогрессирующего течения заболевания, при взвешенной оценке отношения польза–риск и под присильным динамическим наблюдением [2].

Учитывая отсутствие эффективных методов лечения ЛАМ, при прогрессирующем течении заболевания в финале встает вопрос о трансплантации легких. Показаниями для этого являются III–IV функциональный класс по NYHA с гипоксемией в покое, тяжелые нарушения легочной функции и дееспособность [2].

Кроме того, несмотря на отсутствие данных соответствующих клинических исследований, по аналогии с ХОБЛ, эксперты рекомендуют своевременно включать пациентов с ЛАМ в программы по легочной реабилитации и проводить противогриппозную и пневмококковую вакцинацию [2].

Литература

- Clements D., Chang W.Y.C., Johnson S.R. Lymphangioliomyomatosis. Eur Respir. Mon. 2009; 46: 176–207.
- European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. Eur. Respir. J. 2010; 35: 14–26.
- von Stossel E. Uber muskulare Cirrhose der Lunge [Muscular cirrhosis of the lungs]. Beitr. Klin. Tuberk. 1937; 90: 432–442.
- Urbun T., Lozor R., Lacronique J. et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patients. Group d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM "O" P) [Study and research group on orphan lung disease]. Medicine (Baltimore) 1999; 78 (5): 321–337.
- Johnson S.R., Taffersfield A.E. Decline in lung function in lymphangioliomyomatosis: relation to menopause and progesterone treatment. Am. J. Resir. Crit. Care Med. 1999; 160 (2): 628–633.
- Moss J., Avili N.A., Barnes P.M. et al. Prevalence and clinical characteristics of lymphangioliomyomatosis (LAM) in patients with tuberous sclerosis complex. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164 (4): 669–671.
- Yates J.R.W. Tuberous sclerosis. Eur. J. Hum. Genet. 2006; 14 (10): 1065–1073.
- Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1991; 615: 125–128.
- Lutembacher R. Dyesmbryomes metatypiques des reinds; carcinose submallaire aigue du puomon avec emphseme generalise et double pneumothorax [Atypical kidney dysembryomas: acute submiliary carcinomatosis of the lung with emphysema and double pneumothorax]. Ann. Med. 1918; 5: 435–450.
- Hancock E., Tomkins S., Sampson J. et al. Lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis. Respir. Med. 2002; 96: 7–13.
- Castro M., Shepherd C.W., Gomez M.R. et al. Pulmonary tuberous sclerosis. Chest 1995; 107: 189–195.
- Johnson S.R., Taffersfield A.E. Clinical experience of lymphangioliomyomatosis in the UK. Thorax 2000; 55 (12): 1052–1057.
- Oh Y.M., Mo E.K., Jang S.H. et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis in Korea. Thorax 1999; 54: 618–621.
- Hayashida M., Seyama K., Inoue Y. et al. The epidemiology of lymphangioliomyomatosis in Japan: a nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. Respirology 2007; 12: 523–530.
- Carsillo T., Astrinidis A., Henske E.P. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioliomyomatosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000; 97 (11): 6085–6090.
- Чучалин А.Г. (ред.) Респираторная медицина. Руководство. М.; 2007; т. 2: 303–311.
- Crooks D., Pacheco-Rodriguez G., DeCastro R. et al. Molecular and genetic analysis of disseminated neoplastic cells in lymphangioliomyomatosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004; 101: 17462–17467.
- Hirama M., Atsura R., Mitani K. et al. Lymphangioliomyomatosis diagnosed by immunocytochemical and genetic analysis of lymphangioliomyomatosis cell clusters found in chylothous pleural effusion. Intern. Med. 2007; 46: 1593–1596.
- Sato T., Seyama K., Fujii H. et al. Mutation analysis of TSC1 and TSC2 genes in Japanese patients with pulmonary lymphangioliomyomatosis. J. Hum. Genet. 2002; 47 (1): 20–28.
- Goncharova E.A., Goncharov D.A., Eszterhas A. et al. Tuberin regulates p70S6 kinase activation and ribosomal protein S6 phosphorylation. A role for the TSC2 tumor suppressor gene in pulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM). J. Biol. Chem. 2002; 277 (34): 30958–30967.
- Pan C., Chung M., Ng K. et al. Constant allelic alteration on chromosome 16p (TSC2 gene) in perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): genetic evidence for the relationship of PEComa with angiomyolipoma. J. Pathol. 2008; 214: 387–393.
- Pea M., Bonetti F., Zamboni G. et al. Clear cell tumor and angiomyolipoma. Am. J. Surg. Pathol. 1991; 15: 199–202.
- Абелев Г.И., Эрайзер Т.П. На пути к пониманию природы рака. Биохимия 2008; 73 (5): 605–618.
- Seyama K., Kumasaka T., Souma S. et al. Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangioliomyomatosis. Lymphat. Res. Biol. 2006; 4: 143–152.
- Matsui K., Takeda K., Yu Z.X. et al. Role for activation of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of pulmonary lymphangioliomyomatosis. Arch. Pathol. Lab. Med. 2000; 124: 267–275.
- Zhe X., Yang Y., Jakkaraju S. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 downregulation in lymphangioliomyomatosis: potential consequence of abnormal serum response factor expression. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2003; 28: 504–511.
- Клишко Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. Сиб. онкол. журн. 2003; 2: 63–70.
- Henry M.T., McMahol K., Mackarel A.J. et al. Matrix metalloproteinases and inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF. Eur. Respir. J. 2002; 20: 1220–1227.
- Henske E.P. Metastasis of benign tumor cells in tuberous sclerosis complex. Genes Chromosom. Cancer 2003; 38: 376–381.
- Karbowniczek M., Astrinidis A., Balsara B.R. et al. Recurrent lymphangioliomyomatosis after transplantation: genetic analyses reveal a metastatic mechanism. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167: 976–982.

31. Johnson S. Rare diseases. 1. Lymphangioliomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 1999; 54 (3): 254–264.
32. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. The NHLBI lymphangioliomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (1): 105–111.
33. Cohen M.M., Pollock-BarZiv S., Johnson S.R. Emerging clinical picture of lymphangioliomyomatosis. *Thorax* 2005; 60: 875–879.
34. Sinclair W., Wright J.L., Churg A. Lymphangioliomyomatosis presenting in postmenopausal women. *Thorax* 1985; 40: 75–76.
35. Logan R.F., Fawcett I.W. Oophorectomy for pulmonary lymphangioliomyomatosis: a case report. *Br. J. Dis. Chest* 1985; 79: 98–100.
36. Tomasien A., Greenberg M.S., Rumerman H. Tamoxifen for lymphangioliomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 1982; 306: 745–746.
37. Glassberg M.K., Elliot S.J., Fritz J. et al. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangioliomyomatosis via MMP-induced cell invasiveness. *J. Clin. Endocrinol.* 2008; 93 (5): 1625–1633.
38. Matsui K., Takeda K., Yu Z.X. et al. Downregulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangioliomyomatosis following therapy. An immunohistochemical study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (3, Pt 1): 1002–1009.
39. Каменева М.Ю., Двораковская И.В., Новикова Л.Н. и др. Лейомиоматоз легких (Морфофункциональное исследование). *Болезни органов дыхания* 2007; 1: 86–95.
40. Miyake M., Tateishi U., Maeda T. et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a male patient with tuberous sclerosis complex. *Radiat. Med.* 2005; 23: 525–527.
41. Aubry M.-C., Myers J.L., Ryu J.H. et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a man. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 749–752.
42. Fiore M.G., Sanguedolce F., Lolli I. et al. Abdominal lymphangioliomyomatosis in a man with Klinefelter syndrome: the first reported case. *Ann. Diagn. Pathol.* 2005; 9: 96–100.
43. Schiavina M., Di Scioscio V., Contini P. et al. Pulmonary lymphangioliomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 96–98.
44. Sullivan E.J. Lymphangioliomyomatosis: a review. *Chest* 1998; 114 (6): 1689–1703.
45. Перепечин В., Стеблянская О., Черняев А. и др. Диффузный лимфангиолейомиоматоз легких. *Врач* 2008; 2: 6–11.
46. Chu S.C., Horiba K., Usuki J. et al. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioliomyomatosis. *Chest* 1999; 115: 1041–1052.
47. Almoosa K.F., Ryu J.H., Mendez J. et al. Management of pneumothorax in lymphangioliomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. *Chest* 2006; 129 (5): 1274–1281.
48. Ryu J.H., Doerr C.H., Fisher S.D. et al. Chylothorax in lymphangioliomyomatosis. *Chest* 2003; 123: 623–627.
49. Corrin B., Liebow A.A., Friedman P.J. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Am. J. Pathol.* 1975; 79: 348–382.
50. Matsui K., Tatsuguchi A., Valencia J. et al. Extrapulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum. Pathol.* 2000; 31 (10): 1242–1248.
51. Avila N.A., Bechtle J., Dwyer A.J. et al. Lymphangioliomyomatosis: CT of diurnal variation of lymphangioliomyomas. *Radiology* 2001; 221 (2): 415–421.
52. Avila N.A., Kelly J.A., Chu S.C. et al. Lymphangioliomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* 2000; 216 (1): 147–153.
53. Peh W.C., Law S., Fok M. et al. Case report: lymphangioliomyomatosis with spontaneous peritoneal rupture. *Br. J. Radiol.* 1994; 67 (798): 605–608.
54. Gray S., Carrington C., Cornog J. Lymphangioliomyomatosis: report of case with ureteral involvement and chylothuria. *Cancer (Phlaid.)* 1975; 35: 490–498.
55. Mazjak D.E., Kesten S., Rappaport D.S. et al. Extrathoracic angiomyolipomas in lymphangioliomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 402–405.
56. Bernstein S.M., Newell J.D., Adamczyk D. et al. How common are renal angiomyolipomas in patients with pulmonary lymphangioliomyomatosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 2138–2143.
57. O'Callaghan F.J., Noakes M.J., Martyn C.N. et al. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *Br. J. Urol. International* 2004; 94 (6): 853–857.
58. van Baal J.G., Smits N.J., Keeman J.N. et al. The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis complex [comment]. *J. Urol. (Baltimore)* 1994; 152 (1): 35–38.
59. Ewalt D.H., Sheffield E., Sparagana S.P. et al. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J. Urol. (Baltimore)* 1998; 160 (1): 141–145.
60. Roach E.S., DiMario F.J., Kandt R.S. et al. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J. Child Neurol.* 1999; 14 (6): 401–407.
61. Rakowski S.K., Winterkorn E.B., Paul E. et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 2006; 70 (10): 1777–1782.
62. Lemaitre L., Robert Y., Dubrulle F. et al. Renal angiomyolipoma: growth followed up with CT and / or US. *Radiology* 1995; 197 (3): 598–602.
63. Avila N.A., Dwyer A.J., Rabel A. et al. Sporadic lymphangioliomyomatosis and tuberous sclerosis complex with lymphangioliomyomatosis: comparison of CT features. *Radiology* 2007; 242: 277–285.
64. Warth A., Herpel E., Schmahl A. et al. Mediastinal angiomyolipomas in a male patient affected by tuberous sclerosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 678–680.
65. L'Hostis H., Deminiere C., Ferriere J.M. et al. Renal angiomyolipoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up study of 46 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23: 1011–1020.
66. Steiner M.S., Goldman S.M., Fishman E.K. et al. The natural history of renal angiomyolipoma. *J. Urol. (Baltimore)* 1993; 150: 1782–1786.
67. Moss J., DeCastro R., Patronas N.J. et al. Meningiomas in lymphangioliomyomatosis. *J.A.M.A.* 2001; 286 (15): 1879–1881.
68. Bonetti F., Chiodera P.L., Pea M. et al. Transbronchial biopsy in lymphangioliomyomatosis of the lung. HMB-45 for diagnosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993; 17 (11): 1092–1102.
69. Matsui K., Beasley M.B., Nelson W.K. et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioliomyomatosis histologic score. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25 (4): 479–484.
70. Carrington C.B., Cugell D.W., Gaensler E.A. et al. Lymphangioliomyomatosis. Physiologic-pathologic-radiologic correlations. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 116 (6): 977–995.

71. *Matsumoto Y., Horiba K., Usuki J. et al.* Markers of cell proliferation and expression of melanosomal antigen in lymphangioliomyomatosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 21 (3): 327–336.
72. *Zhe X., Schuger L.* Combined smooth muscle and melanocytic differentiation in lymphangioliomyomatosis. *J. Histochem Cytochem* 2004; 52 (12): 1537–1542.
73. *Franz D.N., Brody A., Meyer C. et al.* Mutational and radiographic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioliomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (4): 661–668.
74. *Taveira-DaSilva A.M., Stylianou M.P., Hedin C.J. et al.* Decline in lung function in patients with lymphangioliomyomatosis treated with or without progesterone. *Chest* 2004; 126 (6): 1867–1874.
75. *Lazor R., Valeyre D., Lacroinque J. et al.* Low initial KCO predicts rapid FEV1 decline in pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Respir. Med.* 2004; 98 (6): 536–541.
76. *Fujimoto M., Ohara N., Sasaki H. et al.* Pregnancy complicated with pulmonary lymphangioliomyomatosis: case report. *Clin. Exp. Obstetr. Gynecol.* 2005; 32 (3): 199–200.
77. *Brunelli A., Catalini G., Fianchini A.* Pregnancy exacerbating unsuspected mediastinal lymphangioliomyomatosis and chylothorax. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1996; 52 (3): 289–290.
78. *McLoughlin L., Thomas G., Hasan K.* Pregnancy and lymphangioliomyomatosis: anaesthetic management. *Int. J. Obstetr. Anest.* 2003; 12 (1): 40–44.
79. *Yockey C.C., Riepe R.E., Ryan K.* Pulmonary lymphangioliomyomatosis complicated by pregnancy. *Kans. Med.* 1986; 87 (10): 277–278, 293.
80. *Warren S.E., Lee D., Martin V., Messink W.* Pulmonary lymphangioliomyomatosis causing bilateral pneumothorax during pregnancy. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 55 (4): 998–1000.
81. *Raft J., Lalot J.M., Meistelman C., Longrois D.* Renal angiomyolipoma rupture during pregnancy. *Gynecol. Obstetr. Fertil.* 2006; 34 (10): 917–919.
82. *Storm D.W., Mowad J.J.* Conservative management of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy. *Obstet. & Gynecol.* 2006; 107 (2, Pt 2): 490–492.
83. *Morales J.P., Georganas M., Khan M.S. et al.* Embolization of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy: case report and review. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2005; 28 (2): 265–268.
84. *Mascarenhas R., McLaughlin P.* Haemorrhage from angiomyolipoma of kidney during pregnancy – a diagnostic dilemma. *Irish Med. J.* 2001; 94 (3): 83–84.
85. *Pollock-BarZiv S., Cohen M.M., Downey G.P. et al.* Air travel in women with lymphangioliomyomatosis. *Thorax* 2007; 62 (2): 176–180.
86. *Avila N.A., Dwyer A.J., Rabel A. et al.* CT of pleural abnormalities in lymphangioliomyomatosis and comparison of pleural findings after different types of pleurodesis. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 186 (4): 1007–1012.
87. *Wójcik P., Otto T., Jagiello R. et al.* Use of pleuro-peritoneal shunt in the treatment of chronic chylothorax. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1998; 66: 473–479.
88. *Taylor J.R., Ryu J., Colby T.V., Raffin T.A.* Lymphangioliomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (18): 1254–1260.
89. *Svendsen T.L., Viskum K., Hansborg N. et al.* Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a case of progesterone receptor positive lymphangioliomyomatosis treated with medroxyprogesterone, oophorectomy and tamoxifen. *Br. J. Dis. Chest* 1984; 78 (3): 264–271.
90. *Morimoto N., Hirasaki S., Kamei T. et al.* Pulmonary lymphangioliomyomatosis (LAM) developing chylothorax. *Intern Med* 2000; 39(9): 738–741.
91. *Christodoulou M., Ris H.-B., Pezzetta E.* Video-assisted right supradiaphragmatic thoracic duct ligation for non-traumatic recurrent chylothorax. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2006; 29 (5): 810–814.
92. *Druelle S., Aubry P., Levi-Valensi P.* Pulmonary lymphangiomyomatosis: a 3-year followup of medroxyprogesterone acetate therapy. Apropos of a case. *Rev. Pneumol. Clin.* 1995; 51 (5): 284–287.
93. *Zanella A., Toppan P., Nitti D., Lise M.* Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a case report in postmenopausal woman treated with pleurodesis and progesterone (medroxyprogesterone acetate). *Tumori* 1996; 82 (1): 96–98.
94. *Yamakado K., Tanaka N., Nakagawa T. et al.* Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002; 225 (1): 78–82.
95. *Taveira-DaSilva A.M., Hedin C., Stylianou M.P. et al.* Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioliomyomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (6): 1072–1076.
96. *Harari S., Cassandro R., Chiodini J. et al.* Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioliomyomatosis. *Chest* 2008; 133 (2): 448–454.
97. *Bissler J.J., McCormack F.X., Young L.R. et al.* Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioliomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (2): 140–151.
98. *Davies D.M., Johnson S.R., Tattersfield A.E. et al.* Sirolimus therapy in tuberous sclerosis or sporadic lymphangioliomyomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (2): 200–203.

Информация об авторах

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова; тел. / факс: (499) 248–56-67; e-mail: svetfck@mail.ru
 Сон Елена Алексеевна – к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова; тел. / факс: (499) 248-45-23; e-mail: sonalex1110@mail.ru

Поступила 22.06.10
 © Овчаренко С.И., Сон Е.А., 2010
 УДК 616.423-006.36

Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции

НИИ антимикробной химиотерапии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 214019, Смоленск, ул. Кирова, 46А

R.S.Kozlov, I.V.Andreeva, A.A.Martinovich

Modern approaches to prevention of pneumococcal diseases

Key words: pneumococcal infection, pneumococcal vaccine, prevention, cost-effectiveness analysis, adverse events, resistant strains, unencapsulated antigens.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция, пневмококковая вакцина, профилактика, анализ "стоимость—эффективность", нежелательные реакции, резистентные штаммы, некапсульные антигены.

В 1911 г. группа *A. Райта* разработала неочищенную цельноклеточную пневмококковую вакцину, которая была использована для иммунизации золотоискателей в Южной Африке [1]. Результаты показали некоторое снижение частоты пневмонии и летальных исходов от нее у вакцинированных лиц. После описания в 1923 г. *М. Хейдельбергом* и *О. Эвери* полисахаридного строения капсулы [2], уже в 1927 г. *О. Шиманном* и *В. Каспером* было установлено на животной модели, что введение пневмококковых полисахаридов стимулирует иммунитет [3]. Позднее к 1945 г. стало возможным проведение *Ц. МакЛеодом* 1-го успешного клинического исследования 4-валентной пневмококковой вакцины в военном лагере [4]. Через несколько месяцев началось исследование 6-валентной вакцины, которое, однако, вскоре было прекращено. Примерно в это же время в клиническую практику были внедрены антимикробные препараты, активные в отношении пневмококков, что привело к значительному улучшению исходов терапии. Высокая эффективность пенициллина в эти годы способствовала распространению мнения о том, что пневмококковые инфекции более не представляют клинической проблемы, вследствие чего имевшиеся 2 коммерческие 6-валентные вакцины к началу 1950-х гг. были сняты с производства.

Работы в области создания пневмококковых вакцин были приостановлены до клинического описания *Р. Аустрианом* и *Дж. Голдом* в 1964 г. 2 000 случаев пневмококковой пневмонии в госпитале *Kings County* в Бруклине за период с 1952 по 1962 гг. [5]. Несмотря на повышение выживаемости пациентов с пневмококковыми пневмониями на фоне терапии пенициллином, летальность оставалась на уровне 25 % при наличии бактериемии и была самой высокой у пожилых и лиц с хроническими заболеваниями. Непосредственным результатом этих исследований стало возобновление работ по разработке пневмококковых вакцин, которые были оценены в двойных слепых рандомизированных исследованиях среди золотоискателей в Южной Африке [6, 7]. Их резуль-

таты подтвердили эффективность вакцинации для профилактики пневмонии, что привело к лицензированию в 1977 г. 14-валентной вакцины, содержащей 50 мкг капсулярного полисахарида каждого серотипа, в нее входящего. В 1981 г. она была заменена на 23-валентную, содержащую по 25 мкг очищенных капсулярных полисахаридных антигенов серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F, которая используется и в настоящее время. Пневмококки этих серотипов, по данным эпидемиологических исследований в различных странах мира, вызывают до 90 % инвазивных форм инфекции у взрослых [8].

Пострегистрационные эпидемиологические исследования подтвердили эффективность пневмококковых полисахаридных вакцин для профилактики инвазивных форм инфекции (бактериемии и менингита) у пожилых людей и пациентов ≤ 2 лет с определенными хроническими заболеваниями [9–12]. В крупном ретроспективном когортном исследовании, включавшем в себя данные 47 365 пациентов в возрасте ≥ 65 лет за 3-летний период, было показано, что иммунизация пневмококковой полисахаридной вакциной значительно снижает риск возникновения пневмококковой бактериемии, но, в то же время, не влияет на частоту развития пневмонии как требующей, так и не требующей госпитализации, и на частоту госпитализации по поводу пневмонии у данной категории пациентов [13]. Только 1 исследование типа "случай—контроль" не показало эффективности вакцинации для профилактики бактериемии [14], возможно, вследствие ограничений исследования (малый размер выборки, неполная оценка иммунизационного анамнеза). В целом общая эффективность вакцинации для профилактики инвазивных форм пневмококковой инфекции у лиц ≥ 65 лет составляет 75 % [9], однако может снижаться с возрастом [12]. Полисахаридная вакцина обладает эффективностью от 65 до 84 % в профилактике бактериемии и менингита у пациентов из групп высокого риска развития тяжелых форм пневмококко-

вой инфекции с наличием определенной сопутствующей патологии (сахарный диабет, хронические заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, органическая аспления) [9].

Хотя применение полисахаридной пневмококковой вакцины и не предотвращает возникновения внебольничной пневмонии (ВП), данная тактика может облегчить течение заболевания и улучшить исход. Так, по данным популяционного когортного исследования, у пациентов с ВП ($n = 3\,415$, средний возраст – 75 лет), предварительно вакцинированных пневмококковой вакциной, отмечалось снижение летальности или вероятности перевода в ОРИТ из-за тяжести течения пневмонии на 40 % по сравнению с невакцинированными [15].

Еще в 1980–1990 гг. в США был проведен анализ показателя "стоимость–эффективность" вакцинации с использованием пневмококковой полисахаридной вакцины для профилактики бактериемии и менингита среди лиц в возрасте ≥ 65 лет, который показал экономию в 8,27 долл. США на каждого иммунизированного [16]. В 2009 г. был опубликован метаанализ 11 исследований, в которых проводилась оценка показателя "стоимость–эффективность" вакцинации против пневмококковой инфекции у взрослых, который продемонстрировал, что данная тактика является экономически целесообразной [17]. На основании почти 30-летнего клинического опыта использования пневмококковые полисахаридные вакцины в целом считаются безопасными [8]. Тяжелые нежелательные реакции (например, анафилактические) регистрировались очень редко, а связь неврологических осложнений с введением пневмококковой вакцины (в частности, синдрома Гийена–Барре) не была доказана [18]. В метаанализе 9 рандомизированных контролируемых исследований эффективности пневмококковых вакцин нетяжелые местные

реакции (например, болезненность в месте инъекции, эритема, отек) были отмечены примерно у $1/3$ пациентов при отсутствии значительной лихорадки или анафилактических реакций [19]. Местные реакции обычно отмечаются в течение 48 ч после вакцинации и являются более частыми после ревакцинации. Так, например, среди лиц в возрасте от 50 до 74 лет, гиперемия и отек размером ≥ 10 мм вокруг места инъекции были отмечены у 11 % пациентов, получивших 1-ю инъекцию в течение ≥ 5 лет, и только у 3 % – при 1-й вакцинации [20]. Эти реакции не влияли на повседневную активность вакцинированных и имели среднюю продолжительность 3,6 дней до полного самостоятельного разрешения. Отек, боль и гиперемия в месте инъекции обычно связаны с более высокой концентрацией антикапсулярных антител до вакцинации, что приводит к формированию комплексов антиген–антитело в месте инъекции по типу феномена Артюса (III тип реакций гиперчувствительности) [20, 21]. Системные реакции средней степени тяжести (лихорадка, миалгия), а также более выраженные местные реакции (например, уплотнение) встречаются редко. Предварительные данные указывали на возможное транзитное повышение репликации ВИЧ после введения пневмококковой вакцины [22, 23], однако клиническое значение этих наблюдений остается неясным.

Несмотря на отсутствие сообщений о нежелательных реакциях у новорожденных, матери которых были иммунизированы во время беременности, безопасность пневмококковых полисахаридных вакцин в период ранней беременности не исследовалась. Для защиты новорожденных в странах с высокой летальностью от пневмококковой инфекции в 1-е месяцы жизни исследовалась вакцинация женщин в последнем триместре беременности для определения возможности индукции трансплацентарного

Таблица 1
Рекомендации по использованию пневмококковой полисахаридной вакцины [8]

Популяции, которым рекомендована вакцинация	Доказательность рекомендации ¹	Ревакцинация ²
Пациенты ≥ 65 лет ³ без иммунодефицита	A	Рекомендована, если вакцина вводилась ≥ 5 лет и на момент введения пациенту было < 65 лет
Лица ≥ 2 и < 65 лет с хроническими заболеваниями:		
сердечно-сосудистой системы (например, застойная сердечная недостаточность); легких (например, ХОБЛ); сахарным диабетом;	A	Не рекомендуется
алкоголизмом; печени (цирроз); шунтами ликворных путей	B	
Лица ≥ 2 и < 65 лет с функциональной или анатомической аспленияй (например, с серповидноклеточной анемией, после спленэктомии)	A	В возрасте > 10 лет рекомендована через 5 лет после предыдущей дозы; в возрасте ≤ 10 лет – рассмотреть возможность ревакцинации через 3 года
Лица ≥ 2 и < 65 лет, живущие в определенных условиях окружающей среды или из особой популяции	C	Не рекомендуется
Лица с иммунодефицитными состояниями в возрасте ≥ 2 лет, включая пациентов: с ВИЧ-инфекцией; с лейкемией; с болезнью Ходжкина; с множественной миеломой; с генерализованными злокачественными новообразованиями; на иммуносупрессивной терапии (включая терапию глюкокортикоидами); с хронической почечной недостаточностью; с нефротическим синдромом; с трансплантатами органов и костного мозга	C	Однократная ревакцинация, если прошло ≥ 5 лет после вакцинации. Если пациенту < 10 лет – рассмотреть возможность ревакцинации через 3 года

Примечание: ¹: A – достоверные эпидемиологические данные и значительные клинические преимущества вакцинации; B – умеренные доказательства эффективности вакцинации; C – эффективность вакцинации не доказана, однако высокий риск развития заболевания, потенциальные преимущества и безопасность вакцины создают основу для проведения иммунизации; ² – доказательность для всех рекомендаций по ревакцинации – C; ³ – при неизвестном иммунизационном статусе этим группам рекомендована вакцинация.

перехода антикапсулярных антител и увеличения концентрации специфического секреторного иммуноглобулина А в молозиве, что способствовало снижению адгезии пневмококков к клеткам эпителия ротоглотки [24]. В любом случае, женщины с высоким риском развития пневмококковой инфекции должны быть вакцинированы, по возможности, до беременности. Внутривенное введение вакцины может вызвать серьезные местные реакции и поэтому не рекомендуется [8]. Единственным противопоказанием к введению пневмококковой полисахаридной вакцины является серьезная нежелательная реакция на предыдущую дозу вакцины [18].

Согласно рекомендациям Консультативного комитета по иммунизационной практике (*Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP*), вакцинация рекомендуется лицам в возрасте ≥ 65 лет с высоким риском развития пневмококковой инфекции, а также от 2 до 64 лет с наличием определенных хронических заболеваний (табл. 1).

Описанные вспышки пневмококковой пневмонии в домах длительного ухода, при которых только 5 % резидентов были вакцинированы, подчеркивают необходимость иммунизации лиц в подобных учреждениях [25–27].

Лицам в возрасте ≥ 65 лет рекомендовано введение 2-й дозы вакцины в случае, если 1-я была получена пациентом, по крайней мере, 5 лет назад. Пациентам с функциональной / анатомической аспленией, иммунодефицитными состояниями в возрасте >10 лет рекомендована 1-кратная ревакцинация не ранее чем через 5 лет после введения первой дозы. Кроме того, возможно проведение ревакцинации через 3 года детям в возрасте ≤ 10 лет с высоким риском развития инфекции. Рутинная ревакцинация не рекомендуется остальным категориям пациентов. Необходимость введения дополнительных доз пневмококковой вакцины не доказана, а данных об их безопасности недостаточно, вследствие чего введение ≥ 3 доз не рекомендуется [8].

Принимая во внимание, что инвазивные формы пневмококковой инфекции могут быть ранним проявлением ВИЧ-инфекции, а иммунный ответ на введение вакцины может быть более высоким на ее ранних стадиях, пациентам с числом CD4 лимфоцитов ≥ 200 / мкл рекомендовано проведение иммунизации в возможно более короткие сроки после установления диагноза [28, 29]. Лицам, у которых число CD4 лимфоцитов ≤ 200 / мкл, может быть предложена вакцинация, однако гуморальный ответ может оказаться более низким [30].

В настоящее время зарегистрированные или находящиеся на различных стадиях клинических ис-

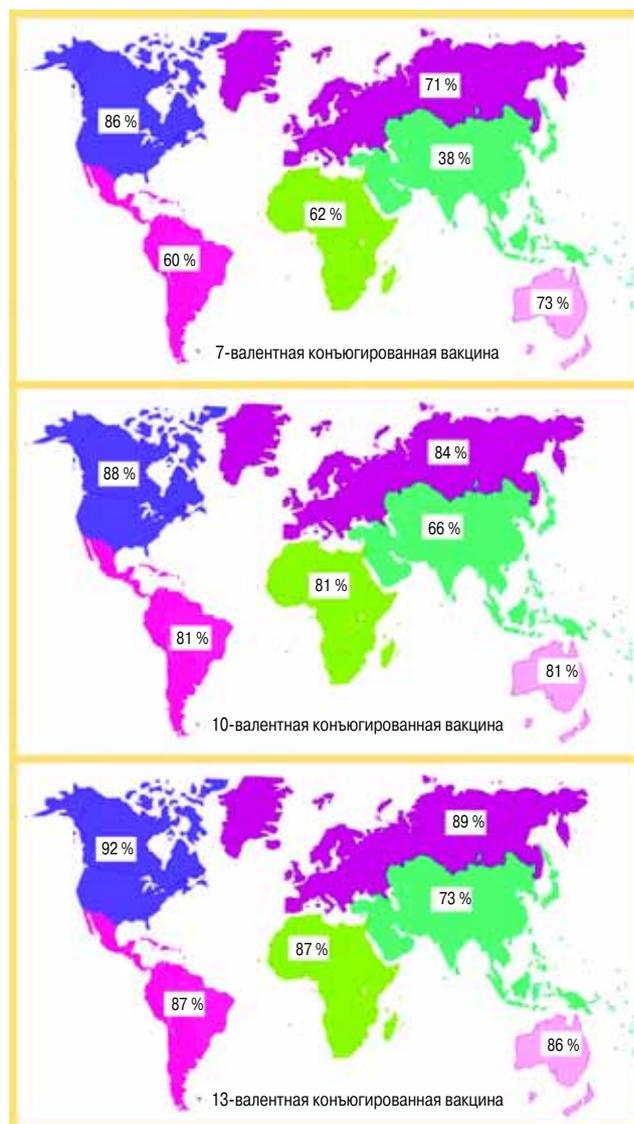


Рисунок. Доля случаев инвазивных форм пневмококковой инфекции у детей, предотвращаемых вакцинацией, при использовании 7-, 10- и 13-валентных пневмококковых вакцин в различных регионах мира

следований вакцины содержат от 7 до 13 серотипов. Характеристики основных вакцин представлены в табл. 2.

Следует учитывать существенные различия между серотипами, вызывающими инвазивные формы пневмококковой инфекции в разных частях мира. Так, согласно требованиям, предъявляемым к пневмококковым вакцинам в рамках Инициативы по авансированным обязательствам в закупках вакцин (*Advance Market Commitments – AMC*), серотипы вакцины должны перекрывать, как минимум, 60 % серотипов, вызывающих инвазивные формы пневмо-

Таблица 2
Характеристики пневмококковых конъюгированных вакцин

Тип вакцины	Серотипы пневмококков, входящие в вакцину	Белковый носитель (конъюгат)
7-валентная (PCV7)	4, 6B, 9V, 14, 18, 19F, 23F	Нетоксичный вариант дифтерийного токсина – белок CRM197
10-валентная (PCV10)	4, 6B, 9V, 14, 18, 19F, 23F, 1, 5, 7F	D-белок <i>Haemophilus influenzae</i>
13-валентная (PCV13)	4, 6B, 9V, 14, 18, 19F, 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A	Нетоксичный вариант дифтерийного токсина – белок CRM197

кокковой инфекции, и должны включать 1, 5 и 14-й серотипы, как наиболее частые в странах, где мониторинг пневмококковой инфекции проводит Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации (*Global Alliance for Vaccines and Immunization – GAVI*) [31]. Подобное перекрытие возможно только в том случае, если в состав вакцины входит ≥ 6 серотипов [31].

На рисунке представлены данные по доле инвазивных форм пневмококковой инфекции у детей, предотвращаемых вакцинацией, при использовании 7-, 10- и 13-валентных конъюгированных пневмококковых вакцин в различных регионах мира [32]. Так, 7-валентная пневмококковая вакцина в наибольшей степени предотвращает инфекции в Северной Америке, в меньшей степени – на территории Европы, РФ, Южной Америки, Африки и Австралии и в наименьшей степени – в Азии. Это связано с тем, что PCV7 изначально синтезировалась на основании данных о распространенности отдельных серотипов на территории США и некоторых стран западной Европы. Это привело к тому, что в США вакцина перекрывает 86 % штаммов, а на других континентах гораздо меньше: в Европе и Австралии ~ 70 %, Южной Америке и Африке ~ 60 %, а в странах Азии < 40 %. PCV10 будет предотвращать > 80 % случаев пневмококковой инфекции у детей во всех регионах, за исключением Азии (66 %). Дополнительные антигены из серотипов 1, 5, 7F повысят совпадение по циркулирующим серотипам с 86 до 88 % в США и с 71 до 84 % в Европе.

Внедрение 13-валентной вакцины повысит совпадение по серотипам пневмококков, входящим в вакцину, на 4–6 % в Америке, Африке, Австралии и Европе, и, главное, перекрытие серотипов возрастет до 73 % в Азии [32].

Первая 7-валентная конъюгированная вакцина (PCV7) была зарегистрирована в США в 2000 г. и в настоящее время разрешена к применению более чем в 90 странах мира, и более чем в 30 из них включена в Национальные календари профилактических прививок. Связывание полисахаридных антигенов с белковым носителем – нетоксичным мутантом дифтерийного токсина CRM197 – обеспечивает выраженный Т-зависимый иммунный ответ и долговременную иммунологическую память.

Результаты двойного слепого рандомизированного исследования PCV7 среди 37 868 новорожденных и детей раннего возраста в Калифорнии показали общую эффективность вакцины для профилактики инвазивных форм пневмококковой инфекции, равную 97 % [33].

Применение PCV7 в США снизило частоту пневмококковой бактериемии у детей 0–4 лет, вызванной входящими в состав вакцины антигенами пневмококков, с 81,9 до 1,7 на 100 000 [34]. Несмотря на некоторое учащение бактериемии, вызванной не входящими в вакцину серотипами пневмококков (с 16,8 до 21,7), общее число случаев бактериемии снизилось в 4 раза – с 98,7 до 23,4 на 100 000 населения [34]. Кроме воздействия на популяцию вакцинированных детей, использование PCV7 оказало

положительное влияние и на другие категории пациентов: так, пневмония с бактериемией стала реже наблюдаться и у непривитых детей 5–15 лет (снижение частоты на 38 %), и у взрослых (на 47 % – в возрасте 15–45 лет, на 20 % – у 45–65-летних и на 36 % – у лиц старше 65 лет). Влияние на показатели заболеваемости лиц старше 5 лет, не получивших вакцину, является результатом снижения передачи инфекции от привитых детей более младшего возраста, что, в свою очередь, обусловлено снижением носительства, – это т. н. "феномен коллективного иммунитета" [34].

Во всем мире за развитие большинства инфекций, вызванных пенициллинорезистентными штаммами пневмококков, отвечают 5 из 7 серотипов пневмококков, входящих в PCV7 (6B, 9V, 14, 19F и 23F) [35]. Наличие связи между серотипом и уровнем резистентности пневмококков позволяет предположить, что использование вакцины, наряду с выработкой иммунитета в отношении данного микроорганизма, способствует снижению частоты развития инфекций, вызванных резистентными штаммами. В ходе наблюдательного исследования *Active Bacterial Core Surveillance* за период с 1996 по 2004 г. частота случаев инвазивных форм инфекции, вызванных нечувствительными к пенициллину и полирезистентными штаммами пневмококков, была наиболее высокой в 1999 г. и снизилась к 2004 г. (на 57 % – с 6,3 до 2,7 случаев на 100 000 и на 59 % – с 4,1 до 1,7 случаев на 100 000 соответственно). Также было отмечено снижение частоты развития инфекций, вызванных нечувствительными к пенициллину штаммами, среди детей в возрасте < 2 лет (с 70,3 до 13,1 случаев на 100 000 – на 81 %) и лиц в возрасте ≥ 65 лет (с 16,4 до 8,4 случаев на 100 000 – на 49 %). В то же время было отмечено повышение частоты выявления инфекций, вызванных серотипом 19A, не входящим в вакцину, с 2,0 до 8,3 случаев на 100 000 среди детей < 2 лет. Таким образом, внедрение в клиническую практику пневмококковой конъюгированной вакцины привело к снижению частоты развития инвазивных форм пневмококковой инфекции, вызванных резистентными штаммами пневмококков, но к повышению частоты развития инфекций, вызванных резистентными штаммами, не входящими в вакцину [35].

Широкое использование 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины также привело: 1) к значительному снижению частоты носительства серотипов пневмококков, входящих в вакцину; 2) к снижению частоты носительства пневмококков с высоким уровнем резистентности к пенициллину среди вакцинированных детей [36].

Защитная эффективность PCV7 в отношении острого среднего отита (ОСО) является относительно невысокой. В рамках исследования, проведенного в Финляндии, применение PCV7 привело к снижению частоты ОСО с подтвержденной пневмококковой этиологией на 34 %; частоты ОСО, вызванного серотипами пневмококков, входящими в состав вакцины, на 57 %, однако снижение частоты всех случаев ОСО, независимо от этиологии, составило лишь 6 % [37].

В 2009 г. более чем в 40 странах, включая страны ЕС, была зарегистрирована 10-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина (PCV10), в которой полисахаридные антигены связываются с носителем (D-белок *H. influenzae*), что обеспечивает выраженный T-зависимый иммунный ответ и долговременную иммунологическую память, с одной стороны, и дополнительную защиту от нетипируемых штаммов *H. influenzae* — с другой [38]. Новые вакцинные серотипы 1, 5 и 7F в PCV10 являются высоко инвазивными, вызывают вспышки и тяжелое течение заболевания у детей младшего возраста [39, 40].

Отличительной особенностью PCV10 от PCV7, помимо большей доли инвазивных форм инфекции, предотвращаемых вакцинацией, является и эффективность PCV10 в профилактике ОСО. Так, по данным исследования РОЕТ (*Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial*), отмечалось статистически достоверное снижение частоты ОСО в группе, получивших пневмококковую вакцину, на 34 %; эффективность против вакцинных серотипов пневмококка, вызывающих ОСО, составила 58 %; эффективность против любых других серотипов пневмококков-возбудителей ОСО — 53 % и эффективность для ОСО, вызванного нетипируемыми штаммами гемофильной палочки, — 35 % [41].

Зарегистрированные к настоящему времени конъюгированные пневмококковые вакцины разрешены для применения у детей с самого раннего возраста: PCV7 — с 2 мес., PCV10 — с 6 нед. Курс первичной вакцинации зависит от сроков начала введения вакцины (рекомендуемый курс состоит из 3 доз, если вакцинация началась в 1-м полугодии жизни, и 2 доз — если во 2-м, вводимых внутримышечно). Бустерное введение вакцины рекомендуется на 2-м году жизни. Схемы введения 7- и 10-валентных

конъюгированных пневмококковых вакцин представлены в табл. 3.

Результаты клинических и пострегистрационных эпидемиологических исследований показали, что пневмококковые конъюгированные вакцины являются безопасными [44–47]. Так, благоприятный профиль безопасности PCV7 до лицензирования был установлен в 5 клинических исследованиях с участием более чем 18 000 детей [45]. Крупнейшее пострегистрационное исследование, посвященное безопасности PCV7, проводилось в США и включало в себя наблюдение за более чем 162 000 пациентов [45]. При проведении анализа не было выявлено каких-либо новых проблем, связанных с безопасностью вакцины, которые могли бы изменить текущее соотношение "риск–польза" для PCV7.

Результаты международного экономического анализа эффективности вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной у детей младшего возраста (72 страны, 2005 г.) свидетельствуют об экономической целесообразности вакцинации и существенном снижении детской смертности в развивающихся странах [48]. В исследуемых развивающихся странах прививка против пневмококковой инфекции была проведена с тем же охватом детского населения, что и вакцинация АКДС. При этом были предотвращены 262 000 смертей детей в возрасте от 3 до 29 мес. в год, что, следовательно, сохраняет 8,34 млн лет жизни с учетом утраты здоровья ежегодно (*Disability Adjusted Life Expectancy* — DALYs). Если бы вакцинировали всех детей, то стало бы возможным предупредить до 407 000 детских смертей ежегодно. Учитывая, что стоимость вакцины ~ 5 долл. США, общие затраты на вакцинацию составляют 838 млн долл. США. При сопоставлении национального валового продукта, приходящегося на душу населения, с годами сохраненной трудоспособности,

Таблица 3
Схемы введения 7- и 10-валентных пневмококковых конъюгированных вакцин [42, 43]

Вакцина	Показания	Схема введения	
		Первичная вакцинация	Бустер / повторная вакцинация
7-валентная	Профилактика пневмококковых инфекций у детей от 2 мес. до 5 лет	2–6 мес.: 3 дозы (0,5 мл) с интервалом между введениями не менее 1 мес. (рекомендуемая схема: 2–4–6 мес.)	Введение бустерной дозы рекомендуется на 2-м году жизни, предпочтительно в возрасте 12–15 мес.
		7–11 мес.: 2 дозы (0,5 мл) с интервалом не менее 1 мес.	Бустерная доза вакцины вводится на 2-м году жизни
		12–23 мес.: 2 дозы (0,5 мл) с интервалом не менее 2 мес.	
		2–5 лет: 1 доза (0,5 мл) однократно	
10-валентная	Активная иммунизация против серотипов 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F и 23F и инвазивных форм инфекции, вызываемых этими серотипами (сепсис, менингит, пневмония с бактериемией, эмпиема плевры и бактериемия), детей от 6 нед. до 2 лет	6 нед. – 6 мес.: 3 дозы (0,5 мл) с интервалом не менее 1 мес. (рекомендуемая схема – 2–4–6 мес.)	Бустерная доза рекомендуется, как минимум, через 6 мес. после введения последней дозы первичного курса вакцинации, предпочтительно в возрасте 12–15 мес.
		7–11 мес.: 2 дозы (0,5 мл) с интервалом не менее 1 мес.	3-я доза вакцины вводится на 2-м году жизни с интервалом между дозами, как минимум, 6 мес.
		12–23 мес.: 2 дозы (0,5 мл) с интервалом не менее 2 мес.	

обеспеченной вакцинацией, выяснилось, что вакцинация по такой цене будет экономически эффективной в 68 странах из 72 [48].

Следует отметить, что в практике применения пневмококковых вакцин существует 2 основных спорных момента [32]. Первый — обсуждает насколько полно вакцина покрывает серотипы, циркулирующие в каждом конкретном регионе (стране), и как это может отразиться на эффективности вакцинации. В связи с этим перед широким использованием конъюгированных вакцин, в частности в Российской Федерации, необходимо проведение многоцентровых эпидемиологических исследований по определению преобладающих серотипов пневмококков, вызывающих инвазивные и неинвазивные формы инфекции в различных регионах. Только такие результаты позволят определить возможную эффективность вакцин с точки зрения принципов доказательной медицины.

Вторым моментом является изменение серотипного состава пневмококков уже после начала массовой иммунизации. Как отмечалось ранее, на фоне снижения заболеваемости инфекциями, вызываемыми вакцинными серотипами, отмечается возрастание роли "невакцинных" серотипов (т. н. "эффект замещения"). Эффект замещения с биологической точки зрения является признаком эффективности вакцинации. На сегодняшний день этот прирост мало влияет на общее снижение заболеваемости, однако, с одной стороны, существует риск роста заболеваемости за счет невакцинных серотипов пневмококка в будущем и, с другой стороны, вызывает беспокойство распространение серотипов со множественной лекарственной резистентностью. Наибольшие опасения на данный момент вызывает распространение серотипа 19А, который является более резистентным к антибиотикам, а течение инфекций, вызванных данным серотипом, более агрессивно [49]. Наиболее логичным решением данной проблемы является изменение состава вакцины в зависимости от меняющегося серотипного состава [32]. Так, упомянутый серотип 19А входит в состав 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины.

Альтернативным подходом к профилактике пневмококковых инфекций является разработка вакцин к некапсульным антигенам — общим для всех пневмококковых серотипов. Подобными антигенами были нейраминидаза, аутолизин, пневмолизин, пневмококковые поверхностные протеины А и С (PspA и PspC), пневмококковый поверхностный адгезин А (PsaA) [50–53]. Эти белки теоретически могут обеспечивать не только защиту против всех пневмококковых серотипов, но и приводить к стимуляции Т-зависимого ответа с развитием иммунологической памяти. До настоящего времени, только пневмолизин, PspA и PsaC были широко исследованы для использования в вакцинах. Интраназальное введение PspA мышам не только приводило к выработке местного и системного иммунного ответа, предотвращая колонизацию пневмококками, но и обеспечивало защиту от системных инфекций после внутривен-

ного, интратрахеального и интраперитонеального введения живой культуры [54]. Вакцина, состоящая из живого рекомбинантного штамма *Salmonella typhimurium*, экспрессировавшего пневмококковый PspA, колонизовала лимфоидную ткань кишечника, селезенку и печень мышей после пероральной иммунизации и приводила к стимуляции выработки сывороточных и локальных анти-PspA антител, обеспечивая защиту против вирулентных в отношении мышей штаммов *Streptococcus pneumoniae* [55].

Потенциальные преимущества ДНК-вакцин являются особенно привлекательными в развивающихся странах, где существует необходимость в вакцинах с невысокой стоимостью, которые не требуют соблюдения холодовой цепи. Результаты предварительной работы с пневмококковой ДНК-вакциной показали, что иммунизация мышей плазмидами, экспрессирующими PspA, стимулировала значительный иммунный ответ с обеспечением некоторой защиты против внутривенного введения *S. pneumoniae* 3-го серотипа [56].

Таким образом, эффективные пути специфической профилактики инвазивных форм пневмококковой инфекции у взрослых и детей существуют.

Стратегическая консультативная группа экспертов по иммунизации (*Strategic Advisory Group of Experts on Immunization — SAGE*) при ВОЗ выпустила рекомендации о приоритетном значении предупреждения пневмококковой инфекции во всем мире. ВОЗ рекомендует в приоритетном порядке включать конъюгированные пневмококковые вакцины в Национальные календари профилактических прививок.

Литература

1. Wright A.E., Morgan W.P., Cantab M.B. et al. Observation on prophylactic inoculations against pneumococcus infection, and on the results which have been achieved by it. *Lancet* 1914; 1: 87–95.
2. Heidelberg M., Avery O.T. The soluble specific substance of pneumococcus. *J. Exp. Med.* 1923; 38: 73–79.
3. Schiemann O., Casper W. Sind die spezifisch präcipitablen Substanzen der 3 Pneumokokktypen Haptene? *Z. Hyg. Infektionskr.* 1927; 108: 220–257.
4. MacLeod C.M., Hodges R.G., Heidelberg M. et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J. Exp. Med.* 1945; 82: 445–465.
5. Austrian R., Gold J. Pneumococcal bacteremia with a special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 1964; 60: 759–776.
6. Austrian R., Douglas R.M., Schiffman G. et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 1976; 89: 184–189.
7. Smit P., Oberholzer D., Hayden-Smith S. et al. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *J.A.M.A.* 1977; 238: 2613–2616.
8. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal diseases: recommendations of the advisory committee on immunization practices. *Mortal. Morbid. Wkly Rep.* 1997; 46: 1–24.
9. Butler J.C., Breiman R.F., Campbell J.F. et al. Polysaccharide pneumococcal vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *J.A.M.A.* 1993; 270: 1826–1831.

10. Preventing pneumococcal bacteremia at patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 2336–2340.
11. *Sims R.V., Steinmann W.C., McConville J.H. et al.* The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 653–657.
12. *Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R. et al.* The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1453–1460.
13. *Jackson L.A., Neuzil K.M., Yu O. et al.* Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1747–1755.
14. *Forrester H.L., Jahningen D.W., LaForce F.M.* Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. *Am. J. Med.* 1987; 83: 425–430.
15. *Johnstone J., Marrie T.J., Eurich D.T. et al.* Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (18): 1938–1943.
16. *Sisk J.E., Moskowitz A.J., Whang W. et al.* Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *J.A.M.A.* 1997; 278: 1333–1339.
17. *Ogilvie I., Khoury A.E., Cui Y. et al.* Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systematic review of conclusions and assumptions. *Vaccine* 2009; 27 (36): 4891–4904.
18. *Fedson D.S., Musher D.M., Eskola J.* Pneumococcal vaccine. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Vaccines 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1999. 553–607.
19. *Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A. et al.* Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2666–2677.
20. *Jackson L.A., Benson P., Sneller V.-P. et al.* Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *J.A.M.A.* 1999; 281: 243–248.
21. *Sankilampi U., Honkanen P.O., Bloigu A. et al.* Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in patients in the elderly. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 1100–1104.
22. *Brichacek B., Swindells S., Janoff E.N. et al.* Increased plasma human immunodeficiency virus type 1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J. Infect. Dis.* 1996; 174: 1191–1199.
23. *Katzenstein T.L., Gerstoft J., Nielsen H.* Assessments of plasma HIV RNA and CD4 cell counts after combined Pneumovax[®] and tetanus toxoid vaccination. *Scand. J. Infect. Dis.* 1996; 28: 239–241.
24. *O'Dempsey T.J.D., McArdle T., Ceesay S.J. et al.* Immunization with a pneumococcal capsular polysaccharide vaccine during pregnancy. *Vaccine* 1996; 14: 963–970.
25. *Nuorti J.P., Butler J.C., Crutcher J.M. et al.* An outbreak of pneumonia and bacteremia due to multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among unvaccinated nursing home residents. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1861–1868.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of pneumococcal pneumonia among unvaccinated residents in chronic-care facilities – Massachusetts, October 1995, Oklahoma, February 1996, and Maryland, May–June 1996. *Mortal. Morbid. Wkly Rep.* 1997; 46: 60–62.
27. *Fiore A.E., Iverson C., Messmer T. et al.* Outbreak of pneumonia in a long-term care facility: antecedent human parainfluenza virus 1 infection may predispose to bacterial pneumonia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998; 46: 1112–1117.
28. *Rodriguez-Barradas M.C., Tharapel R.A., Groover J.E. et al.* Colonization by *Streptococcus pneumoniae* among human immunodeficiency virus-infected adults: prevalence of antibiotic resistance, impact of immunization, and characterization by polymerase chain reaction with BOX primers of isolates from persistent *S. pneumoniae* carriers. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 590–597.
29. USPHS / IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. Prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 1997; 127: 922–946.
30. *Rodriguez-Barradas M.C., Musher D.M., Kahart C., et al.* Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* after vaccination of human immunodeficiency virus-infected subjects with 23-valent pneumococcal vaccine. *J. Infect. Dis.* 1992; 165: 553–556.
31. Target Product Profile and Technical Requirements. Pre-tender Meeting Pneumococcal Vaccines under the AMC, UNICEF Supply Division, Copenhagen, 26 Aug. 2009. Copenhagen; 2009.
32. GAVI Alliance. Pneumococcal Vaccines: Suppliers, pipelines, and availability: 4th Annual network conference, 9–10 November 2006.
33. *Black S., Shinefeld H., Fireman B. et al.* Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Group. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; 19: 187–195.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction – eight states, 1998–2005. *Mortal. Morbid. Wkly Rep.* 2008; 57 (6): 144–148.
35. *Kyaw M.H., Lynfield R., Schaffner W. et al.* Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (14): 1455–1463.
36. *Grivea I.N., Panagiotou M., Tsantouli A.G. et al.* Impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among day-care center attendees in central Greece. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008; 27 (6): 519–525.
37. *Eskola J., Kilpi T., Palmu A. et al.* Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (6): 403–409.
38. *Wysocki J., Galaj A., Omecaca F. et al.* Data presented at ISPPD 2008. Pneumococcal Regional Serotype Distribution for Pneumococcal AMC TPP, PneumoADIP Report, November 2008.
39. *Hausdorff W.P.* The roles of pneumococcal serotypes 1 and 5 in paediatric invasive disease. *Vaccine* 2007; 25 (13): 2406–2412.
40. Pneumococcal Regional Serotype Distribution for Pneumococcal AMC TPP, PneumoADIP Report, November 2008. Available at: www.vaccineamc.org/files/TTP_Codebook.pdf
41. *Prymula R., Peeters P., Chrobok V. et al.* Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367 (9512): 740–748.
42. Prevnar[®]. Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM197 Protein). Product monograph. Manufactured by: Wyeth Pharmaceuticals. Available from: http://www.wyeth.ca/en/products/Product%20Monograph%20PDFs/Prevnar_PM_Dec_22_2008_sub_Jan_8_2009.pdf
43. Synflorix[®]. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, 10-valent adsorbed. Approved Product Information.

- GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd. Available from: http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschild-dataproinfo/151/FileName/F95603879DCA33D25B69CF2D7FE45D0D/PI_Synflorix.pdf
44. Rennels M.B., Edwards K.M., Keyserling H.L. et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998; 101 (4, Pt 1): 604–611.
 45. Center K.J., Strauss A. Safety experience with heptavalent pneumococcal CRM197-conjugate vaccine (Prevenar) since vaccine introduction. *Vaccine* 2009; 27 (25–26): 3281–3284.
 46. Destefano F., Pfeifer D., Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bull. Wld Hlth Org.* 2008; 86 (5): 373–380.
 47. Chevallier B., Vesikari T., Brzostek J. et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28 (4, Suppl.): S109–S118.
 48. Sinha A., Levine O., Knoll M.D. et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet* 2007; 369 (9559): 389–396.
 49. Ongkasuwan J., Valdez T.A., Hulten K.G. et al. Pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug-resistant serotype 19A isolates. *Pediatrics* 2008; 122 (1): 34–39.
 50. Sampson J.S., Furlow Z., Whitney A.M. et al. Limited diversity of Streptococcus pneumoniae psaA among pneumococcal vaccine serotypes. *Infect. and Immun.* 1997; 65: 1967–1971.
 51. Lock R.A., Paton J.C., Hansman D. Comparative efficacy of pneumococcal neuraminidase and pneumolysin A immunogens protective against Streptococcus pneumoniae infection. *Microb. Pathogen.* 1988; 5: 461–467.
 52. Briles D.E., Hollingshead S.K., Swiatlo E. et al. PspA and PspC: Their potential for use as pneumococcal vaccines. *Microb. Drug. Resist.* 1997; 3: 401–408.
 53. McDaniel L.S., Sheffield J.S., Delucchi P. et al. PspA, a surface protein of Streptococcus pneumoniae, is capable of eliciting protection against pneumococci of more than one capsular serotype. *Infect. Immun.* 1991; 59: 222–228.
 54. Wu H.-Y., Nahm M.H., Guo Y. et al. Intranasal immunization of mice with PspA (pneumococcal surface protein A) can prevent intranasal carriage, pulmonary infection and sepsis with Streptococcus pneumoniae. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 839–846.
 55. Nayak A.R., Tinge S.A., Tart R.C. et al. A live recombinant virulent oral Salmonella vaccine expressing pneumococcal surface protein A induces protective responses against Streptococcus pneumoniae. *Infect. and Immun.* 1998; 66: 3744–3751.
 56. McDaniel L.S., Loechel F., Benedict C. et al. Immunization with a plasmid expressing pneumococcal surface protein A (PspA) can elicit protection against fatal infection with Streptococcus pneumoniae. *Gene Ther.* 1997; 4: 375–377.

Информация об авторах

Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., проф., директор НИИАХ; тел.: (8412) 45-06-02, 45-06-03; факс: (8412) 45-06-02, 45-06-03 (доб. 123); e-mail: roman@antibiotic.ru

Андреева Ирина Вениаминовна – к. м. н., ст. науч. сотрудник НИИАХ; тел.: (8412) 61-13-01 (доб. 126); факс: (8412) 45-06-02, 45-06-03 (доб. 123); e-mail: andreeva@antibiotic.ru

Мартинovich Алексей Александрович – к. м. н., мл. науч. сотрудник НИИАХ; тел.: (8412) 45-06-02, 45-06-03 (доб. 113); факс: (8412) 45-06-02, 45-06-03 (доб. 123); e-mail: alex.martinovich@antibiotic.ru

Поступила 29.07.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК [616.98:579.862]-084

Методы функциональной диагностики в оценке респираторной функции легких: уточнение диагноза при нормальных показателях спирометрии

1 – ФГУЗ Клиническая больница № 85 ФМБА России: 115409, Москва, ул. Москворечье, 16;

2 – ФГОУ Институт повышения квалификации ФМБА России: 125310, Москва, Волоколамское ш., 91

P.V.Struchkov, Z.V.Vorobyeva, O.E.Borisova

Functional methods in evaluation of respiratory function: making-up the diagnosis in patient with normal spirometric parameters

Key words: functional diagnosis, methods, lung ventilation, gas exchange, interpretation, arterial hypoxemia, chronic obstructive pulmonary disease, sarcoidosis, echocardiography, occupational lung disease.

Ключевые слова: функциональная диагностика, методы исследования легочной вентиляции, газообмен, интерпретация, артериальная гипоксемия, хроническая обструктивная болезнь легких, саркоидоз, эхокардиография, профессиональные заболевания легких.

Функциональная диагностика позволяет оценить состоятельность всех основных этапов легочного дыхания: вентиляции (газообмена между атмосферой и альвеолярным пространством), газообмена между альвеолярным пространством и капиллярной кровью в легких, легочной гемодинамики, а также оценить обратимость выявленных изменений и функциональные резервы системы дыхания.

В клинической практике наиболее широко используются методы исследования легочной вентиляции: пикфлоумониторинг (как правило, используется пациентом для самоконтроля степени бронхиальной обструкции) и спирометрия – наиболее широко применяемый метод в большинстве отделений функциональной диагностики благодаря наличию простой, удобной и доступной аппаратуры, в т. ч. отечественного производства.

Другие методы, такие как бодиплетизмография (позволяющая оценить внутригрудной объем, структуру общей емкости легких, бронхиальное сопротивление), методы разведения газов (гелия, азота), методы пищеводного зондирования (с оценкой эластических свойств легочной ткани), перекрытия воздушного потока, форсированных осцилляций и ряд других относительно мало используются в широкой клинической практике из-за их дороговизны (бодиплетизмография, метод форсированных осцилляций) или сомнительной информативности (метод перекрытия воздушного потока).

Методы исследования газообмена в легких, такие как капнография, анализ газового состава крови, оценка диффузионной способности легких, методы разведения газов, также редко используются по причинам отсутствия доступной аппаратуры (капнометры сегодня используются в основном в составе наркотических аппаратов или прикроватных мониторов),

трудоемкости и инвазивности (анализ газового состава крови) и дороговизны аппаратуры (диффузионный тест).

Оценка функциональных резервов системы дыхания наиболее полно может быть проведена с использованием кардиопульмонального теста, предполагающего анализ потребления кислорода и выделения углекислого газа при дозированной физической нагрузке. Однако дороговизна оборудования и трудоемкость исследования делают его малоупотребимым в широкой практике. Тест с 6-минутной ходьбой, отличаясь простотой и доступностью практически в любых условиях, достаточно информативен. Однако дифференциация легочной и сердечной недостаточности с его помощью проблематична.

В результате функциональная диагностика системы дыхания в большинстве отделений сводится к спирометрии и эхокардиографии, которые позволяют косвенно оценить давление в легочной артерии и дать характеристику морфологическим и функциональным параметрам сердца. К сожалению, привычка опираться только на доступные спирометрические показатели нередко сопровождается неправильной трактовкой рядом врачей этих показателей. Так, достаточно частое снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) нередко интерпретируется как смешанные нарушения, ошибочно предполагается наличие рестриктивных изменений без анализа структуры общей емкости легких (ОЕЛ). Уровень знаний врачей, даже пульмонологов и специалистов функциональной диагностики, в вопросах клинической физиологии дыхания, в методических аспектах объективизации дыхательной недостаточности, к сожалению, далек от удовлетворительного. Особенно

много проблем возникает при обследовании больных с начальными проявлениями заболеваний легких и у пациентов с нормальными спирометрическими показателями, в т. ч. в профессиональной медицине.

Недостаточность оценки только спирометрических показателей для оценки функционального состояния респираторной функции проявляется в следующих случаях:

- при ранней диагностике ХОБЛ (0-й стадии ХОБЛ);
- при выявлении нарушений при некоторых профессиональных заболеваниях или заболеваниях легких, проявляющихся, в первую очередь, поражением альвеолярно-капиллярной мембраны;
- при мониторинге респираторной функции у конкретного пациента;
- при объективизации степени дыхательной недостаточности и дифференцирования дыхательной и сердечной недостаточности.

Часто ХОБЛ начинается исподволь, проявляясь клиническими симптомами при нормальных спирометрических показателях. Это 0-я стадия болезни. Однако уже на этой стадии у части пациентов обнаруживалось увеличение остаточного объема легких (ООЛ) до 170–180 %_{долж.} и увеличение за счет этого ОЕЛ до ≥ 120 %_{долж.} [1]. Такая гиперинфляция являлась необратимой и отражала развитие эмфиземы легких. При этом отмечалось увеличение вентиляции функционального мертвого пространства: доля функционального мертвого пространства в дыхательном объеме (ФМП/ДО) даже у пациентов без жалоб на одышку достигала 40–45 % (при норме в 20–35 %). У этих пациентов также отмечалось увеличение объема легочного шунта до 15–17 %, что характерно для больных с эмфиземой. Однако на этой стадии у большинства больных газовый состав крови сохранялся еще в нормальных пределах или на границе нормальных значений, хотя у некоторых больных отмечалась гипоксемия (парциальное давление кислорода в артериальной крови – P_{aO_2} – снижалось до 70 мм рт. ст.), а также гипокапния (P_{aCO_2} – около 33 мм рт. ст.) за счет альвеолярной и общей гипервентиляции. Из этого можно сделать вывод, что ранними нарушениями внешнего дыхания у больных ХОБЛ являются нарушения распределения вентиляции и кровотока в легких, а нормальные показатели спирометрии еще не гарантируют легочного "функционального благополучия".

Аналогичные закономерности были выявлены и при других заболеваниях. В частности, при саркоидозе органов дыхания поражение легких на ранней стадии может протекать при нормальных показателях спирометрии. Однако артериальная гипоксемия разной степени выраженности объективирует наличие дыхательной недостаточности соответствующей степени. У некоторых обследованных нами больных саркоидозом органов дыхания при нормальных спирометрических показателях (объем форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) – 99–120 %_{долж.}; ФЖЕЛ – 102–123 %_{долж.}; средняя объемная скорость выдоха в интервале 25–75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$) – 70–75 %_{долж.}) отмечались признаки рестрикции: альвеолярный объем,

определяемый методом одиночного вдоха составил 75 %_{долж.}, и, соответственно, была снижена диффузионная способность легких до 58 %_{долж.}. Однако ОЕЛ, определяемая при бодиплетизмографии, составила 90 %_{долж.}. Такое несоответствие значений альвеолярного объема и ОЕЛ может быть связано с нарушением распределения вдыхаемого воздуха в легких [2]. Следует отметить, что метод одиночного вдоха может занижать значение истинного легочного объема у больных с ограничением воздушного потока, и он не рекомендуется, главным образом, при проведении массовых скрининговых исследований [3]. Причину одышки у этих больных предположительно можно объяснить несоответствием распределения вентиляции и кровотока в легких, в частности увеличением шунтирования крови в легких.

По ранее полученным данным [4], при обследовании 22 больных саркоидозом органов дыхания I–II стадии, не предъявлявших жалоб на одышку, ЖЕЛ была умеренно снижена в единичных случаях, $ОФВ_1$, $ОФВ_1 / ЖЕЛ$, ОЕЛ были нормальны у всех пациентов. Диффузионная способность легких, определяемая методом устойчивого состояния у нескольких пациентов была умеренно снижена, у большинства – нормальна. В ряде случаев был увеличен объем функционального мертвого пространства: VD / VT составлял от 31 (единичные случаи) до 55 %, т. е. в основном умеренное и у нескольких человек – значительное увеличение. Альвеолярно-артериальный градиент по кислороду (P_{a-aO_2}) был в пределах разброса нормы. P_{aO_2} примерно у половины наблюдавшихся – умеренно снижено – до 74 мм рт. ст., SaO_2 – у нескольких пациентов снижено до 92–93 %, эти величины соответствуют I степени дыхательной недостаточности [5]. P_{aCO_2} было в пределах нормы.

Аналогичная картина была отмечена у некоторых работников ряда производств атомной отрасли с длительным профессиональным анамнезом [6]. Клинические признаки дыхательной недостаточности у ряда больных сопровождались увеличением альвеолярно-артериального градиента по кислороду до 36–40 мм рт. ст. и, соответственно, артериальной гипоксемией (напряжение кислорода в артериализированной капиллярной крови снижалось до 61–64 мм рт. ст.) при нормальном напряжении углекислоты. При этом, по данным эхокардиографии, имелись проявления легочной гипертензии (расчетные величины среднего давления в легочной артерии (ДЛА) составили $28,6 \pm 14,7$ мм рт. ст. у больных с дыхательной недостаточностью (ДН) I степени и $41,7 \pm 8,7$ мм рт. ст. – у больных с ДН II степени) и диастолической дисфункции правого желудочка, что отражает формирование хронического легочного сердца. Однако спирометрические показатели находились в пределах нормы ($ОФВ_1$ – 90–96 %_{долж.}, ФЖЕЛ – 91–99 %_{долж.}, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ – 77–82 %, $СОС_{25-75}$ – 80–82 %_{долж.} – приводятся средние значения) [6]. Артериальная гипоксемия в данном случае предположительно связана с увеличением шунтирования крови в легких, а также с возможным поражением альвеолярно-капиллярной мембраны. Таким образом,

объективация ДН у этих пациентов была возможна только по результатам газового анализа крови.

В качестве примера можно привести показатели внешнего дыхания пациентки 68 лет со стажем работы в течение 29 лет на предприятии с вредными условиями труда.

В анамнезе: кашель в течение 20 лет, одышка при умеренной нагрузке — 15 лет. ОФВ₁ — 95 %_{долж.}, ЖЕЛ — 95 %_{долж.}, ФЖЕЛ — 93 %_{долж.}, СОС_{25–75} — 97 %_{долж.}. В то же время ОЕЛ, определяемая при бодиплетизмографии, составила 145 %_{долж.} за счет увеличения ООЛ до 214 %_{долж.}, соотношение ООЛ / ОЕЛ составило 60 % (норма для лиц этого возраста — 30–35 %). Полученные данные отражают наличие у больной гиперинфляции легких, которая могла быть выявлена только при исследовании структуры ОЕЛ. Нормальные показатели спирометрии у многих врачей неправильно ассоциируются с нормальным функциональным состоянием легких, что затрудняет трактовку генеза одышки и приводит к неправильно-му отрицанию ее легочного генеза. В ряде случаев это осложняет решение вопроса о трудовой экспертизе.

Таким образом, проявления ДН у этой категории пациентов, имеющих длительный контакт с вредными производственными факторами, при нормальных спирометрических показателях могли быть объективированы только исследованием газового состава крови и структуры ОЕЛ. Нормальные спирометрические показатели не являются доказательством нормального функционального состояния легких.

Особые трудности могут возникнуть при экспертной оценке функциональных нарушений у лиц с профессиональными заболеваниями легких. Нормальные или незначительно сниженные спирометрические показатели выявляются даже у лиц с признаками хронического легочного сердца [7]. В таких случаях для объективации степени ДН необходимо углубленное исследование вентиляционной и газообменной функции легких, а также газового состава крови.

Таким образом, оценка состояния респираторной функции легких никак не может быть сведена только к спирометрии. Тем более что однозначная интерпретация спирометрических показателей, в частности показателей кривой "поток—объем" не всегда возможна [8]. В некоторых работах показана высокая информативность показателей осцилляционной механики дыхания, в частности для выявления ранних нарушений респираторной функции при нормальных спирометрических показателях [9] и в анестезиологической практике [10]. Однако метод форсированных осцилляций остается мало распространенным и нуждается в более глубоком осмыслении.

Заключение

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Спирометрия хотя и является необходимым методом исследования респираторной функции легких, но не всегда выявляет нарушения, даже при явных признаках ДН.

2. Для объективации начальных проявлений ДН необходима оценка структуры ОЕЛ, газообмена в легких, газового состава крови; нормальные показатели спирометрии не гарантируют "функционального благополучия".
3. Необходимо более широкое внедрение в клиническую практику методов оценки структуры ОЕЛ, газообмена в легких, для чего необходима закупка соответствующего зарубежного, а также возрождение выпуска отечественного оборудования.
4. Хочется надеяться на более широкое обсуждение на страницах профильных журналов, в частности журнала "Пульмонология", спорных вопросов функциональной оценки респираторной функции. Это позволит повысить уровень осведомленности врачей в вопросах функциональной диагностики заболеваний органов дыхания и более правильной трактовке результатов функциональных исследований.

Литература

1. Воробьева З.В. Функция внешнего дыхания при хронической обструктивной болезни легких в стадии 0 (ноль). Функцион. диагн. 2005; 2: 29–32.
2. "ATS / ERS Task force: Standardisation of lung function testing" Ed. By V.Brusasco, R.Crapo, G.Viegi. Eur. Respir. J. 2005; 26: 720–735.
3. Стандартизация тестов исследования легочной функции. Пульмонология 1993; Прил.: 25.
4. Воробьева З.В. Основы патофизиологии и функциональной диагностики системы дыхания. М.; 2002.
5. Чучалин А.Г. (ред.). Пульмонология: Нац. руководство. М.: Гэотар-Медиа; 2009.
6. Титова И.Н. Состояние бронхолегочной системы у лиц, работавших на ряде производств, в отдельном периоде наблюдения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
7. Косарев В.В., Жестков А.В., Бабанов С.А., Косов А.И. Клинико-функциональные особенности профессиональных заболеваний легких, вызванных воздействием малофиброгенных промышленных аэрозолей. Пульмонология 2008; 4: 56–61.
8. Любимов Г.А., Скобелева И.М., Сахарова Г.М., Суворов А.В. К вопросу об информативности кривой "поток—объем" форсированного выдоха. Пульмонология 2008; 2: 91–97.
9. Черная Н.Л., Фомина О.В., Иванов И.В. Диагностика ранних нарушений функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой по данным импульсной осциллометрии. Пульмонология 2007; 4: 62–69.
10. Шишкин О.И., Богданец А.И., Зильбер Э.К., Ерофеевская Ю.В. Использование метода форсированных осцилляций для оценки функции дыхания в анестезиологической практике. Пульмонология 2009; 2: 56–59.

Информация об авторах

Стручков Петр Владимирович — д. м. н., проф., зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики ФГОУ Институт повышения квалификации ФМБА России, зав. отделением функциональной диагностики ФГУЗ Клиническая больница № 85 ФМБА России; тел.: (495) 324-45-83, e-mail: struchkov57@mail.ru
 Воробьева Зоя Владимировна — д. м. н., проф. кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики ФГОУ Институт повышения квалификации ФМБА России, тел.: (495) 324-45-83
 Борисова Ольга Евгеньевна — врач отделения функциональной диагностики ФГУЗ Клиническая больница № 85 ФМБА России; тел.: (495) 324-45-83

Поступила 08.07.10
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.24-072.7

В.В.Архипов

Хроническая обструктивная болезнь легких: фармакоэкономические аспекты

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, кафедра клинической фармакологии: 109240, Москва, ул. Яузская, 11, к. 5

V.V.Arkipov

Chronic obstructive lung disease: pharmacoeconomic aspects

Key words: chronic obstructive lung disease, tiotropium bromide, burden of the disease, economic efficacy, quality of life.**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, тиотропия бромид, бремя болезни, экономическая эффективность, качество жизни.

В России на сегодняшний день зарегистрировано более 2,4 млн пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), но предполагается, что их реальное количество может быть в 11 раз выше [1]. Важно отметить, что большинство больных с умеренным и тяжелым течением ХОБЛ являются пенсионерами. При этом, в отличие от больных бронхиальной астмой, пациенты с ХОБЛ могут рассчитывать на льготное лекарственное обеспечение лишь при наступлении инвалидности. Таким образом, фармакоэкономическая оценка терапии этого заболевания имеет важное социальное значение.

С другой стороны, 60–70 % всех ресурсов здравоохранения, выделяемых на лечение ХОБЛ, тратятся на лечение обострений [2], причем не менее половины всех затрат приходится на терапию в условиях стационара [3]. В нашей стране, из-за низкого уровня оказания амбулаторной помощи больным ХОБЛ, затраты, связанные с госпитализацией, относительно выше и достигают 74 % от общего бремени заболевания [1]. Обострения ХОБЛ не только требуют значительных затрат, но также являются одной из ведущих причин смертности. Несмотря на то, что в развитых странах госпитальная летальность при обострениях ХОБЛ не превышает 10 %, среди больных, перенесших тяжелое обострение, 43 % погибают в течение ближайшего года [4]. Таким образом, лечение, направленное на снижение риска обострений, способно не только снизить летальность, но и сокращает общие расходы, связанные с оказанием медицинской помощи больным ХОБЛ.

На сегодняшний день в нашем распоряжении имеется целый ряд препаратов, способных снижать риск обострений ХОБЛ. Это тиотропия бромид, формотерол и комбинированные препараты, в состав которых входят β -агонисты длительного действия и ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). Однако лишь для тиотропия бромида (Спирива) в ходе клинических исследований было доказано не только положительное влияние на риск обострений (прием тиотропия увеличивает период без обострений ХОБЛ в среднем на 126 дней), но и достоверное

снижение числа летальных исходов на 16 % [5]. При назначении тиотропия, по сравнению с плацебо, риск обострений ХОБЛ снижается на 20–35 % [6, 7]. Но даже по сравнению с больными, получающими обычную терапию ХОБЛ (иГКС, β -агонисты длительного действия и т. д.) тиотропий снижает число обострений на 14 %, обеспечивая при этом более высокие показатели спирометрии и качества жизни [5]. Важно подчеркнуть, что тиотропий хорошо переносится [8] и, в отличие от флутиказона пропионата [9, 10], не повышает риск развития пневмонии у больных ХОБЛ.

Таким образом, снижая число обострений ХОБЛ примерно на $\frac{1}{4}$, тиотропий сокращает летальность на 16 %, а, значит, терапия этим препаратом способна существенно сократить расходы, связанные с медицинской помощью больным ХОБЛ. Цель данного обзора состоит в оценке экономических преимуществ, связанных с назначением тиотропия бромида (Спирива) больным ХОБЛ.

"Стоимость ХОБЛ"

Для определения экономического влияния (бремени) заболевания на общество используют исследование "стоимости болезни". Стоимость болезни учитывает прямые (расходы на медикаменты, амбулаторное, стационарное лечение, оплату работы медицинского персонала и др.) и непрямые (оплата пособий по временной нетрудоспособности, инвалидности и др.) затраты государства и общества. Работы такого типа демонстрируют объем затрат на лечение той или иной патологии (в нашем случае — ХОБЛ) по сравнению с его значимостью (например, с показателями заболеваемости и смертности) [11]. Экономическое бремя ХОБЛ в различных странах хорошо изучено.

В Евросоюзе затраты на лечение респираторных заболеваний составили около 6 % от всего бюджета на здравоохранение, причем 56 % (38,6 млрд евро или 1 544 млрд р.) приходилось на лечение ХОБЛ [12]. В 2002 г. прямые затраты системы здравоохранения

США на лечение ХОБЛ составили 18 млрд долл. (540 млрд р.), а непрямые – 14,1 млрд долл. (423 млрд р.). Затраты на лечение 1 пациента в США составляют 7 391 долл. (или 221 730 р.) [13]. Несмотря на то, что суммы, потраченные государством на лечение пациентов с ХОБЛ, отличаются в зависимости от принятой в той или иной стране системы финансирования здравоохранения, порядок затрат примерно одинаков.

В России ХОБЛ также относится к категории высокозатратных заболеваний. Экономическое бремя ХОБЛ (с учетом не прямых затрат, абсентеизма (отсутствие сотрудника на рабочем месте без оформления листа временной нетрудоспособности по уважительной или неуважительной причине) и презентизма (выход на работу во время заболевания; ощущая недомогание, даже будучи на рабочем месте, сотрудник выполняет свои обязанности со сниженной производительностью труда)) составляет 24,1 млрд р. (что в десятки раз ниже, чем в странах Европы и США). Минимальный экономический ущерб для государства на 1 больного ХОБЛ составляет, по данным 2007–2009 гг., 9 800 р. [1]. Столь большая разница в затратах на лечение ХОБЛ в государствах Евросоюза, США и Российской Федерации может быть объяснена не только различиями в системах оплаты медицинских услуг. Следует принимать во внимание, что средства, выделяемые на финансирование Программы государственных гарантий, под действие которой попадают и больные ХОБЛ, недостаточны и не покрывают расходы на лечение этого заболевания. Социальная программа, способная каким-либо образом поддержать пациентов с ХОБЛ, отсутствует.

Чем тяжелее ХОБЛ, тем выше затраты на ее лечение, причем соотношение различных затрат (на стационарную, амбулаторно-поликлиническую помощь, медикаменты и др.) изменяется в зависимости от степени тяжести заболевания. Так, например, анализ бремени ХОБЛ, проведенный в Швеции, по-

казал, что прямые затраты на лечение больных с тяжелой степенью заболевания в 3 раза выше, чем затраты на лечение пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести, и в 10 раз выше, чем на лечение больных с легкой степенью заболевания. У больных с тяжелой ХОБЛ основная часть затрат приходилась на госпитализацию, меньше – на медикаментозную терапию и < 10 % – на амбулаторно-поликлиническое лечение и кислородотерапию. При ХОБЛ средней степени тяжести большая часть средств расходовалась на медикаментозную терапию, небольшое количество – на стационарное и амбулаторно-поликлиническое лечение. У пациентов с легкой степенью ХОБЛ затраты распределялись поровну между медикаментозной терапией и амбулаторно-поликлиническим лечением (рис. 1) [14].

В 2010 г. опубликованы данные по затратам на лечение ХОБЛ различной степени тяжести в Великобритании. Средняя стоимость лечения ХОБЛ легкого течения составляет 226 фунтов стерлингов (10 029 р.), средней тяжести – 514 фунтов (22 811 р.), а тяжелой – 1 026 фунтов (45 534 р.) в год, т. е. затраты на лечение легкой ХОБЛ составляют всего 1/4–1/5 от затрат государства на лечение тяжелой ХОБЛ [15].

Результаты Российского исследования бремени болезни [1] согласуются с мировой практикой. Прямые затраты на лечение ХОБЛ в России в 2007 г. составили 8,057 млрд р., из них около 6 млрд р. было потрачено на стационарное лечение (рис. 2).

Непрямые затраты государства включают в себя выплаты по временной утрате нетрудоспособности, пенсий по инвалидности, а также недополученный вклад в валовой региональный продукт (ВРП) в результате невыхода работника на работу. Всего не прямые затраты на ХОБЛ в 2007 г. составили 8,122 млрд р. Наибольшая доля расходов в этой группе приходилась на недополученный вклад в ВРП (рис. 3).

Результаты отечественного исследования бремени ХОБЛ еще раз подтверждают, что наибольший вклад в экономический ущерб от данного заболевания вносят больные с тяжелой степенью патологии, а также частыми обострениями. Поэтому в лечении ХОБЛ необходимо сделать акцент на ведении пациентов с легкими и среднетяжелыми формами заболевания. Исключение (или, по крайней мере, сведение

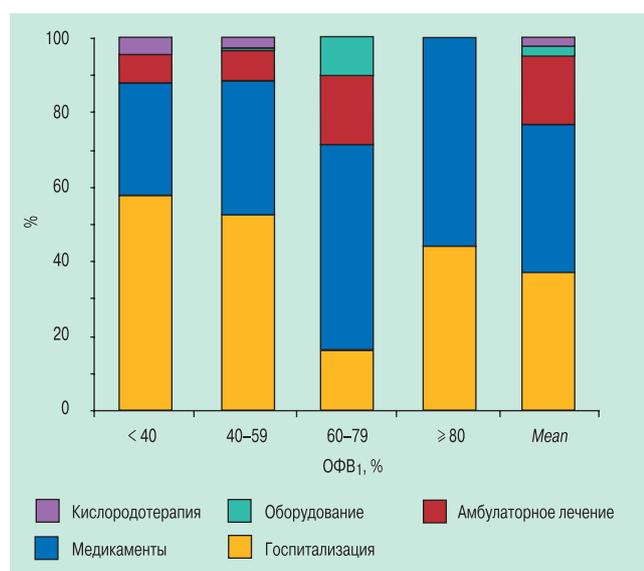


Рис. 1. Распределение затрат на лечение ХОБЛ в зависимости от степени тяжести заболевания [14]

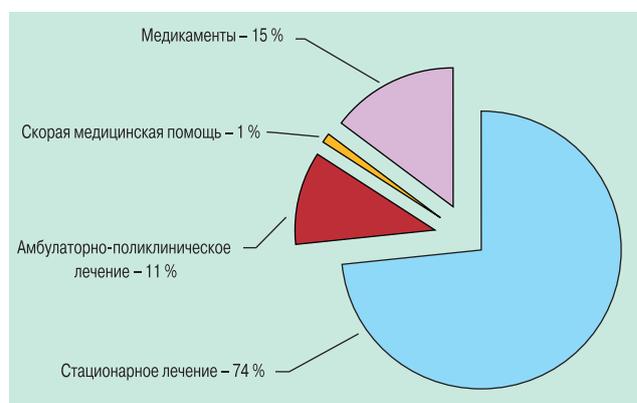


Рис. 2. Структура прямых затрат государственной системы здравоохранения в России [1]

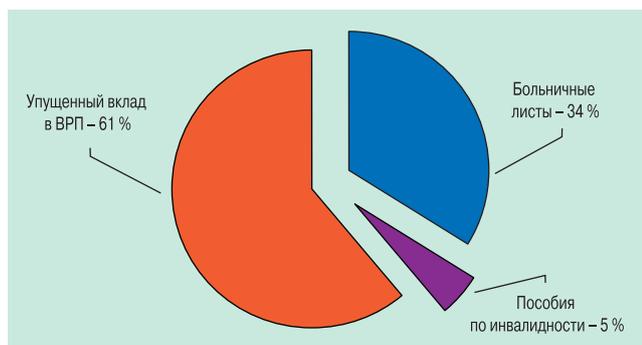


Рис. 3. Структура не прямых затрат государственной системы здравоохранения в России [1]

к минимуму) факторов риска и правильно подобранная фармакотерапия позволяют значительно замедлить прогрессирование заболевания и обеспечить адекватный контроль над симптомами ХОБЛ, что способно значительно снизить расходы на госпитализацию и оплату нетрудоспособности, а значит, и экономический ущерб от ХОБЛ в целом [16].

Экономическая эффективность бронхолитиков

В числе бронхолитиков, применяемых для терапии ХОБЛ, тиотропия бромид является одним из наиболее эффективных препаратов. По положительному влиянию на показатели спирометрии, риск обострений и способность выполнять физические нагрузки, тиотропий достоверно превосходит салметерол и ипратропиум и примерно эквивалентен формотеролу [17]. Изучение долговременных эффектов тиотропия в ходе 4-летнего исследования UPLIFT [5] показало, что этот препарат способен снизить общую летальность у больных ХОБЛ и обеспечить более высокие показатели спирометрии (ОФВ₁ – на 47–65 % выше) по сравнению с обычной терапией. Есть данные, которые показывают, что на более ранних этапах заболевания использование тиотропия позволяет замедлить прогрессивное падение функции легких, связанное с прогрессированием заболевания. Однако с точки зрения оценки затрат самым важным результатом применения тиотропия является снижение числа обострений и госпитализаций. По сравнению с использованием обычной современной терапии, у больных, получавших тиотропий, госпитализации отмечались на 14 % реже [5].

В настоящее время опубликовано немало работ, посвященных фармакоэкономическому анализу эффективности тиотропия бромида в сравнении с другими методиками лечения ХОБЛ.

В 2004 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования прямых медицинских затрат у больных с ХОБЛ с позиции государственной системы здравоохранения США [18]. Вычислялись затраты на лечение тиотропием или плацебо (оба в комбинации с традиционной схемой лечения ХОБЛ). У пациентов, получающих тиотропий, частота обострений была снижена на 20 %, госпитализаций – на 40 % и дней, проведенных в стационаре, – на 50 % по сравнению с традиционной схемой

лечения, что косвенно свидетельствовало о гораздо более высокой эффективности препарата по сравнению с традиционно используемыми методами лечения. Затраты на стационарное лечение больных, получавших тиотропий в комбинации с традиционной терапией, были существенно ниже, чем на пациентов, получавших плацебо и традиционную терапию ($1\,738 \pm 259$ и $2\,793 \pm 453$ долл. США (т. е. 52 140 и 83 790 р.) соответственно). Таким образом, затраты на госпитализацию при использовании тиотропия были уменьшены более чем на 1 000 долл. США (около 30 000 р.). Разница в общих прямых затратах на лечение ХОБЛ составила 1 043 долл. США (31 290 р.) в пользу тиотропия, при этом затраты, связанные со стационарным лечением, составили около 48 % от общих затрат на терапию ХОБЛ.

Первое сравнительное исследование фармакоэкономической эффективности тиотропия по сравнению с другим монопрепаратом для лечения ХОБЛ было проведено *J.B. Oostenbrink et al.* [19]. Авторы выполнили проспективный фармакоэкономический анализ, основанный на результатах двух 1-годичных рандомизированных двойных слепых сравнительных исследований эффективности и безопасности тиотропия и ипратроприума в Нидерландах и Бельгии. Акцент в исследованиях делался на экономически значимых показателях эффективности. Частота обострений в группе тиотропия была уменьшена на 27 % в сравнении с ипратропиумом (0,74 и 1,1 обострения в год соответственно). 17 % пациентов с обострением, получавших тиотропий, нуждались в госпитализации, тогда как в группе ипратропиума этот показатель был равен 23 %. Несмотря на то, что общие затраты на лечение пациентов из группы тиотропия были немного выше (1 721 и 1 541 евро, т. е. 68 840 и 61 640 р., в группах тиотропия и ипратропиума соответственно), было отмечено снижение затрат, связанных со стационарным лечением у пациентов, получавших тиотропий (на 273 евро – 10 920 р.).

Недавно опубликованный фармакоэкономический анализ, изучавший экономическую эффективность применения тиотропия по сравнению с антихолинергическим препаратом короткого действия и β_2 -агонистом, показал следующие результаты [15]. Средние затраты на лечение тиотропием составили 1 350 фунтов стерлингов (59 913 р.) в год, салметеролом – 1 404 фунтов (62 310 р.) в год, и ипратропиумом – 1 427 фунтов (63 330 р.) в год. Перевод пациента с β_2 -агониста на тиотропий экономит до 230 фунтов (10 207 р.) в год. При этом снижение затрат на лечение тиотропием по сравнению с другими препаратами, изученными в исследовании, происходит за счет уменьшения частоты и продолжительности обострений.

Существует достаточно небольшое количество исследований, изучающих эффективность и безопасность комбинированного лечения ХОБЛ. Там, например, в независимом канадском исследовании OPTIMAL [20] добавление салметерола / флутиказона (Серетид) к тиотропию не дало статистически

значимого снижения числа обострений (однако при этом снижалось число госпитализаций) по сравнению с монотерапией тиотропием. В другом исследовании – CLIMB [21] – тиотропий и будесонид / формотерол (Симбикорт) выступали в качестве синергистов, достоверно снижая число обострений и госпитализаций. Полученные данные позволили в 2010 г. провести экономический анализ монотерапии тиотропием по сравнению с комбинированным лечением. Было показано, что монотерапия тиотропием немного дешевле комбинации тиотропий / сальметерол (2 678 (1 950–2 536) и 2 801 (2 306–3 362) канад. долл., т. е. 77 662 и 81 229 р. соответственно). Наиболее затратным является лечение с использованием комбинации тиотропий / сальметерол / флутиказон (4 042 (3 228–4 994) канад. долл. – 117 218 р.). Несмотря на более высокую клиническую эффективность комбинации тиотропий / сальметерол / флутиказон (снижение количества обострений), общие затраты на лечение тройной комбинацией гораздо выше, чем только тиотропием. Авторы делают вывод, что использование комбинаций тиотропий / сальметерол и тиотропий / сальметерол / флутиказон экономически неэффективно. Затраты на препараты, назначаемые в комбинации с тиотропием, не оправдывают достигнутого клинического эффекта [22].

Качество жизни больных ХОБЛ

При лечении пациентов с ХОБЛ важно принимать во внимание не только сугубо клинические показатели состояния пациента и экономические параметры назначаемой терапии. Качество жизни (КЖ) больного ХОБЛ также является важным параметром, характеризующим успешность проводимого лечения.

Дополнительный год качественной жизни (*Quality-Adjusted Life Year* – QALY) – универсальный показатель, связанный со здоровьем, применимый для всех людей и всех заболеваний [11]. QALY является наиболее часто применяемым в различных исследованиях индикатором, характеризующим КЖ пациентов.

В 2007 г. были опубликованы результаты исследования, посвященного экономическому анализу влияния препаратов для лечения ХОБЛ на КЖ больных. Данные о КЖ и стоимости ХОБЛ были взяты из систематического обзора литературы, включающего в себя анализ публикаций с 1 января 1980 г. по 14 апреля 2006 г. [23]. Уровень КЖ больных, лечившихся тиотропием, был статистически достоверно выше, чем у больных, получавших сальметерол. Сравнение экономической составляющей терапии пациентов, получающих сальметерол и тиотропий, показало следующие результаты: затраты на QALY пациентов, лечившихся тиотропием, оказались существенно ниже затрат на дополнительный QALY больных из группы сальметерола (26 094 (11 780–77 214) и 41 000 (23 650–98 750) долл. США соответственно, т. е. 782 790 и 1 230 000 р. соответственно).

Таблица
Вероятность эффективности затрат на препараты для лечения ХОБЛ в зависимости от уровня готовности платить, % [15]

Сравниваемые препараты	Готовность платить		
	0 за QALY	20 000 фунтов за QALY	30 000 фунтов за QALY
Тиотропий в сравнении с сальметеролом	86	97	98
Тиотропий в сравнении с ипратропиумом	87	99	100

Исследование КЖ больных ХОБЛ в Великобритании, получающих тиотропий, ипратропиум и сальметерол, показало, что лечение тиотропием является наилучшей стратегией выбора в сравнении с ипратропиумом и сальметеролом, т. к. при его использовании больной выигрывает больше дополнительных лет качественной жизни. Проведенный анализ эффективности затрат на лечение 3 препаратами показал, что при готовности платить (имеется в виду максимальное количество денег, которое можно получить от индивидуума за товар, на который обычно нет рыночной цены, в нашем случае это 1 год качественной жизни), равной 0, вероятность того, что затраты на лечение тиотропием будут экономически эффективными, составляет > 85 %. Чем больше готовность платить за повышение КЖ, тем выше вероятность того, что затраты на тиотропий будут эффективнее, чем затраты на другие препараты для лечения ХОБЛ (таблица). В любом случае, назначение тиотропия больным ХОБЛ с высокой вероятностью является более экономически выгодным в плане повышения КЖ пациентов, чем назначение других бронхолитиков [15].

Сокращение расходов на ХОБЛ: реальная практика

Мировая практика показывает, что основная доля прямых затрат на лечение ХОБЛ приходится на расходы, связанные со стационарным лечением. В 90-х гг. прошлого века в Финляндии в рамках Национальной программы по ХОБЛ была сформулирована задача – сокращение числа госпитализаций на 1/4 за счет оптимизации амбулаторной помощи. К 2006 г. цель была достигнута: общее количество койко-дней у больных ХОБЛ было сокращено на 27 %, при этом продолжительность госпитализации осталась неизменной (в среднем, 9 дней). Снижение количества госпитализаций стало возможным благодаря широкому применению терапии ХОБЛ, направленной на предотвращение обострений в амбулаторно-поликлинических условиях. Одним из препаратов, применяемых в рамках этой программы, является тиотропий. Его получают около 15 % пациентов с ХОБЛ. Благодаря изменению схем терапии произошло заметное перераспределение затрат (рис. 4) [24].

Затраты системы здравоохранения Финляндии на медикаментозную терапию с 1996 по 2006 гг. увеличились на 35 %. При этом сокращение затрат на госпитализацию составило 46 % (с 35 до 19 млн ев-

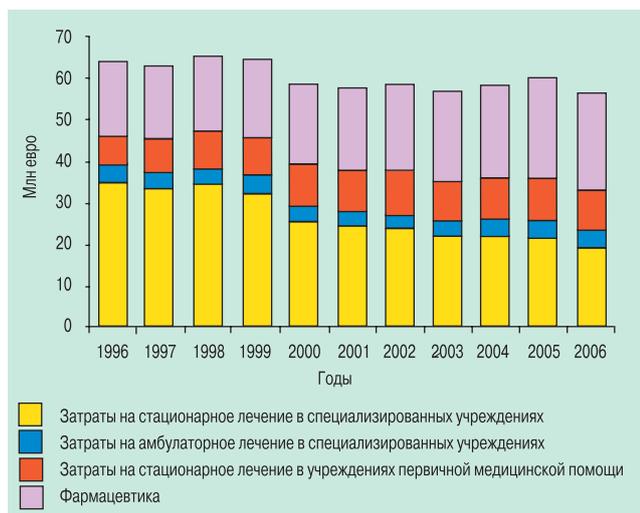


Рис. 4. Распределение затрат на медицинскую помощь больным ХОБЛ в Финляндии [24]

по – 1 400 и 760 млн р. соответственно). Перераспределение затрат на медицинскую помощь в рамках Национальной программы привело к сокращению общих затрат на ХОБЛ на 6 %.

Национальная программа по ХОБЛ Финляндии наглядно показала, что оптимизация терапии пациентов в условиях амбулаторной практики ведет к снижению экономического ущерба, наносимого государству этой патологией, даже в условиях неуклонно возрастающей заболеваемости.

Отечественный опыт оптимизации лекарственной терапии при ХОБЛ также оказался успешным [25]. В Новосибирской области была разработана и принята областная отраслевая программа "Повышение качества жизни больных ХОБЛ", содержание которой заключалось в финансировании и организации мероприятий по лечению ХОБЛ препаратом тиотропия бромид. Общая стоимость областной отраслевой программы составила 372 000 р., направленных на централизованную закупку препарата Спирива для лечения больных, работающих на вредном производстве Искитимского района Новосибирской обл. Больные ХОБЛ наблюдались цеховым терапевтом, районным пульмонологом и специалистами кафедры госпитальной терапии Новосибирской государственной медицинской академии. Продолжительность наблюдения составила 6 мес. По итогам программы подсчитывались прямые и косвенные затраты на лечение ХОБЛ.

Затраты на лечение больных ХОБЛ, включая стоимость препарата, составили 645 812 р. С учетом снижения сроков временной нетрудоспособности, выплаты по больничным листам в 2004 г. уменьшились на 110 032 р. по сравнению с 2003 г., а потери работодателя от невыпущенной в связи с заболеваемостью ХОБЛ продукцией сократились на 667 735 р. Экономия прямых и косвенных затрат, связанных с заболеваемостью и лечением ХОБЛ, составила за 6 мес. 2004 г. 656 455 р. (32,7 %). При расчете затрат на 1 больного отмечено, что общие затраты на 1 больного ХОБЛ за 6 мес. 2004 г. снизились на 21,2 тыс. р. по сравнению с 2003 г.

Заключение

ХОБЛ – высокочувствительное заболевание, наносящее значительный экономический ущерб государственной системе здравоохранения и обществу. В настоящее время система ведения пациентов с ХОБЛ организована так, что основные затраты на лечение приходится на стационарный этап медицинской помощи. Многочисленные исследования доказали, что применение тиотропия бромидов позволяет существенно снизить затраты на стационарное лечение пациентов за счет уменьшения количества обострений, снижения частоты и продолжительности госпитализации. Данный факт подтвержден не только результатами клинико-экономических исследований. Итоги внедрения Национальной программы по ХОБЛ в Финляндии и программы "Повышение качества жизни больных ХОБЛ" в Новосибирской обл. показали, что применение тиотропия для лечения пациентов с ХОБЛ клинически эффективно и экономически оправдано.

Таким образом, тиотропия бромид (Спирива) является эффективным бронхолитиком для лечения ХОБЛ, применение которого на всех этапах лечения пациентов способно снизить риск обострений ХОБЛ, обеспечить лучшие показатели спирометрии, снизить выраженность симптомов и улучшить качество жизни пациентов. При этом, использование тиотропия позволяет оптимизировать затраты государственной системы здравоохранения и общества на лечение ХОБЛ.

Литература

1. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. РБОФ "Качество жизни", НИИ КЭФФ, М.: 2009.
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (6): 532–555.
3. *Halpin D.M.G.* Health economics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 227–233.
4. *Connors A.F., Dawson N.V., Thomas C. et al.* Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 959–967.
5. *Tashkin D., Celli B., Senn S. et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554.
6. *Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al.* A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
7. *Dusser D., Bravo M.L., Iacono P.* The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 547–555.
8. *Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al.* Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2010; 137 (1): 20–30.
9. *Calverley P.M.A., Anderson J.A., Celli B. et al.* Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (8): 775–789.

10. *Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J. A., Nannini L. J. et al.* Safety and efficacy of combined long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting beta-agonists monotherapy for stable COPD: A systematic review. *Chest* 2009; 136 (3): 1029–1038.
11. Бергер М.Л., Бингефорс К., Хедблом Э.С. и др. (ред.) Смит М. Д. (отв. ред.). Затраты, качество и результаты в здравоохранении: книга терминов ISPOR: Пер. с англ. М.: Ньюдиамед; 2009.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Web site. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A Guide for Health Care Professionals. Updated 2007. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Available at: <http://www.goldcopd.com>. Accessed February 12, 2008.
13. Morbidity and mortality: 2002 chart book on cardiovascular, lung and blood diseases. NIH / NHLBI. May 2002. 17.
14. *Jansson S.A., Andersson F., Borg S. et al.* Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest* 2002; 122 (6): 1994–2002.
15. *Gani R., Griffin J., Kelly S. et al.* Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2010; 19 (1): 68–74.
16. *Naik Sh., Kamal Kh.M., Keys P.A., Mattei T.J.* Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *ClinicoEcon. Outcomes Res.* 2010; 2: 25–36.
17. *Tashkin D.P., Cooper C.B.* The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004; 125: 249–259.
18. *Friedman M., Menjoge Sh., Anton S.F., Kesten S.* Healthcare costs with tiotropium plus usual care versus usual care alone following 1 year of treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disorder (COPD). *ParmacoEcon.* 2004; 22 (11): 741–749.
19. *Oostenbrink J.B., Rutten van Molken M.P.M.H., Al M.J. et al.* One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 241–249.
20. *Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al.* Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.
21. *Welte T., Miravittles M., Peterson S. et al.* Budesonide / formoterol added to tiotropium improves the management of COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179: A6192.
22. *Najafzadeh M., Marra C.A., Sadatsafavi M. et al.* Cost effectiveness of therapy with combinations of long acting bronchodilators and inhaled steroids for treatment of COPD. *Thorax* 2008; 63: 962–967.
23. *Oba Y.* Cost-effectiveness of long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin. Proc.* 2007; 82 (5): 575–582.
24. Архипов В.В. Фармакоэкономический подход к терапии хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum* 2006; 12 (3):16–19.
25. Павленко С.С., Павленко Н.С., Куделя Л.М. и др. Исследование эффективности лечения больных хронической обструктивной болезнью легких препаратом Спирива (тиотропия бромид) в Новосибирской области. *Пульмонология* 2005; 4: 92–96.

Информация об авторе

Архипов Владимир Владимирович – к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ММА им. И.М.Сеченова; тел. 966-54-14; e-mail: 9665414@gmail.com

Поступила 06.07.10
© Архипов В.В., 2010
УДК 616.24-036.12-085



**Глобальное исследование
в области ХОБЛ**

**СПИРИВА® продемонстрировала
долгосрочное положительное влияние
на клиническое течение ХОБЛ, по данным
4-х летнего глобального исследования UPLIFT^{1,2,3} :**

**Стойкое улучшение функции легких и повышение качества жизни
Снижение риска обострений и связанных с ними госпитализаций
Влияние на смертность**

**Назначайте СПИРИВУ® раньше и помогайте
вашим пациентам сохранить более активный
образ жизни^{1,2,3}**



РАННЕЕ НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ

**сохранение активного
образа жизни завтра**

* Изучение долгосрочного влияния тиотропия на функцию легких
1. Дополнительные первичные точки оценки стали оценивать функцию легких (пре- и постбронходилатационный ОФВ1), были статистически не достоверны. Вторичные конечные точки включали оценку: улучшения функции легких и качества жизни, частоты обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций, а также смертности.

Литература:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: executive summary). Updated 2007. <http://www.goldcopd.com>. Accessed September 5, 2008.
2. Tashir CP, Celli B, Senn S, et al, on behalf of the UPLIFT[®] (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-1554.
3. Адреев С.Н., Результаты глобального исследования UPLIFT: Влияние тиотропия на течение ХОБЛ, Справочник пульмонологического врача, 2008, №14-15, стр.30-35.



Московское представительство
Пфайзер Интернационал ЭлДаблЮ
105004 Москва, Таганская ул., 21
Телефон (495) 858-5525



**Boehringer
Ingelheim**

Московское представительство
Борингер Ингельхайм Фарма ГмбХ
119048 Москва, Дольская ул., 29/9, стр. 1
Телефон (495) 411-7901

SPIRIVA®
(tiotropium)



Жизнь. Продолжение следует.

Имеется противопоказание, проконсультируйтесь у врача.
Для получения более подробной информации обратитесь к инструкции по применению препарата. Препарат СПИРИВА® разработан компанией Boehringer Ingelheim, его производство осуществляет компания Pfizer и Boehringer Ingelheim.
Рег. номер: П №05410001 от 18.11.2007. Отвержено в России, SP-1-2006. Не гравированный.

Этиопатогенез легочных кровотечений

1 – ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 7;

2 – Городская клиническая больница им. С.П.Боткина: 125284, Москва 2-й Боткинский пр-д, 5;

3 – филиал "Мединцентра" ГлавУпДК МИД России: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5;

4 – поликлиника ЗАО "Алина": 461760, Оренбургская обл., г. Абдулино, ул. Школьная, 2

N.E.Chernekhovskaya, I.Yu.Korzheva, A.V.Povalyayev, V.G.Andreev

Etiopathogenesis of pulmonary hemorrhage

Key words: inflammatory lung diseases, lung hemorrhage, tuberculosis, cancer, benign tumour.

Ключевые слова: воспалительные заболевания легких, легочное кровотечение, туберкулез, рак, доброкачественная опухоль.

Легочные кровотечения (ЛК) являются серьезным, нередко смертельным, осложнением различных, чаще всего воспалительных, заболеваний органов дыхания и наблюдаются у 7–15 % больных, поступающих в пульмонологические отделения [1, 2]. Несмотря на определенный прогресс в области хирургии, связанный с появлением малоинвазивных методов лечения, высокая летальность, иногда достигающая 66,7 %, свидетельствует о существовании ряда нерешенных проблем [3–5]. Широкий арсенал средств борьбы с этим грозным осложнением, часть из которых основана на неверном представлении о патогенезе легочных кровотечений, нередко затрудняет выбор оптимальной тактики лечения, приводит к необоснованному расширению показаний к объемным хирургическим вмешательствам, что неблагоприятно отражается на непосредственных результатах и способствует неудовлетворительной реабилитации больных в отдаленном периоде [6, 7]. ЛК приобретают еще более весомое значение в условиях нарастания заболеваемости хроническими воспалительными, нагноительными и опухолевыми заболеваниями легких [8, 9].

Легкое – это орган с двойной системой кровоснабжения, поэтому источником кровотечения могут быть сосуды как малого, так и большого круга кровообращения. В системе легочного кровообращения существуют артерио-венозные анастомозы – между бронхиальной системой и сосудами малого круга, которые в норме не функционируют, а вступают в действие только в результате повышения давления в малом круге кровообращения, что предохраняет правый желудочек от перегрузки.

ЛК могут осложнять течение многих заболеваний дыхательных путей и легких, сердечно-сосудистой системы и крови [10–12]. Кроме того, они могут наблюдаться при ряде системных заболеваний [13], передозировке лекарственных веществ и интоксикации. ЛК могут возникать при некоторых врожденных пороках развития органов дыхания и сосудов легких [14–16]. У пожилых пациентов причину раз-

рыва мелких сосудов и кровотечение связывают с атеросклерозом ветвей легочных или бронхиальных артерий [17].

Наиболее частыми причинами ЛК являются хронические воспалительные заболевания легких (30–33 %), туберкулез (40 %), рак легкого (15 %), а также болезни сердечно-сосудистой системы [18].

В патогенезе ЛК играют роль аррозия сосуда опухолью или воспалением, разрыв сосудистой стенки, излияние крови в альвеолы из бронхиальных артерий, артерииты, диапедезное пропитывание. В литературе имеются указания на возможность высокой интенсивности кровотечения при диапедезном механизме поступления крови из сосудов легких [19].

Основные факторы патогенеза ЛК можно выделить в 3 группы: морфологические (сосудистые), гемодинамические и коагулопатические. Сущность морфологических факторов заключается в том, что в зонах хронического воспаления и пневмосклероза формируются тонкостенные сосудистые сплетения, напоминающие гемангиомы, стенки которых не содержат эластических волокон. Эти сплетения легко разрываются при повышении артериального давления и резких перепадах внутригрудного давления [20].

При развитии некроза или аневризматического расширения стенки сосуда в дальнейшем происходит ее разрыв. Ряд авторов [21, 22] отмечают наиболее частое возникновение ЛК из артерио-артериальных аневризм, получающих кровь из сосудов большого и малого круга кровообращения. По-видимому, наличие указанных аневризм и определяет отсутствие четкого представления о частоте возникновения кровотечения из легочных и бронхиальных артерий.

Гемодинамический фактор выражается в наличии при заболеваниях легких повышенного в 3–5 раз, по сравнению с нормой, давления в малом круге кровообращения, а также подъемов в силу различных причин артериального давления, которое приводит к разрыву измененных стенок сосудов.

Нарушение свертывающей системы крови проявляется в первоначальной гиперкоагуляции с после-

дующим длительным повышением активности фибринолитических факторов [23]. Это препятствует образованию полноценного тромба в дефекте сосуда.

При хроническом бронхите причиной ЛК могут явиться отечная, застойная и полнокровная слизистая оболочка бронхов, а также разрастание грануляций в просвете бронхов [24]. Нередко причиной ЛК является атрофический трахеобронхит, характеризующийся истончением слизистой оболочки и обильной гипervasкуляризацией подслизистого слоя [25, 26].

При хронических воспалительных заболеваниях легких наблюдается сужение ветвей легочной артерии с тромбированием ее дистальных ветвей. Снижение вентиляции и перфузии любого участка легкого приводит к активизации в нем бронхиального кровотока в результате расширения бронхиальных артерий. При этом расширяются существующие в норме и образуются новые патологические анастомозы между бронхиальными и легочными артериями на уровне как крупных артерий, так и артериол, и возникает шунтирование крови слева направо, в т. ч. путем реканализации части тромбированных легочных сосудов. Давление крови в образованном очаге гипervasкуляризации повышается до 120–150 мм рт. ст. Стенки расширенных бронхиальных артерий, бронхолегочных анастомозов и реканализированных легочных артерий отличаются хрупкостью. Высокое давление и непрочность стенок сосудов способствуют возникновению ЛК [27]. При пневмонии отмечается повышенная проницаемость сосудов легких и развивается диapedезное кровотечение [28].

При бронхоэктазиях в результате длительного воспалительного процесса происходят деструктивные изменения поверхностных клеток бронхоассоциированной лимфоидной ткани слизистой оболочки сегментарного бронха. Гранулирующий бронхит с развитием большого количества капилляров в грануляционной ткани приводит к разрушению опорных элементов стенки бронха и расширению его просвета. При разрастании грануляций и их последующем созревании возможны стеноз и даже облитерация просвета бронха (чаще мелких бронхов и бронхиол). Хроническое воспаление в стенке бронха обуславливает нарастание склероза, а формирующаяся фиброзная ткань замещает различные структуры стенки бронха. Выраженный склероз и атрофия мускулатуры бронхиол и альвеолярных ходов сочетаются с резким растяжением альвеол, выпрямлением и истончением их стенок, в дальнейшем развивается необструктивная эмфизема. На фоне хронического воспалительного процесса определяется адаптационная перестройка сосудистой сети. В бронхиальных артериях наблюдается гипертрофия мышечных элементов стенки, которая иногда заканчивается склерозом. Расширенные и извитые бронхиальные артерии в пораженных бронхоэктазиями участках легкого, начиная с субсегментарного уровня ветвления бронхов, располагаются непосредственно в подслизистом слое бронха. Такого рода изменения бронхиальных артерий создают угрозу ЛК [29].

Кроме того, при бронхоэктазиях происходит неоваскуляризация слизистой оболочки бронхоэктаза. Это также может вызвать ЛК [30].

Нагноительные заболевания легких осложняются кровотечением в 30–33 % случаев. При нагноительных заболеваниях легких возникают стойкие нарушения вентиляции и кровообращения, нарушения лимфооттока и оттока крови по бронхиальным венам, в которых возникают флебиты и недостаточность клапанного аппарата [31]. Декомпенсация оттока приводит к еще большему углублению нагноительного процесса и вторичной активизации инфекции. Так создается порочный круг. При этом увеличивается длина бронхиальных артерий, просвет их расширяется, образуются множественные анастомозы между бронхиальными и легочными артериями. Такие расширенные сосуды с повышенным давлением в них могут располагаться на внутренних стенках абсцессов, а аррозия их стенок приводит к массивному ЛК [32, 33].

В настоящее время в России нет тенденции к уменьшению заболеваемости туберкулезом, в связи с этим не уменьшается количество больных с ЛК [34]. Считается, что туберкулез легких осложняется ЛК в 40 % случаев, причем у 15 % больных, умерших от туберкулеза, непосредственной причиной смерти явилось ЛК [35].

ЛК чаще всего наблюдается у больных с активными формами туберкулеза при его прогрессировании [36]. Больные являются бактериовыделителями и эпидемиологически опасны. При туберкулезе легких наблюдаются как специфические, так и неспецифические изменения артерий и вен. Около туберкулезных поражений легкого отмечаются периартриты и перифлебиты в виде инфильтрации адвентиции. Всегда имеет место распространение туберкулезного процесса на стенку артерии или вены. В сосудах среднего и мелкого калибра просвет суживается за счет выраженной гипертрофии продольного мышечного слоя. Сосуды крупного калибра характеризуются относительным расширением с разрастанием внутренней оболочки. Это сопровождается увеличением количества бронхопульмональных артерио-венных анастомозов. Данная перестройка сосудов малого круга кровообращения является морфологическим компонентом прекапиллярной гипертонии. При идентификации кислых мукополисахаридов установлено неравномерное пропитывание и пониженное содержание хондроитинсерной кислоты и гепарина. Все это влияет на эластичность сосудов, а в условиях гипертонии они становятся более хрупкими, ломкими, что создает условия для разрыва легочных сосудов каверны [37].

При неактивном туберкулезе кровотечение возникает редко. Однако на фоне неактивных метатуберкулезных изменений иногда развиваются неспецифические и грубые рубцовые процессы. Именно они приводят к перестройке и деформации мелких бронхиальных и легочных артерий, к их расширению (лакуны) и аневризмам. Эти изменения, в свою очередь, ведут к легочной гипертонии и кровотечению.

При анализе случаев скоропостижной смерти в результате ЛК в очагах туберкулезного воспаления определяются васкулиты сегментарных и субсегментарных ветвей легочной артерии, которые проявляются клеточной инфильтрацией и неравномерным пропитыванием стенок сосудов белками плазмы. Васкулитам сопутствуют тромбозы ветвей легочной артерии. Обтурация тромбом ветвей легочной артерии приводит к повышению давления в малом круге кровообращения. Васкулиты, тромбозы и аневризмы в условиях легочной гипертензии приводят к нарушению целостности кровеносных сосудов [38].

Кроме того, при фиброзно-кавернозном туберкулезе источником ЛК являются избыточно развитые в зоне очагов фиброза и туберкулезных каверн сети расширенных бронхиальных сосудов (вплоть до развития веретенообразных и мешковидных аневризм). При аррозии или разрыве стенки аневризмы возникает ЛК.

В литературе имеются сведения об участии бронхиальных артерий в генезе ЛК при туберкулезе. Так, И.Х.Рабкин и др. [39] обнаружили в стенке каверны густую сеть бронхиальных артерий, местами неравномерно расширенных. Изучая состояние бронхиальных артерий с помощью селективной ангиографии у больных туберкулезом с ЛК, авторы установили рентгенологические признаки, подтверждающие участие бронхиальных артерий в возникновении данного осложнения. К ним относятся экстравазация – вытекание контрастного вещества из русла сосуда, тромбоз мелких бронхиальных артерий, аневризмоподобное расширение периферических ветвей, артерио-артериальные и артерио-венозные бронхолегочные анастомозы, в результате которых происходит сброс аортальной крови под высоким давлением из бронхиальных артерий в легочные. Учитывая то, что легочные сосуды не адаптированы к высокому артериальному давлению, а также неполноценность стенок анастомозов, можно предположить, что источником кровотечения служат аррозированные или разорвавшиеся сосуды системы легочной и бронхиальной артерий или же анастомозы между ними.

При быстром прогрессировании специфического инфильтративного воспалительного процесса распространяющийся творожистый некроз может разрушить стенки сосудов и вызвать ЛК [40]. Даже в условиях специфической антибактериальной терапии отсутствуют продуктивные эндovasкулиты, приводящие к облитерации просвета сосудов, и чаще образуются их аневризматические расширения. Их разрыв или аррозия приводят иногда к смертельным, профузным ЛК.

В развитии ЛК у больных туберкулезом с легочным сердцем определенное значение придается системе свертывания крови и фибринолиза. Известно, что ткань легкого содержит высокоактивный тканевой тромбопластин, участвует в синтезе гепарина, служит главным источником тканевого активатора профибринолизина, вырабатывает активаторы фибринолиза. Некоторые авторы объясняют наклон-

ность к кровотечениям у больных легочным туберкулезом недостаточностью синтеза протромбина печенью. Л.Б.Худзик и др. [41] установили снижение активности XIII фактора плазмы (фибриназы), вследствие чего сгусток фибрина образуется быстро, но остается рыхлым. Установлено, что в момент ЛК фибринолитическая активность плазмы повышена.

У больных с бронхолитиазом кровотечение чаще наблюдается при интрамуральном расположении окаменевшего лимфатического узла по типу "айсберга", когда меньшая его часть выступает в просвет бронха, а большая – находится в стенке бронха. Чаще всего интрамурально расположенная часть соприкасается с сосудом легкого. Это может быть бронхиальная артерия или вена, а иногда и стенка аорты. В связи с этим кровотечение может быть профузным, смертельным [42, 43].

Частой причиной массивных ЛК являются легочные мицетомы – разрастание грибов в остаточных внутрилегочных полостях. Наиболее часто мицетомы образуют грибы рода *Aspergillus*. Обычно мицетомы формируются в легочных кавернах, кистах, хронических абсцессах легких. Кровотечение наблюдается у 15 % больных [44].

При раке легкого как начальный симптом заболевания ЛК возникает у 20 % пациентов [45], а в финале – у 60 % больных [46]. Рак легкого вызывает ЛК в тот период, когда произошел некроз или распад опухоли, разрушена стенка бронха, а в окклюзированном участке легкого развилась пневмония или абсцесс. В результате злокачественного процесса происходит разрыв вновь образованных тонкостенных лагун и сети мельчайших сосудов, лишенных эластической оболочки [8, 47, 48]. Таким образом, кровотечение при раке легкого указывает либо на значительное поражение крупных бронхов, либо на некротические изменения легочной паренхимы.

Доброкачественные опухоли трахеобронхиального дерева (аденома, сосудистые опухоли) осложняются кровотечением в 60 % случаев [49]. Эти опухоли очень хорошо снабжаются кровью, а при сильном кашле или воспалении повреждается их гиперваскуляризированная поверхность [50, 51].

При инородных телах бронхов кровотечение может возникнуть как из-за ранения его стенки, так и из-за пролежня стенки бронха при длительно находящемся в его просвете инородном теле [52, 53].

Легочный эндометриоз – заболевание, характеризующееся попаданием, внедрением и пролиферацией клеток эндометрия в ткани легкого. Развитию эндометриоза способствуют акушерские операции и роды. При легочном эндометриозе у женщин ЛК возникает синхронно с менструальным кровотечением из патологических участков легкого, имеющих строение эндометрия. Причинами, приводящими к кровотечению из эндометриозных очагов, могут быть инфекции, травмы, физическая нагрузка и другие факторы [54].

Выше изложенное позволяет утверждать, что патогенез ЛК сложен, неоднозначен и подлежит дальнейшему исследованию клиницистами.

Литература

1. Сан С.А. (ред.). Неотложные состояния в пульмонологии. М.: Медицина; 1986.
2. Острая массивная кровопотеря. Воробьев А.И., Гордечский В.М., Шулушко Е.М. и др. М.: Медицина; 2001.
3. Каримов Ш.И., Кротов Н.Ф., Боровский С.П. и др. Пути снижения летальности при легочных кровотечениях. Грудная и серд.-сосуд. хир. 2000; 3: 53–57.
4. Revel M.P., Fournier L.S., Hennebicque A.S. et al. Can CT replace bronchoscopy in the detection of the site and cause of bleeding in patients with large or massive hemoptysis? Am. J. Roentgenol. 2002; 179 (5): 1217–1224.
5. Taylor R.V. Difficult diagnosis. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1985.
6. Шулушко А.М., Овчинников А.А., Ясногородский О.О., Мотус И.Я. Эндоскопическая торакальная хирургия. М.: Медицина; 2006.
7. Ding J.A., Jin F., Zhang L. Indication for emergency pulmonary resection in patients with massive hemoptysis. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 1994; 17 (2): 75–77.
8. Федченко Г.Г., Чернеховская Н.Е., Салгагарова О.Р., Андреев В.Г. Лучевая и эндоскопическая семиотика рака легкого. Пульмонология 2004; 6: 49–54.
9. Ventsiavichus W., Tsitsenas S. Pulmonary hemorrhages of different etiology: diagnosis and treatment. Probl. Tuberk. Bolezn. Legk. 2005; 1: 40–43.
10. Киргинцев А.Г. Кровохарканье и легочное кровотечение. Рос. мед. журн. 2000; 6: 11–15.
11. Скинский И.М., Радченко В.Г., Данциг И.И. О трактовке и клиническом значении номинаций "кровохарканье" и "легочное кровотечение". Пульмонология 2005; 1: 117–118.
12. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. М.: Медицина; 1999.
13. Пилипчук Н.С., Борисенко Г.А. Легочные кровохарканья и кровотечения при редко встречающихся заболеваниях. Тер. арх. 1988; 3: 131–134.
14. Эгамов Н.Э. Диагностика и лечение легочных кровотечений: Дис. ...канд. мед. наук. Ташкент; 1993.
15. Bentala M., Grijm K., van der Zee J.H., Kloek J.J. Cardiac bronchus: a rare cause of hemoptysis. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2002; 22 (4): 643–645.
16. Ferretti G.R., Arbib F., Bertrand B., Coulomb M. Hemoptysis associated with pulmonary varices: demonstration using computed tomographic angiography. Eur. Respir. J. 1998; 12 (4): 989–992.
17. Basoglu A., Celik B., Yetim T.D. Massive spontaneous hemopneumothorax complicating rheumatoid lung disease. Ann. Thorac. Surg. 2007; 83 (4): 1521–1523.
18. Перельман М.И. Легочное кровотечение. Consilium Medicum 2006; 8 (3): 88–92.
19. Овчинников А.А. Кровохарканье и легочное кровотечение. Мед. помощь 2005; 5: 3–9.
20. Козловский В.И., Карпицкий А.С., Шиленок Д.В. Кровохарканье и легочное кровотечение. Воен.-мед. журн. 1997; 6: 29–35.
21. Добровольский С.Р., Филиппова З.П. Смертельное кровотечение вследствие разрыва врожденной аневризмы легочной артерии. Грудная и серд.-сосуд. хир. 1994; 3: 77–78.
22. Bozkurt A.K. Massive hemoptysis from pulmonary artery aneurysms. Can. Respir. J. 2002; 9 (1): 33–34.
23. Tien H.C., Gough M.R., Farrell R., Macdonald J. Successful use of recombinant activated coagulation factor VII in a patient with massive hemoptysis from a penetrating thoracic injury. Ann. Thorac. Surg. 2007; 84 (4): 1373–1374.
24. Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Андреев В.Г., Шишло В.К. Микроциркуляция и способы ее коррекции. М.:ООО "АРТ-ОМЕГА"; 2003.
25. Чернеховская Н.Е., Ярема И.В. Деформирующий бронхит. М.: ООО "Экономика и информатика"; 2000.
26. Чернеховская Н.Е., Ширяева Е.Н., Андреев В.Г., Поваляев А.В. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексной терапии больных атрофическим деформирующим бронхитом, осложненным кровохарканьем. Лазер. мед. 2007; 1: 4–7.
27. Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Андреев В.Г. Системная патология при хронической обструктивной болезни легких. М.: ООО "Экономика и информатика"; 2005.
28. Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Чернеховская Н.Е. Пневмония. М.: ООО "Экономика и информатика"; 2002.
29. Чернеховская Н.Е., Ярема И.В. Хронические обструктивные заболевания легких. М.: ООО "Петит"; 1998.
30. Чернеховская Н.Е., Федченко Г.Г., Андреев В.Г., Поваляев А.В. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания. М.: "МЕДпресс-информ"; 2007.
31. Чернеховская Н.Е., Федченко Г.Г., Андреев В.Г. Рентгено-эндоскопическое исследование в диагностике и лечении больных с полостными образованиями легких. Пульмонология 2004; 6: 44–48.
32. Стручков В.И., Недвецкая Л.М., Долина О.А. Хронические нагноительные заболевания легких, осложненные кровотечением. М.: Медицина; 1985.
33. Werber Y.B., Wright C.D. Massive hemoptysis from a lung abscess due to retained gallstones. Ann. Thorac. Surg. 2001; 72 (1): 278–279.
34. Свистунова А.С., Чернеховская Н.Е. Туберкулез и внутренние болезни. М.: Изд. центр "Академия"; 2005.
35. Рожавская Ю.В. Легочные кровотечения у больных туберкулезом. Пробл. туб. 1998; 4: 50–54.
36. Teeratakulpisarn J., Srinakaran J., Tontisirin C. et al. Pulmonary tuberculosis in a child presenting with acute hemoptysis. Pediatr. Pulmonol. 2006; 41 (1): 98–101.
37. Сигаев А.Т., Перфильев А.В., Чуканов В.И. Сцинтиграфическая оценка микроциркуляторного русла легких и внутригрудных лимфатических узлов у больных инфильтративным туберкулезом легких. Пробл. туб. 1998; 6: 44–48.
38. Киргинцев А.Г. К вопросу о возможности прогнозирования асфиксического легочного кровотечения. Рос. мед. вести 2001; 2: 19–24.
39. Рабкин И.Х., Шехтер Ю.И. Пятнадцатилетний опыт рентгеноэндовазального гемостаза при легочных кровотечениях. В кн.: Современные технологии в торакальной хирургии. М.; 1995. 142–144.
40. Слесаренко С.С. Тактика при легочных кровотечениях. В кн. Скорая медицинская помощь при неотложных состояниях. Саратов; 1993. 82–85.
41. Худзик Л.Б. Легочное кровотечение и неотложная помощь. Тер. арх. 1997; 7: 48–51.
42. Розенштраух Л.С., Рыбакова Н.И., Винер М.Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания. М.: Медицина; 1987.
43. Чернеховская Н.Е. Бронхоскопия. В кн.: Руководство по респираторной медицине. М.; 2007; ч. 1: 325–338.
44. Terzi A., Furia S., Biondani G., Calabro F. Sequential left pneumonectomy and right upper lobectomy for hemoptysis in post-tuberculosis destroyed lung and aspergilloma. Minerva Chir. 2008; 63 (2): 175–179.

45. Чернеховская Н.Е., Коржева И.Ю., Поваляев А.В. Кровохарканье как первое клиническое проявление опухолей легких (диагностика и лечение). В кн.: Проблемы амбулаторной хирургии: Материалы 10-й науч.-практ. конф. М.; 2009. 292–295.
46. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А. Особенности диагностики и лечения рака легкого. Пульмонология 2008; 4: 5–19.
47. Чернеховская Н.Е., Коржева И.Ю., Андреев В.Г., Поваляев А.В. Комплексный эндоскопический гемостаз при раке легкого. В кн.: XIV Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. Москва 21–23 апр. 2010 г. М.; 2010.
48. Husain S.J., Zubairi A.B., Yunus A., Jamil S. Massive hemoptysis as a rare presentation of metastatic choriocarcinoma. J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2006; 16 (3): 235–236.
49. Чернеховская Н.Е., Коржева И.Ю., Андреев В.Г., Поваляев А.В. Доброкачественные эпителиальные опухоли гортани, трахеи и бронхов. Пульмонология 2009; 4: 103–106.
50. Limmer S., Krokowski M., Kujath P. Pulmonary lymphangioma. Ann. Thorac. Surg. 2008 Jan; 85 (1): 336–339.
51. Townshend A.P., Lakshminarayanan B., Ucar A.E. et al. Rare pleural recurrence of typical pulmonary carcinoid tumor 30 years after lobectomy. Ann. Thorac. Surg. 2007; 83 (4): 1523–1524.
52. Чернеховская Н.Е., Андреев В.Г., Поваляев А.В. Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания. М.: "МЕДпресс-информ"; 2008.
53. Чернеховская Н.Е., Коржева И.Ю., Мальцева И.М., Поваляев А.В. Клинико-эндоскопическая диагностика инородных тел бронхов. Пульмонология 2009; 2: 120–123.
54. Кузюкевич П.М. Легочные кровотечения. Здравоохран. Белоруссии 1990; 10: 45–48.

Информация об авторах

Чернеховская Наталья Евгеньевна – д. м. н., проф. кафедры эндоскопии ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования: тел.: (495) 945-05-35; e-mail: chernekhovskaya@mail.ru
Андреев Владимир Георгиевич – д. м. н., глав. врач поликлиники ЗАО "Алина": тел.: (35355) 2-78-78; e-mail: andvlad@km.ru
Коржева Ирина Юрьевна – к. м. н., врач-эндоскопист ГКБ им. С.П.Боткина: тел.: (495) 945-05-35, e-mail: korg@rambler.ru
Поваляев Алексей Владимирович – к. м. н., врач-эндоскопист филиала "Мединцентра" ГлавУпДК МИД России: тел.: 8-926-280-59-55; e-mail: povalyaev.alexey@mail.ru

Поступила 28.04.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-005.1-02

Р.Х.Медалиева

Аппаратное снижение концентрации аллергенов в зоне дыхания – новая методика немедикаментозного лечения больных тяжелой бронхиальной астмой

ООО "Криотек": 119991, Москва, ул. Вавилова, 38, к. 1

R.Kh.Medalieva

A new method of non-drug treatment of severe bronchial asthma: a hardware reduction of allergen concentration in a respiration area

Key words: atopic bronchial asthma, allergen, the environment.

Ключевые слова: atopическая бронхиальная астма, аллерген, окружающая среда.

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему остается одной из наиболее распространенных патологий во всех возрастных группах, и отмечается тенденция к ее неуклонному и значительному росту [1, 2]. По данным Документа "Предупреждение аллергии и аллергической астмы", ставшего результатом совместного заседания экспертов Всемирной организации здравоохранения и Всемирной организации по аллергии (Женева, 8–9 января 2002 г.), около 150 млн человек в мире страдают БА. По результатам анкетного скрининга российских респондентов, астмоподобные симптомы, в частности свистящее дыхание, отмечают 15–16 % опрошенных [3–5]. Тревожным является и тот факт, что эпидемиологические показатели распространенности БА как среди взрослого населения, так и среди детей превосходят данные официальной медицинской статистики в 1,5–6 раз [6, 7]. Значительная доля ресурсов здравоохранения, выделяемых на решение этой проблемы, приходится больным тяжелой БА, число которых продолжает расти [8]. В этиологии БА значимая роль принадлежит аллергии: в России ее распространенность среди взрослых больных составила 68,3–72,8 %, среди детей – 91,3 % [9]. Источниками белковых продуктов домашней пыли, вызывающих бытовую сенсibilизацию, признаны клещи, животные, плесневые грибы, насекомые [10–12]. Исследователи с удивлением констатируют все возрастающее в количественном и видовом отношении выявление мелких клещей в пыли в местах пребывания человека. Клещей *Dermatophagoides* семейства *Pyroglyphidae*, составляющих до 90 % акарофауны жилых помещений, к настоящему времени насчитывается около 150 видов [13, 14]. В половине московских квартир концентрация аллергена пироглифидных клещей составляет от 2 до 10 мкг / кг пыли, а в 14 % – превышает 14 мкг / кг [8]. В то же время известна связь между уровнем концентрации и экспозиции аллергена,

с одной стороны, и развитием БА, степенью ее тяжести – с другой. Так, при концентрации антигена *Dermatofagoides pteronissinus* > 10 мкг / кг пыли у 50 % детей наступает сенсibilизация, а к 11-летнему возрасту БА развивается в 5 раз чаще [15].

В сложившейся эпидемиологической ситуации в отношении аллергической БА, поиск новых эффективных методов лечения и профилактики заболевания, основанных на предупреждении контакта пациентов с экзогенными аллергенами, становится все более актуальным.

Одним из основных направлений лечения аллергических заболеваний, в т. ч. БА, является элиминационная терапия (наряду с образованием больных, фармакотерапией и аллерговакцинацией) [16]. Элиминационная терапия предполагает сокращение до минимума воздействия бытовых аллергенов, происхождение которых, в первую очередь, связано с пылевыми клещами и домашними животными. Терапевтическая эффективность пребывания больных БА в безаллергенной среде доказана результатами многолетнего опыта лечения таких пациентов в условиях высокогорья, что демонстрирует важную роль состояния среды обитания человека в качестве фактора риска заболевания, с одной стороны, и фактора его профилактики – с другой.

Элиминационная терапия в домашних условиях заключается в применении эффективных методик создания условий гипоаллергенного быта, осуществление которых требует образовательных программ. В то же время практическая реализация принципов элиминационной терапии, несмотря на огромный арсенал санитарно-гигиенических средств, задача трудновыполнимая. В частности, при аллергии к клещу домашней пыли в числе первоочередных мероприятий требуется устранение контакта с аллергеном, обитающим в постели, а при аллергии к животным рекомендуется использование фильтрового

очистителя воздуха, однако конечные результаты не всегда демонстрируют существенное улучшение ситуации. Обязательным условием эффективной профилактики аллергической БА посредством улучшения экологии жилищ, независимо от типа аллергена, является полное прекращение или достаточное уменьшение доступа аллергенов в дыхательные пути.

Результаты исследований, в которых использовались эффективные устройства для очистки воздуха и другие способы вентиляции для удаления аллергенов, демонстрируют высокие возможности этих методик в плане профилактики и лечения больных БА [17, 18]. В то же время существенным недостатком лечения в безаллергенных палатах является необходимость длительного пребывания в них пациентов в изоляции от привычной окружающей среды. Дискомфорт, связанный с высоким уровнем шума, создаваемого рядом устройств, также оказался препятствием для широкого применения их в практику.

Компанией *Airsonett AB* (Швеция) был предложен принципиально новый способ лечения больных атопической БА с использованием устройства *Protexo*[®], представляющего собой аппарат для защиты зоны дыхания от аллергенов в ночное время с помощью ламинарного потока слегка охлажденного воздуха – система TLA (*Temperature regulated Laminar Airflow*). В отличие от традиционных систем очистки воздуха во всем помещении, система TLA позволяет создать локальную гипоаллергенную зону в области дыхания без изоляции пациента от зараженной окружающей среды (рисунок).

В отсутствие таких аппаратов человек, находясь в постели, именно в ночное время получает основную дозу аллергенов. Лечение с помощью *Protexo* направлено на снижение аллергенной нагрузки в зоне дыхания пациента путем перемещения вниз, в вертикальном направлении, аллергенов из окружающей среды, в т. ч. кровати, при помощи ламинарного потока воздуха с возможностью регулирования его температуры. Фильтрующее устройство аппарата *Protexo* устанавливается непосредственно над головой пациента. Поток воздуха проходит через высокоэффективный воздушный *Нера*-фильтр, немного охлаждается

и выпускается как "душ" на голову и верхнюю часть туловища, создавая конусовидную гипоаллергенную зону диаметром до 80 см вокруг кровати – места максимальной концентрации белковых продуктов метаболизма клещей. Очищенный от аллергенов воздух имеет температуру на 1–1,5 °С ниже окружающей среды. Из-за большей плотности слегка охлажденный воздух опускается медленно, не смешиваясь с воздухом помещения, и вытесняет аллергены из зоны дыхания спящего пациента. Эффект удаления взвешенных в воздухе частиц достигается в течение нескольких минут. В устройстве типа "аэродуш" благодаря малой скорости потока охлажденного воздуха используются практически бесшумные вентиляторы.

Устройство с TLA прошло предварительные испытания в Швеции в условиях производственной среды и было аттестовано для местного контроля загрязнения воздуха [19]. Рядом авторов проведены экспериментальные исследования, в которых изучено воздействие потока чистого воздуха, распределяемого с помощью устройства *Protexo*, в ночное время непосредственно в зоне дыхания на подростков и взрослых молодых людей с атопической БА, требующей лечения стероидами [20].

Для 2-центрового перекрестного исследования двойным слепым плацебо-контролируемым методом были выбраны 22 пациента в возрасте от 12 до 33 лет (средний возраст – 18,8 лет). Все пациенты получали активную терапию или плацебо в течение 10 + 10 нед. с 2-недельными перерывами между ними. Профилактическая терапия с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в этот период оставалась без изменений (будесонид ≥ 400 мкг в сутки или флутиказон 200 мкг в сутки, а также β_2 -агонисты короткого действия < 4 дней в неделю). Пациенты были выбраны из детских аллергологических отделений больницы при Университете Каролины (Стокгольм) и больницы при Университете в Линкопинге. Все пациенты прошли диагностические исследования и наблюдались аллергологом, имея диагноз аллергическая БА в течение многих лет. Диагноз был подтвержден результа-

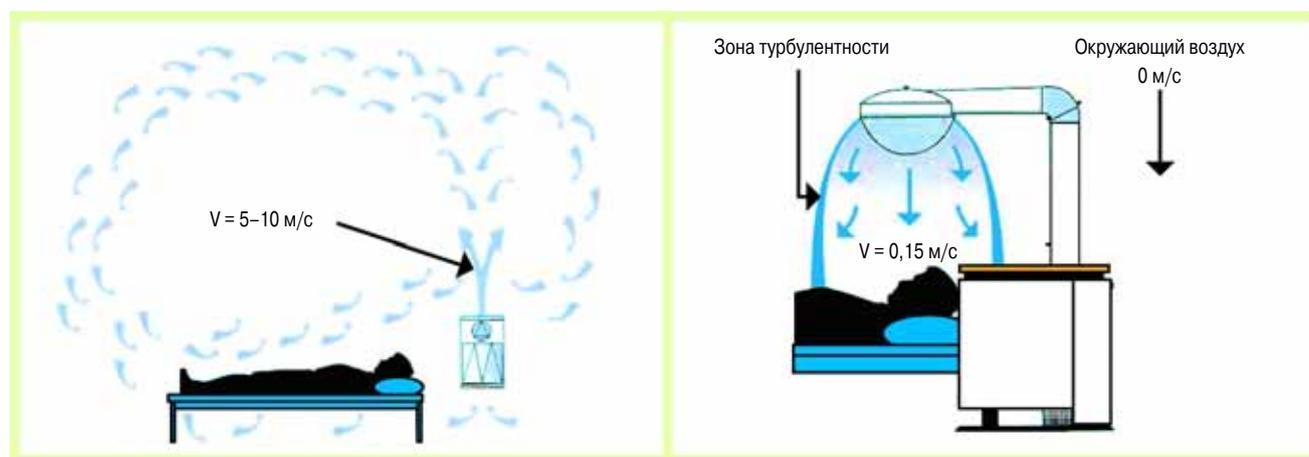


Рисунок. Функциональное лечение больных атопической БА с использованием аппарата *Protexo* (справа) по сравнению с традиционной методикой очистки воздуха (слева) [18]

ми исследования функции внешнего дыхания (ФВД) и / или бронхопровокационного теста (метахолин и / или холодный сухой воздух). Все пациенты имели повышенную чувствительность к аллергенам шерсти домашних животных (кошек и / или собак), что было продемонстрировано положительной инъекционной кожной пробой на аллергены (> 3 мм). Реакция больных БА на споры почвы, домашних бытовых клещей и пыльцу березы у большинства из них также была положительной. Из исследования исключались курильщики и пациенты, участвовавшие в других программах по предотвращению воздействия аллергенов, в испытаниях препаратов или проходившие курс иммунотерапии против воздействия определенного вида аллергенов.

Лечение плацебо осуществлялось с помощью устройства *Protexo* с отключенными функциями охлаждения и фильтрации, но скорость воздухообмена и уровень напора были как у активного устройства.

В качестве критерия эффективности терапии изучалось качество жизни (КЖ), определяемое с помощью опросника MiniAQLQ [21]. В качестве показателя бронхиального воспалительного процесса было выбрано содержание выдыхаемого оксида азота (FeNO). Исследовалось также состояние ФВД.

Результаты проведенного исследования показали, что создание гипоаллергенной среды в зоне дыхания больных атопической БА статистически достоверно повышает показатели КЖ (MiniAQLQ). Эффект проявлялся уже после 2 нед. применения методики и нарастал по истечении 5 нед. лечения. Некоторые из пациентов сообщили также об уменьшении назальных симптомов во время активного лечения. Отмечено достоверное снижение уровня FeNO у исследуемых в связи с использованием устройства *Protexo* на фоне приема будесонида ≥ 400 мкг в сутки или эквивалентной дозы ингаляционных кортикостероидов. Никаких существенных изменений параметров объема форсированного выдоха за 1-ю с не было отмечено, что авторы объясняют относительно хорошими значениями этого параметра у пациентов до начала эксперимента. Констатируется существенное уменьшение остаточного объема у испытуемых вследствие применения устройства *Protexo*. Полученные в ходе исследования данные позволили сделать следующие выводы:

- чистый воздух, поступающий непосредственно в зону дыхания во время сна, может оказывать положительное воздействие на бронхиальные воспалительные процессы и, соответственно, повышать КЖ пациентов с круглогодичной аллергической БА (аналогичные результаты были отмечены у детей, страдающих аллергией на пылевых клещей, при длительном пребывании на большой высоте в среде, не содержащей аллергенов);
- лечение оказывает положительное воздействие на показатели FeNO и MiniAQLQ;
- лечение можно рассматривать в качестве дополнения к обычной терапии пациентов с круглогодичной аллергической БА средней и тяжелой степени.

Система TLA рассматривается как альтернатива или дополнительное средство при лечении БА фармацевтическими препаратами. *Protexo* помогает пациентам управлять параметрами окружающей среды. Устройство работает бесшумно, оно удобное и легкое в использовании. Его можно применять в любое время суток, однако более предпочтительно ночное использование аппарата. Снижение воздействия аллергенов в ночное время обеспечивает гиперактивной иммунной системе отдых в течение длительного периода, так необходимого ей для полноценного восстановления.

Клинико-экспериментальные данные показали, что использование системы TLA в ночное время приводит к значительному повышению КЖ и оказывает положительное воздействие при бронхиальном иммунном воспалении, существенно снижая уровень FeNO в течение периода активного воздействия.

Показаниями к применению устройства *Protexo* являются следующие факторы:

- наличие у пациентов с круглогодичной БА средней и высокой степени аллергии на шерсть домашних животных, пылевых клещей, почвенные споры и т. д.;
- клинические варианты БА, плохо поддающейся терапии, несмотря на высокие дозы ИГКС;
- в качестве альтернативы повышения дозы ИГКС и / или использования дополнительного лейкотриенового модификатора или иммуномодулятора.

По данным клинических исследований, побочных эффектов лечения системой *Protexo* не было установлено. Процедуры хорошо переносятся в детском возрасте, что может являться основанием для применения аппарата в лечении больных атопической БА в широком возрастном диапазоне. Данные литературы позволяют считать, что новая методика создания гипоаллергенной среды в зоне дыхания во время сна с помощью устройства *Protexo* в дополнение к базисной терапии может стать существенным ресурсом для повышения эффективности лечения круглогодичной атопической БА средней и тяжелой степени.

Литература

1. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997. 400–423.
2. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Пульмонология 2004; 1: 7–36.
3. Биличенко Т.Н. Распространенность хронического бронхита и других респираторных нарушений среди взрослого населения, их диагностическое и прогностическое значение: дис. ... канд. мед. наук. М.; 1992.
4. Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева Г.Р. и др. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. Аллергология 2002; 2: 10–15.
5. Лещенко И.В. Распространенность бронхиальной астмы в Свердловской области. Пульмонология 2001; 2: 50–55.

6. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тяренкова С.В. Распространенность и клинико-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири. Пульмонология 1999; 1: 42–49.
7. Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Филатова Т.А., Гавалов С.М. Возрастные аспекты эпидемиологии бронхиальной астмы у детей Новосибирска. Пульмонология. 1988; 1: 38–43.
8. Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 1: 665–693.
9. Черняк Б.А., Тяренкова С.В., Буйнова С.Н. Соотношение латентной и манифестной сенсибилизации к ингаляционным аллергенам как экологически обусловленный показатель. В кн.: Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии: Сборник трудов. М.; 1998. 702.
10. Власенко С.Ю., Лебедин Ю.С. Изучение специфического IgE-ответа на бытовые, эпидермальные и грибковые аллергены у больных бронхиальной астмой. Иммунология 1996; 4: 39–41.
11. Суровенко Т.Н., Железнова Л.В. Акарофауна жилья и ее роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей. Аллергология. 2003; 1: 11–15.
12. Аллергены клещей в домашней пыли и астма: глобальная проблема. Бюл. Всемир. организации здравоохранения. 1988; 66 (6): 90–102.
13. Суровенко Т.Н., Железнова Л.В. Акарологический мониторинг как составляющая лечебной стратегии при клещевой сенсибилизации. Аллергология 2002; 4: 23–29.
14. Glass E., Needham G. Evaluation of the acaricida permethrin against all stages of the American house dust mite *Dermatophagoides farinae*, Hughes (Pyroglyphidae). In: Proceedings of acarology IX; 1994. 693–695.
15. Sporik R., Holgate S., Platts-Mills T.A.E. Exposure to house dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. N. Engl. J. Med. 1990; 323 (2): 502–507.
16. Пухлик Б.М. Профилактика аллергических заболеваний, вызванных бытовыми аллергенами. Аллергология 2002; 4: 23–29.
17. Порошина Ю.А. Полсачева О.В., Передкова Е.В. Применение безаллергенных палат для лечения поллинозов. Методич. рекомендации. М., 1987: 90.
18. Порошина Ю.А., Белостоцкая О.И., Губанкова С.Г. и др. Применение безаллергенных палат для лечения поллинозов. В кн.: Маркова Т.П., Лусс Л.В., Хорошилова Н.В. Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии. М.: Торус-Пресс; 2005. 127–131.
19. Mansson L. Cleanroom technology. Nord. Contamin. Control Cleanroom Technol. 2003; 4: 7–13.
20. Pedroletti Ch., Millinger E., Dahlén B. et al. Clinical effects of purified air administered to the breathing zone in allergic asthma: A double-blind randomized cross-over trial. Respir. Med. 2009; 103 (9): 1313–1319.
21. Juniper E.F., Guyatt G.H., Cox F.M. et al. Development and validation of the mini asthma quality of life questionnaire. Eur. Respir. J. 1999; 14: 32–38.

Информация об авторе

Медалиева Римма Хачимовна – к. м. н., руководитель отдела медицинских проектов ООО "Криотек": тел. / факс: (499) 132-00-01; e-mail: r.medalieva@cryotec.ru

Поступила 29.06.10
© Медалиева Р.Х., 2010
УДК 616.248-085

Protexo®

TEMPERATURE CONTROLLED LAMINAR AIRFLOW

Новый метод лечения аллергической астмы



Защита зоны дыхания от аллергенов
в ночное время с помощью ламинарного
потока слегка охлажденного воздуха -
система TLA (Temperature controlled Laminar Airflow).

Airsonett



Сделано в Швеции

* криотек

Тел.: +7 499 132 60 01

www.cryotec.ru

А.А.Приймак

Преподавание курса фтизиатрии на последипломном этапе

Факультет послевузовского профессионального образования Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова: 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 1

А.А.Priymak

Postgraduate teaching for tuberculosis

Key words: tuberculosis, diagnosis, treatment, organization, training.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, лечение, организация, обучение.

Для специалистов-фтизиатров актуальным является вопрос, как лучше проводить обучение фтизиатров и врачей других специальностей, работающих по проблеме туберкулеза, в частности, должны ли стандарты образования, а также протоколы ведения больных быть жесткими и универсальными, т. е. одинаковыми для врачей диспансеров, поликлиник, институтов в различных регионах РФ.

Известна формула: "Кто может — работает, не может работать — руководит, не может руководить — учит". Несмотря на иронический контекст, она подтверждает важную идею: чтобы преподавать на последипломном уровне, необходимо пройти разные жизненные, социальные и профессиональные этапы. К примеру, на курсе фтизиатрии кафедры пульмонологии ФППО ММА им. И.М.Сеченова преподают 8 докторов наук, профессоров, 4 кандидата медицинских наук, являющиеся главными специалистами Москвы, России, ВОЗ, основных противотуберкулезных учреждений Москвы.

Серьезную проблему представляют отрицательные последствия монополизации представлений о различных аспектах туберкулеза, связанные, как правило, с мнением крупных специалистов, с экономическими, социальными и политическими аспектами. В современной фтизиатрии прошла пора увлечения локальными и механическими методами лечения, насильственного перехода к пульмонологии, неоправданного следования рекомендациям зарубежных организаций — подчас не заслуживающим доверия.

Преподавание на последипломном уровне в ММА им. И.М.Сеченова предполагает знакомство врачей — слушателей курса — с различными подходами к изучаемым вопросам. Поэтому столь необходимо проводить лекции, семинары и практические занятия в различных учреждениях, где работают преподаватели: в НИИФ им. И.М.Сеченова, ЦНИИТ АМН РФ (здесь изучаются проблемы фтизиатрии, иммунологии, организации противотуберкулезной помощи), в противотуберкулезном диспансере № 18 (исследуются особенности химио- и патогенетической терапии, организации диагностического центра, амбулаторного лечения), в Московском областном противотуберкулезном диспансере (проблемы вне-

легочного туберкулеза), в противотуберкулезных диспансерах № 17 и № 13 (реабилитация больных с неспецифической патологией и туберкулезом, лучевая диагностика).

К занятиям активно привлекаются внештатные преподаватели — представители специализированных служб: туберкулезной больницы № 6, Научно-практического центра борьбы с туберкулезом Москвы, кафедры лучевой диагностики и терапии ФППО ММА им. И.М.Сеченова, кафедры хирургии РМАПО и др.

Слушатели курса — фтизиатры, как правило, имеют хорошую подготовку, богатый практический опыт. Уровень их знаний и умений определяется посредством тестирования и при анализе рефератов. Задачей курса является также углубленное факультативное обучение, например в течение циклов лимфотропной терапии, осложнений вакцинации — в НИИФП ММА им. И.М.Сеченова, реабилитации больных с неспецифической патологией и туберкулезом — в противотуберкулезном диспансере № 17, работы диагностического центра и амбулаторной терапии — в противотуберкулезном диспансере № 13.

В процессе преподавания необходимо дополнять классическую лекционную работу свободной дискуссией, проведением "круглых столов" по сложным или спорным вопросам фтизиатрии.

Известно, что фтизиатры болеют туберкулезом заметно чаще, чем медики других специальностей, поэтому так важна реализация прав фтизиатров как контактирующих с туберкулезом на получение бесплатной санаторной помощи, а если при этом она сопровождается получением сертификата о последипломном обучении с выездом на место преподавателей из Москвы, то это двойная польза. Такие условия созданы в регионе Северного Кавказа, в частности в Краснодарском, Ставропольском краях (санаторий "Теберда").

Общение преподавателей курса с практическими врачами, региональным руководством полезно для обеих сторон. Не менее ценно взаимодействие с сотрудниками других кафедр — лучевой диагностики, хирургии, терапии. Не останавливаясь на спорных вопросах новых редакций групп диспансерного учета, можно прогнозировать перевод значительных

контингентов групп риска в поликлиническое звено. Поэтому в последние годы активно проводятся курсы усовершенствования по туберкулезу для терапевтов, заведующих поликлиник в Москве и регионах.

За 1998–2003 гг. организована новая функциональная структура, включающая в себя научно-практический потенциал медико-технического отделения АЭН РФ и курса фтизиатрии кафедры пульмонологии ММА им. И.М.Сеченова, ученых, врачей Москвы и ряда территорий РФ.

Обсуждение медико-лабораторных и медико-технических проблем специалистами разного профиля, организация действующих выставок новой аппаратуры позволили не только внедрить новую технику в медицину, но и – по принципу обратной связи – совершенствовать медико-технические изделия.

Совместно со спецсоветом АЭН проводилась защита докторских диссертаций. В результате проведенной работы были получены новые данные по медицинскому и электротехническому обеспечению диагностики и лечению дыхательной недостаточности. Во вновь организованном центре реабилитации больных туберкулезом и хроническими неспецифическими заболеваниями разработаны методики оказания помощи пациентам. Не менее важным результатом научно-практических исследований было определение возможностей малодозной флюорографической и томографической аппаратуры, а также принципов компьютерного мониторинга активного выявления туберкулеза легких. Основные разделы научно-практических исследований вынесены на защиту в виде диссертаций на соискание ученой степени доктора медицины АЭН и активно применяются в процессе обучения.

Преподавание на курсе опирается на следующие принципы:

1. Туберкулез в России остается неуправляемой инфекцией в силу нерешенных на государственном уровне социальных, экономических и этнических проблем, наличия значительного бациллярного ядра, выраженной инфицированности населения и дефектов активного выявления.
2. Туберкулез, несомненно, является особо опасной инфекцией (умирают более 20 000 человек в год, каждый 5-й – в срок до года после выявления).
3. Более 1/2 территорий РФ – на севере и юге России, по границе с Казахстаном, в некоторых республиках Северного Кавказа, на Дальнем Востоке – представляют собой единый эпидемиологический очаг.
4. Можно прогнозировать рост туберкулеза и ВИЧ-инфекции, но при этом ожидается рост числа больных внегочечным туберкулезом – при значительном сокращении этого раздела противотуберкулезной службы.
5. В терапии туберкулеза важное значение в ближайшие годы будет иметь проблема лекарственной устойчивости туберкулеза и необходимость государственного федерального, регионального финансирования лечения сопутствующей патологии, патогенетической терапии.
6. Мониторинг выявления, лечения, реабилитации – основа будущих организационных форм борьбы с туберкулезом.

Эти и другие вопросы составляют основу для обсуждения на последипломном этапе образования фтизиатров и врачей общей лечебной сети.

Информация об авторе

Приймак Алексей Алексеевич – акад. АЭН РФ, д. м. н., проф., руководитель курса фтизиатрии при кафедре пульмонологии ФППО ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (495) 190-04-01

Поступила 24.06.10
© Приймак А.А., 2010
УДК 616-002.5(07.07)

N-ацетилцистеин®

Флуимуцил®

муколитическое
средство

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



Флуимуцил®



РФ: № 0121037002 от 14.05.2005
ПМ: № 0121037001 от 18.05.2005

Избавьтесь от кашля.
Дышите свободно.

Zambon

С.Д.Попов^{1,2}, С.А.Караваяева^{1,3}, Т.В.Омельченко^{1,3}, Н.А.Ильина^{1,3}

Персистирующая интерстициальная эмфизема легких: морфология, принципы диагностики и лечения

1 – СПбГУЗ "Детская городская больница № 1": 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14;

2 – Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

3 – ГОУ ДПО "Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава": 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

S.D.Popov, S.A.Karavaeva, T.V.Omelchenko, N.A.Ilyina

Persistent interstitial emphysema of the lung: morphology, diagnosis and treatment

Key words: interstitial emphysema, newborns, congenital cystic malformations, computed tomography.

Ключевые слова: интерстициальная эмфизема, новорожденные, врожденные кистозные мальформации, компьютерная томография.

В последние годы все больше детей рождаются недоношенными, в т. ч. с критически низкой массой тела. В связи с этим врачи отделений интенсивной терапии сталкиваются со специфическими проблемами, одна из которых – эффективное лечение респираторного дистресс-синдрома (РДС) и интерстициальной эмфиземы (ИЭ). ИЭ чаще всего является следствием искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при РДС. Хотя в некоторых случаях возможно развитие этого состояния и без ИВЛ [1, 2]. В патогенезе ИЭ основное значение имеет повреждение легочной ткани (разрывы), что приводит к попаданию воздуха или кислородной смеси в интерстициальное пространство. Газовая смесь может проникать в интерстициальное пространство, расширяя его и образуя полости различного диаметра, которые при рентгенологическом или секционном исследовании выглядят, как пузырьки (буллы) [3].

Выделяют острую и персистирующую ИЭ. Острой ИЭ считается в течение первых 7 дней с момента первых клинических проявлений, позже процесс рассматривают уже как персистирующую ИЭ. Кроме того, по распространенности ИЭ может быть диффузной (в нескольких долях) и локализованной (в 1 доле).

Основными осложнениями острой ИЭ являются: пневмоторакс, "воздушный замок", пневмоперитонеум, пневмоперикард, пневмомедиастинум, системная воздушная эмболия. Термин "воздушный замок" используют для обозначения состояния, когда воздух, накопившийся в области ворот легких, вызывает компрессию сосудов, что приводит к выраженному нарушению легочного кровотока, резкому нарушению газообмена в малом круге кровообращения – вплоть до летального исхода [3–5].

Развитие интерстициальной эмфиземы, преимущественно в 1 легком, также приводит к появлению булл, смещению средостения и компрессии проти-

воположного легкого. Таким образом, интерстициальная эмфизема усиливает гипоксию у детей с серьезными нарушениями газообмена.

Морфологически ИЭ проявляется широкими междольковыми перегородками с многочисленными пузырьками газа. На разрезе в легких также видны широкие интерстициальные пространства. При гистологическом исследовании в интерстициальных пространствах определяются полости, в которых со временем можно наблюдать гигантоклеточную реакцию. Появление гигантских клеток типа клеток инородных тел объясняется тем, что воздух является "инородным телом" в данной локализации, вызывая макрофагальную реакцию.

Позже вокруг полостей возникает инфильтрация, представленная преимущественно лимфоцитами, и формируется фиброзная капсула, на внутренней поверхности которой определяются многоядерные клетки. В этом случае можно судить о персистирующей ИЭ. Именно характер фиброзной капсулы и наличие многоядерных клеток при отсутствии эпителиальной выстилки позволяют отличить персистирующую ИЭ от врожденных легочных аномалий и, прежде всего, врожденной кистозной аденоматоидной мальформации [6].

В качестве клинических примеров приведем 2 наблюдения детей с различными вариантами течения ИЭ.

Ребенок мужского пола родился на 34-й нед. беременности, протекавшей без особенностей. Масса тела при рождении – 2 300 г, оценка по шкале *Apgar* – 5–6 баллов. В родильном зале была выполнена интубация из-за тяжелой дыхательной недостаточности (ДН), и в возрасте 4 ч ребенок был переведен в отделение реанимации Центра патологии новорожденных Санкт-Петербурга с тяжелым РДС. Первые 5 сут. находился на высокочастотной вентиляции легких, затем в течение следующих 9 сут. проводилась традиционная вентиляция. На 6-е сут. на фоне ИВЛ с мягкими параметрами диагностирован левосторонний пневмоторакс, источником которого явилась киста, появившаяся в проекции нижней доли левого легкого. Компьютерная томография (КТ) груди также

подтвердила наличие кисты диаметром ~ 2,0 см с толстыми, неровными стенками и умеренным объемным воздействием в 9–10-м сегментах нижней доли левого легкого (рис. 1). На 14-е сут. жизни ребенка была проведена экстубация. Однако в течение следующих 2 нед. наблюдался быстрый рост кисты (до 3,5 см в диаметре), при этом состояние ребенка оставалось относительно стабильным. Тем не менее, учитывая прогрессирующий рост кисты, угрозу пневмоторакса и подозрение на врожденную кистоаденоматозную мальформацию I типа нижней доли левого легкого, было принято решение о необходимости операции. На операции обнаружено, что практически вся нижняя доля представлена полостью кисты, имеющей хорошо выраженную капсулу. Киста занимала практически всю удаленную долю легкого, с узким ободком легочной ткани по периферии.

При морфологическом исследовании обнаружено, что стенка кисты представлена фиброзной тканью с большим количеством коллагена и фибробластами. Киста не имела эпителиальной выстилки, однако на внутренней поверхности капсулы кисты отчетливо определялись многоядерные клетки, что является характерным признаком персистирующей ИЭ.

Послеоперационный период протекал гладко, и на 10-е сут. ребенок в возрасте 1 мес. 23 дней был выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение пульмонолога диспансера.

Во 2-м наблюдении ребенок был также прооперирован с подозрением на порок легкого в возрасте 21 дня. Девочка родилась

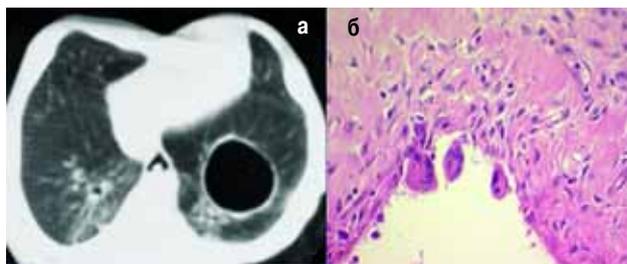


Рис. 1: а – КТ грудной клетки на уровне базальных отделов легких: в S9–10 нижней доли левого легкого определяется киста диаметром 2,0 см с толстыми, неровными стенками и умеренным объемным воздействием; б – гистологически выявляется фиброзная капсула без эпителиальной выстилки, но с наличием многоядерных клеток на внутренней поверхности (окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$)

путем кесарева сечения на сроке 35–36 нед., масса при рождении – 2 310 г. Состояние было тяжелым: выраженная ДН потребовала проведения высокочастотной ИВЛ. На фоне ИВЛ с жесткими параметрами возник 2-сторонний пневмоторакс, который был дренирован. Улучшение отмечено к 4-м сут. жизни, что позволило перевести ребенка на вспомогательную вентиляцию легких и экстубировать на 11-е сут. жизни. С 16-го дня жизни девочка не нуж-

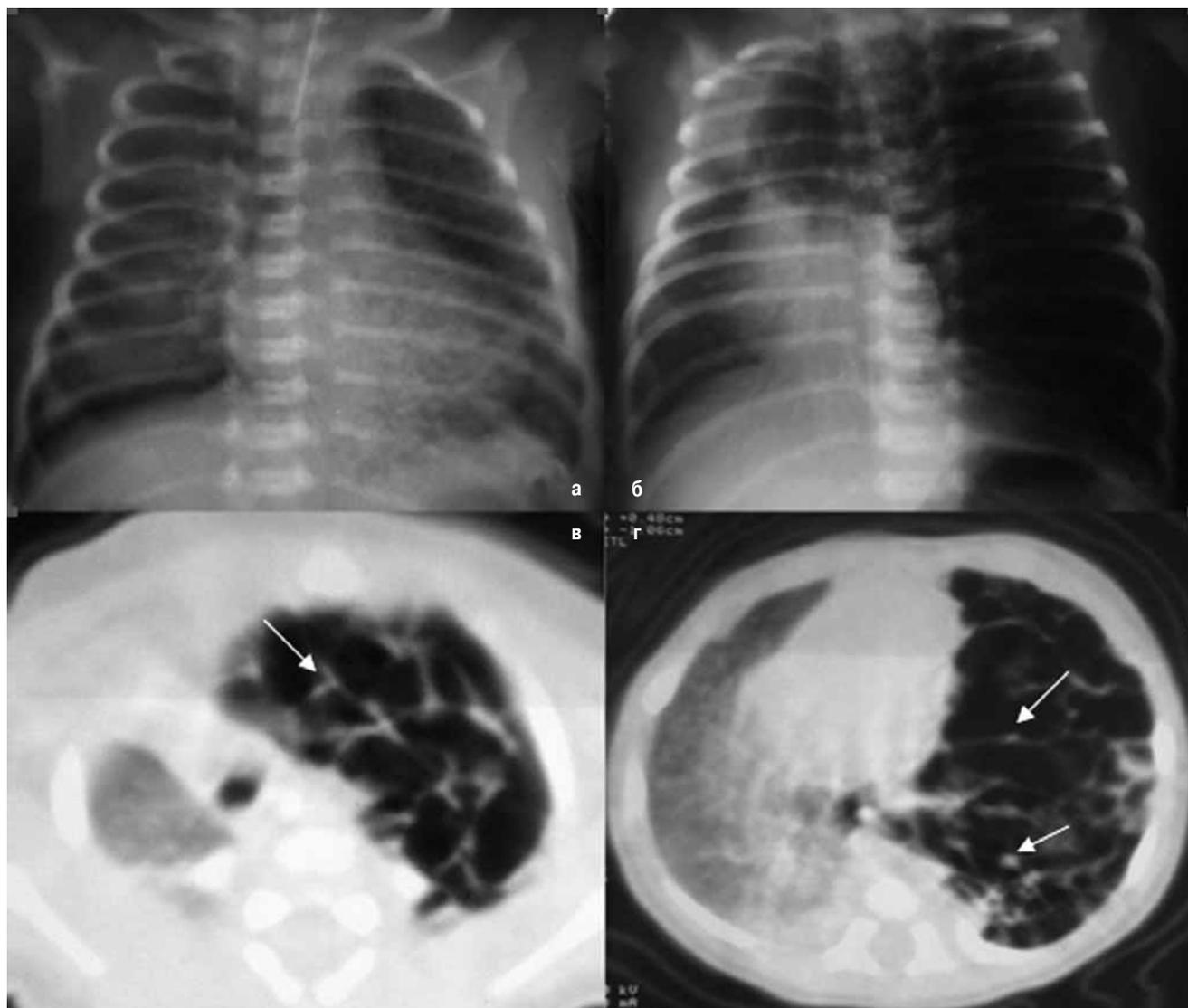


Рис. 2: а – рентгенограмма грудной клетки новорожденной девочки в возрасте 2 дней жизни: неоднородная воздушность левого легкого; б – рентгенограмма грудной клетки девочки в возрасте 20 дней жизни: увеличение объема левого легкого с выраженным масс-эффектом, резкое смещение средостения вправо; в, г – КТ грудной клетки: кистозные изменения в левом легком с наличием точечных и линейных структур, резкое смещение трахеи и органов средостения вправо, объем правого легкого уменьшен

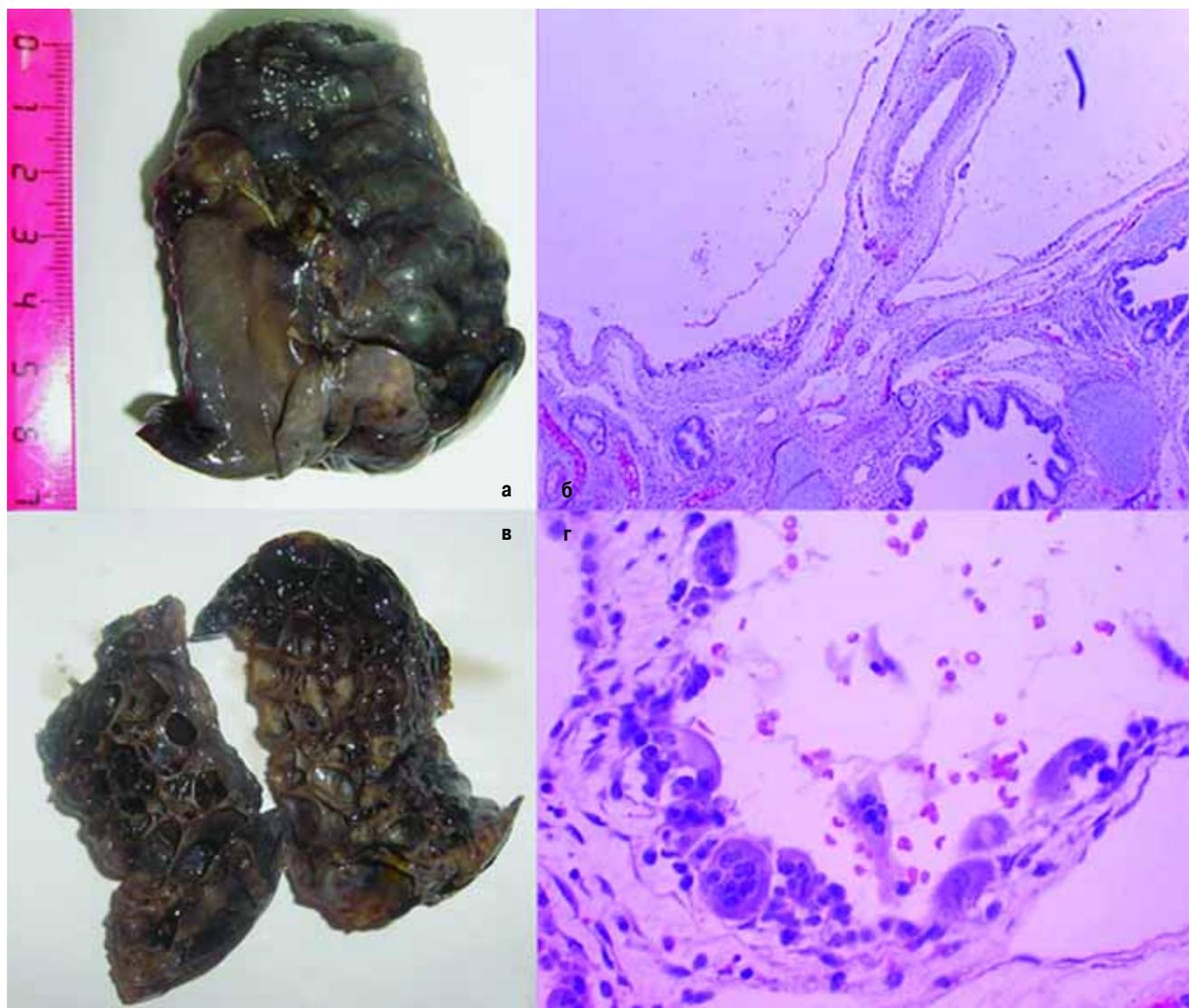


Рис. 3: а, б – многочисленные кистозные образования в удаленном легком, практически неотличимые от таковых при кистозной аденоматоидной аномалии; в, г – гистологически выявляются кистозные полости, лишенные эпителиальной выстилки, во многих из них определяются гигантские многоядерные клетки, а в некоторых – сосудисто-бронхиальные тракты, соответствующие линейным и точечным структурам на КТ (окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$; $\times 400$)

далась в дополнительной кислородной поддержке, хотя сохранялось тахипноэ до 60–70 мин⁻¹. К 20-му дню жизни состояние ребенка вновь ухудшилось за счет нарастания ДН, появления эпизодов апноэ с разлитым цианозом.

На рентгенограмме грудной клетки, выполненной на 2-е сут. жизни, определялась неоднородная воздушность левого легкого с чередованием участков локального вздутия и мелких ателектазов. Средостение не было смещено, в полости плевры справа определялось небольшое количество воздуха. В динамике рентгенологическая картина характеризовалась значительным вздутием левого легкого с наличием множества мелких кист по всему левому легочному полю, нарастающим смещением средостения, достигшим максимума к 20-м сут. жизни ребенка, уменьшением объема правого легкого.

КТ груди на 21-е сут., выполненная по экстренным показаниям, позволила выявить резкое увеличение объема левого легкого, при этом практически все легкое было представлено воздушными кистами округлой и неправильно овальной формы размером от 0,4 до 1,2 см с наличием линейных или точечных структур в некоторых из них. Органы средостения были значительно смещены вправо, а объем правого легкого уменьшился (рис. 2).

Нарастающая ДН с непосредственной угрозой жизни ребенка потребовала скорейшего оперативного вмешательства. Во время операции обнаружено тотальное поражение левого легкого с наличием в нем многочисленных кист. Была произведена левосторонняя пульмонэктомия. Послеоперационный период протекал

гладко. Ребенок хорошо адаптировался к дыханию одним легким, а отсутствие объемного воздействия на средостение улучшило и механику и гемодинамику дыхания. Девочка была выписана под наблюдение пульмонолога на 15-е сут. после операции в удовлетворительном состоянии, без признаков ДН.

Удаленное легкое содержало многочисленные кисты до 1,2 см в диаметре, и по макроскопическим признакам патология напоминала врожденную кистозную аденоматоидную мальформацию. Гистологически ткань характеризовалась наличием многочисленных полостей с выраженной гистиоцитарной и гигантоклеточной реакцией, что, несомненно, указывало на вторичный характер изменений при ИЭ (рис. 3).

Заключение

Персистирующая ИЭ является тяжелым осложнением РДС, способного как самостоятельно, так и в сочетании с другими заболеваниями привести к летальному исходу. Диагностировать эту патологию достаточно трудно, т. к. в ряде случаев она сходна с врожденными кистозными аномалиями легких. Иногда только гистологическое исследование позволяет установить характер поражения. Однако тщательный

анализ клинической картины и данных КТ помогает провести дифференциальную диагностику. При персистирующей ИЭ на КТ обычно видны многочисленные воздушные полости. В них можно определить точечные или линейные структуры, вдающиеся в просвет полостей и морфологически соответствующие сосудисто-бронхиальным пучкам.

Еще одним заболеванием легких, которое необходимо отличать от персистирующей ИЭ, является диффузная легочная лимфангиэктазия, при которой кистовидно расширенные лимфатические сосуды выявляются как в междольковых септах, так и субплеврально. Рентгенологически при диффузной легочной лимфангиэктазии обнаруживаются интерстициальные сетчатые затемнения, которые могут сочетаться с хилотораксом, в то время как при ИЭ полости выглядят прозрачными, т. к. заполнены только воздухом.

Дифференциальная диагностика ИЭ и врожденных аномалий легочной ткани важна, прежде всего потому, что тактика лечения этих заболеваний различна. При ИЭ, учитывая возможность регресса данной патологии, возможна консервативная терапия. При локализованных формах может быть эффективным создание соответствующего положения больного, которое будет препятствовать экскурсии грудной клетки на стороне поражения в сочетании с селективной бронхиальной интубацией менее пораженного легкого [7, 8]. Хирургическое вмешательство является необходимым, если консервативная терапия не оказала должного действия или в случае рецидивов.

Литература

1. Dembinski J., Heep A., Kau N. et al. CT imaging of pulmonary lobar interstitial emphysema in a spontaneous breathing preterm infant. *Am. J. Perinathol.* 2002; 19 (6): 285–290.
2. Smith T.H., Currarino G., Rutledge J.C. Spontaneous occurrence of localized pulmonary interstitial and endolymphatic emphysema in infancy. *Pediatr. Radiol.* 2005; 14 (3): 142–145.
3. King D.W., Sobin L.H., Stocker J.T., Wagner B. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. Fascicle 2. AFIP. Washington; 2002. 518–522.
4. Donnelly L.F., Lucaya J., Ozelame V. et al. CT findings and temporal course of persistent pulmonary interstitial emphysema in neonates: a multiinstitutional study. *Am. J. Roentgenol.* 2003; 180: 1129–1133.
5. Agrons G.A., Courtney S.E., Stocker J.T., Markowitz R.I. From the archive of the AFIP: Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2005; 25: 1047–1073.
6. Langston C. New concept in the pathology of congenital lung malformations. *Semin. Pediatr. Surg.* 2003; 12 (1): 17–37.
7. Schwartz A.N., Graham C.B. Neonatal tension pulmonary interstitial emphysema in bronchopulmonary dysplasia: treatment with lateral decubitus positioning. *Radiology* 1986; 161: 352–354.
8. Lewis S., Pelausa E., Ojah C., Paes B. Pulmonary interstitial emphysema: selective bronchial occlusion with a Swan-Ganz catheter. *Arch. Dis. Child.* 1988; 63 (3): 313–315.

Информация об авторах

Попов Сергей Дмитриевич – к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, зав. отделением патологической анатомии Детской городской больницы № 1; тел.: (812) 735-91-02; e-mail: sergdgb@mail.ru

Караваева Светлана Александровна – д. м. н., проф. кафедры детской хирургии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Росздрава, врач-хирург Детской городской больницы № 1; тел.: (921) 984-61-75; e-mail: ivkaravaev@yandex.ru

Омельченко Татьяна Викторовна – аспирант кафедры детской хирургии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Росздрава; врач-хирург Детской городской больницы № 1; тел. / факс: (812) 735-99-98

Ильина Наталья Александровна – к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Росздрава, врач-рентгенолог Детской городской больницы № 1; тел.: (812) 735-05-00; e-mail: ilyina-natal@mail.ru

Поступила 23.03.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-007.63

Е.В.Солодкова

Опыт работы Астма-школы Медсанчасти-36

ЧУ "Медико-санитарная часть № 36": 665806, Иркутская обл., г. Ангарск, кв-л 7, д. 1

E.V.Solodkova

Asthma-school experience in a medical unit

Key words: asthma-school, bronchial asthma, educational programme, medical unit.**Ключевые слова:** астма-школа, бронхиальная астма, образовательная программа, Медсанчасть-36.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание, относящееся к категории неизлечимых на сегодняшнем этапе развития медицины. Однако клинически доказано, что ее симптомы можно успешно контролировать, вплоть до полного исчезновения, существенно повышая качество жизни (КЖ) пациента. ВОЗ рекомендует определять КЖ как индивидуальное соотношение своего положения в жизни общества с возможностями данного индивидуума. КЖ – объективный показатель субъективных оценок, охватывающий широкий круг критериев. Уровень КЖ зависит от состояния здоровья, психологического статуса, уровня независимости, общественного положения, факторов окружающей среды и личных представлений человека. Ограничения в эмоциональной и социальных сферах, связанные с заболеванием, могут оказаться важнее самих симптомов болезни. Распространенность БА на территории Иркутской обл. высока и составляет 5,6 %, что только подчеркивает актуальность и необходимость создания обучающих программ по данной нозологии. С 2004 г. на базе Медсанчасти-36 г. Ангарска в целях повышения уровня организации специализированной медицинской помощи больным БА и в соответствии с приказом Минздрава РФ "О мерах по совершенствованию организации пульмонологической помощи населению РФ" от 20.10.97 № 307 организована Астма-школа. Основная цель создания Астма-школы – оказание помощи больным БА на основе новых принципов организации лечения и наблюдения. В лечебный комплекс введен важнейший фактор – обучение больных, который позволяет более активно участвовать в собственном лечении и контролировать течение заболевания.

Задачами Астма-школы явилось следующее: создание образовательной программы для поддержания КЖ больного, страдающего БА; достижение и установление контроля над симптомами болезни; профилактика обострений и осложнений; профилактика побочных эффектов от препаратов, используемых для лечения, а также необратимых осложнений самой болезни для снижения заболеваемости, смертности и инвалидности; повышение уровня знаний о БА медработников и населения. Курс обучения включает в себя 4 занятия по 60 мин в специально оборудованном помещении, сопровождается на-

глядной и информационно-справочной литературой, проспектами и другими средствами обучения. Темы занятий: "Причины возникновения заболевания бронхиальной астмой, изменения, происходящие в организме у больных" (1-е занятие); "Современные методы лечения бронхиальной астмы, правила пользования ингаляционными препаратами" (2-е); "Методы самоконтроля, принципы ступенчатого лечения, обучение ориентации в течении астмы" (3-е); "Обучение правильному питанию, закаливанию и методам физической реабилитации" (4-е занятие, проводится врачом ЛФК). Количество обучаемых на 1 занятии – в среднем 5 человек. Опыт проведения показал, что групповое обучение более экономично по времени и не менее эффективно, чем индивидуальное. Однако необходим учет особенностей психического развития в различных возрастных и социальных группах. Возраст обучаемых – от 23 до 75 лет. Полный курс обучения проходят 31–66 % пациентов. Используемый материал – лекции врача, тесты, дневники, видеофильмы, плакаты, таблицы, наглядные препараты – пустышки, различные виды используемых лекарственных средств при БА: ингаляторы – ДАИ, порошковые, дисковые и пр. Визуализация различных лекарственных форм, возможность на практике опробовать варианты использования ингаляционного лечения пациентами значительно улучшают комплайнс в лечении. Партнерство – обязательная составляющая продуктивного обучения. Врач и курирует и обучает больного. Преподавание включает в себя беседу с пациентами, диалог, обмен мнением сторон, обсуждение, активное участие пациента в обучении, его мысли и представления о болезни. Особая роль – приобретение практических навыков: освоение техники пикфлоуметрии, использование различных видов ингаляторов, ведение дневников самонаблюдения. Несмотря на кажущуюся простоту в использовании дозированных ингаляторов, далеко не все больные, и даже медицинские работники, способны правильно выполнять технику ингаляций (правило "10 шагов"). Трудности при использовании дозированного аэрозоля имели не менее 60 % пациентов. Важно, что правильность техники не зависит от стажа заболевания. Более того, большинство пациентов испытывают трудности, непонимание и в использовании спейсеров, не знакомы

с простейшими правилами гигиены полости рта при использовании ИГКС. Отсутствие у пациента правильной техники ингаляции – один из прогностически неблагоприятных факторов течения БА. Знакомство с Тестом по контролю над астмой (АСТ), активное его использование как до, так и во время лечения значительно облегчают обучение. Как и положено, в любой школе особое внимание уделяется выполнению домашнего задания по самоконтролю, ведению дневников с последующим разбором правильности и адекватности проводимых мероприятий. Доказана высокая эффективность применения планов самоконтроля, основанных на системе цветных зон. Три цвета – зеленый, желтый и красный – обозначают соответственно хорошее самочувствие, начинающееся обострение и тяжелое обострение заболевания. Каждой зоне соответствуют как определенные симптомы заболевания, так и показатели пикфлоуметрии. Кроме того, план содержит реальные эффективные советы – алгоритм приема лекарственных средств соответственно каждой зоне. Оптимальным является одновременное обучение и подбор дозы лекарственного препарата. Планы пишутся индивидуально, путем заполнения специальных форм. Важное направление Астма-школы – оказание методической и консультативной помощи медицинскому персоналу Медсанчасти-36, в т.ч. участковым терапевтам, с целью овладения методами работы с больными БА с проведением не реже 2 раз в год обучающих лекций для врачей по лечению, диагностике, дифференциальной диагностике хронических заболеваний легких; с подготовкой сообщений для врачей по результатам посещения пульмонологических областных конференций.

Информированность населения через средства массовой информации о проблемах БА и мерах ее профилактики – также неотъемлемая часть работы школы. Большую роль в популяризации Астма-школы занимает сотрудничество с корпоративными средствами массовой информации Медсанчасти-36: регулярные публикации статей о здоровом образе жизни в газете "Маяк", освещение актуальных проблем по наиболее важным вопросам профилактики БА, вакцинации, оказанию 1-й доврачебной помощи и пр. Всего за 5 лет работы было опубликовано 22 статьи, записано 10 радиолекций на телерадиостудии ОАО АНХК. 15 публикаций вошли в изданную в Медсанчасти-36 книгу для пациентов "Советы врача".

Работа Астма-школы – многолетний, каждодневный труд. Школа объединила вокруг себя большой и очень важный круг проблем, связанных с ведением больных с бронхолегочной патологией, позволила выявлять и решать их на более высоком уровне. Значение ее переоценить невозможно. В повседневной перегруженной практике терапевта на короткоминутном приеме нет возможности осветить все факторы здоровья, практические нюансы лечения пациента, страдающего БА. В тоже время, сегодня совсем недостаточно просто выписать рецепт "легочному" пациенту, очень важно донести до него правильность и своевременность использования препаратов, на-

учить ориентироваться в своем заболевании с учетом социального и возрастного уровня.

Результат – сокращение частоты приступов, уменьшение посещений врача, повышение физической и социальной активности больных и, как итог, – повышение КЖ пациента. Результатом программы за 5 лет стало уменьшение частоты приступов на 50 %, дней нетрудоспособности на 27 %, снижение числа госпитализаций на 53 %, среди обученных пациентов случаев первичного выхода на инвалидность не зарегистрировано, летальность отсутствовала. В условиях Медсанчасти-36 обслуживаемый контингент стабилен, цикличен, что позволяет проводить обучение постоянно с целью проверки, пополнения и обновления знаний и навыков, которое должно и ведется на протяжении всего заболевания. Потребность долгосрочно оценивать навыки самоуправления, ориентация на самооценку пациента и стратегию принятия решения требует решения новых задач – создание программы 2-го поколения.

Литература

1. Григорьева Н.О. Качество жизни у больных бронхиальной астмой. В кн.: Восстановительная медицина – теория и практика: Сборник науч. трудов. СПбГМА им. И.И.Мечникова. СПб.; 2005. 14–16.
2. Григорьева Н.О. Организация первичной медико-социальной помощи городскому населению (учеб. пособие) / Лучкевич В.С., Поляков И.В., Твердохлебов А.С. и др. СПб.; 2005.
3. Козырев А.Г., Григорьева Н.О. Оценка эффективности медицинской помощи больным бронхиальной астмой. В кн.: Материалы XV Национального конгресса по болезням органов дыхания, 1-й Учредительный конгресс Евроазиатского респираторного о-ва (29 нояб. – 2 дек. 2005 г., Москва). М.; 2005.
4. Григорьева Н.О. Потребность инвалидов вследствие бронхиальной астмы в медико-социальной реабилитации. В кн.: Клинические и организационные формы совершенствования комплексной реабилитации: Сборник научных трудов. СПбГМА им. И.И.Мечникова. СПб.; 2005. 37–38.
5. Илькович М.М., Суховская О.А., Григорьева Н.О. Качество жизни больных бронхиальной астмой. Бол. органов дыхания 2006; 2 (1): 48–51.
6. Дзадзуа Д.В., Абумуслимова Е.А., Григорьева Н.О. Социально-гигиенические проблемы оказания амбулаторной помощи пульмонологическим больным. В кн.: Социальные, медицинские и инженерные вопросы экологической безопасности населения: Труды I Международного сибирского конгресса по экологии. Омск; 2006.
7. Использование показателей качества жизни при оценке эффективности лечебно-реабилитационных программ больным бронхиальной астмой (метод. рекомендации) / Лучкевич В.С., Илькович М.М., Суховская О.А., Григорьева Н.О. СПб.; 2006.

Информация об авторе

Солодкова Елена Васильевна – врач-терапевт высшей категории; тел.: (3955) 57-16-99, (3955) 57-88-08, факс: (3955) 57-16-58; e-mail: SolodkovaEV@anhk.rosneft.ru, Sol-yelena@yandex.ru

Поступила 06.05.10
© Солодкова Е.В., 2010
УДК 616.248-07

Глеб Борисович Федосеев. К 80-летию со дня рождения Gleb B. Fedoseev. To the 80th birthday



Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, член-корр. РАМН, профессор Глеб Борисович Федосеев родился 4 сентября 1930 г. в Ленинграде. С момента окончания в 1954 г. 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова и до настоящего времени вся научная, педагогическая и врачебная деятельность Г.Б.Федосеева связана с кафедрой госпитальной терапии этого института (Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова). С 1975 г. в течение 27 лет он заведовал кафедрой госпитальной терапии. С 1973 г. в течение 20 лет одновременно был заместителем директора по научной работе ВНИИ пульмонологии МЗ СССР.

Его научные исследования в области пульмонологии посвящены проблеме бронхиальной астмы, изучению этиологии, патогенеза, клиники и диагностики, лечению и профилактике этого заболевания, анализу развития бронхиальной астмы на разных этапах формирования патологического состояния, включая доклинический этап (этап биологических дефектов).

С 1999. по 2007 гг. Г.Б.Федосеев возглавлял лабораторию бронхиальной астмы НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Научная работа лаборатории способствовала изучению вопросов ранней (доклинической) диагностики астмы, разработке методов ее лечения и профилактики.

Комплексная оценка состояния различных органов и систем у больных бронхиальной астмой позво-

лила Г.Б.Федосееву выдвинуть концепцию клинко-патогенетических вариантов течения заболевания, что позволяет детализировать диагноз и имеет большое значение для выбора индивидуализированной терапии.

Г.Б.Федосеев хорошо известен как высококвалифицированный лектор, педагог и врач. В 1992 г. по инициативе Г.Б.Федосеева был создан и в настоящее время регулярно выходит журнал для врачей общей практики "Санкт-Петербургские врачебные ведомости" (с 1997 г. – "Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости"), главным редактором которого он является. Г.Б.Федосеев – член редакционного совета журнала "Терапевтический архив", член редколлегии журналов "Пульмонология" и "Российский алергологический журнал".

Большое внимание Г.Б.Федосеев уделяет усовершенствованию подготовки и повышению квалификации врачей-терапевтов. По его инициативе были организованы регулярно проводимые лекционные курсы для практических врачей.

С 1978 г. Г.Б.Федосеев – внештатный главный алерголог Ленинграда – Санкт-Петербурга. На этом посту он постоянно способствует внедрению в практику новейших достижений алергологии и клинической иммунологии.

С 2003 г. по приказу МЗ РФ Г.Б.Федосеев является главным внештатным терапевтом Северо-Западного федерального округа РФ. По инициативе и при непосредственном участии Г.Б.Федосеева с мая 2003 г. систематически проводятся конференции терапевтов в областных центрах Северо-Западного федерального округа России. В этой работе принимают активное участие работники кафедр и ведущие специалисты Санкт-Петербурга в различных областях медицины.

С 2002 г. Г.Б.Федосеев – главный организатор ежегодных конгрессов терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ, посвященных актуальным вопросам медицины.

В течение последних 25 лет он – председатель Правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П.Боткина.

Г.Б.Федосеев является автором, соавтором и титульным редактором 18 монографий, редактором и автором 4 сборников научных трудов, автором и соавтором более 400 статей и 7 изобретений.

Под руководством Г.Б.Федосеева и при его консультировании выполнено и успешно защищено 69 кандидатских и 27 докторских диссертаций. Ученики Г.Б.Федосеева работают в различных городах России, ближнего и дальнего зарубежья.

Глеб Борисович Федосеев награжден орденами "Знак Почета", Трудового Красного Знамени, "Орден Почета", медалями "За заслуги перед отечественным здравоохранением", "За доблестный труд", "В ознаменование 100-летия со дня рождения В.И.Ленина", серебряной медалью ВДНХ за комплекс работ по баротерапии больных бронхиальной астмой, золотой медалью ВДНХ за комплекс работ

по изучению бронхиальной астмы, медалью "Ветеран труда", значком "Отличнику здравоохранения".

Ученики, коллеги, члены Российского респираторного общества, редакционная коллегия журнала "Пульмонология" сердечно поздравляют Глеба Борисовича с замечательным юбилеем и желают крепкого здоровья, семейного благополучия, успешного решения всех проблем и многих лет плодотворной деятельности.

Тамара Николаевна Бодрова. К 65-летию со дня рождения Tamara N. Bodrova. To the 65th birthday



23 июля 2010 г. исполнилось 65 лет доктору медицинских наук, профессору кафедры пропедевтики внутренних болезней СибГМУ Тамаре Николаевне Бодровой.

Тамара Николаевна родилась 23 июля 1945 г. в селе Тогур Томской обл. В школе она училась легко и весьма успешно. В 1973 г. окончила Томский медицинский институт, а в 1979-м — ординатуру на кафедре фтизиатрии. Среди сокурсников и коллег она выделялась исключительной любознательностью, стремлением познавать новое, неизвестное. Эта способность с детской непосредственностью удивляться необычному и определила научную, общественную деятельность и дальнейшую судьбу Тамары Николаевны Бодровой.

Наблюдая исследования биомеханики дыхания в научной лаборатории кафедры пропедевтики внутренних болезней, она заинтересовалась этой проблемой, быстро изучила литературу, разобралась со

сложными, непривычными для врачей деталями теории и методики. Сложность механики дыхания в теоретическом и практическом аспектах до сих пор отпугивает многих врачей от научной работы в данной области клинической физиологии дыхания.

В 1982 г. Тамара Николаевна защитила кандидатскую диссертацию "Механика дыхания при диссеминированном туберкулезе легких" в ЦНИИ туберкулеза. Это была успешная защита, за которой последовали перспективные предложения в отношении дальнейшей карьеры. Тем не менее у Тамары Николаевны осталось много вопросов в отношении исследования механики дыхания. Действительно ли легкие обладают механической активностью? И она продолжила исследования.

Новое в науке всегда воспринимается с большими трудностями, встречает непонимание и даже агрессивное неприятие в научном сообществе. В этих сложных условиях проявилось самое главное, яркое качество Тамары Николаевны как научного исследователя — убежденность в правильности теории, непреклонная вера и преданность научной идее. О таких качествах личности ученых мы обычно читаем в художественной литературе. Т.Н.Бодрова продемонстрировала их непосредственно в жизни. В настоящее время теория механической активности легких достаточно уверенно претендует на роль новой парадигмы взамен дондеровской теории 1853 г. Это еще не окончательная, но весомая научная победа, в которой самое активное участие приняла Тамара Николаевна, что нашло отражение в ее докторской диссертации "Недостаточность внешнего дыхания. Новое представление о структуре неэластического сопротивления легких при различных заболеваниях". Ею было разработано представление о ранее неизвестном асинфазном сопротивлении легких и функциональных изменениях эластического напряжения легких.

В общей сложности Т.Н.Бодровой опубликованы 280 научных работ, среди которых 7 учебно-методических пособий и 17 патентов.

Много сил и времени Тамара Николаевна отдает преподавательской деятельности. Ее педагогическое мастерство удивляет и коллег и студентов. При организации практических занятий она необычайно изобретательна в использовании всевозможных педагогических приемов. Тамара Николаевна замечательный лектор. Она читает лекции студентам лечебного и педиатрического факультетов по пропедевтике внутренних болезней. Ее лекции, клинические разборы и обходы — образец глубокого размышления опытного клинициста — всегда содержательны. Более 10 лет она является куратором терапевтической секции СНО им. Н.И.Пирогова. Ее роль заметна и в том, что на итоговых конференциях студенты стали чаще делать сообщения о собственных научно-исследовательских результатах. Т.Н.Бодрова обучила большой отряд врачей-интернов и ординаторов, которые теперь успешно работают по всем городам России.

Плодотворную научную и педагогическую деятельность Т.Н.Бодрова сочетает с лечебной и общественной работой. Она — член правления Томского

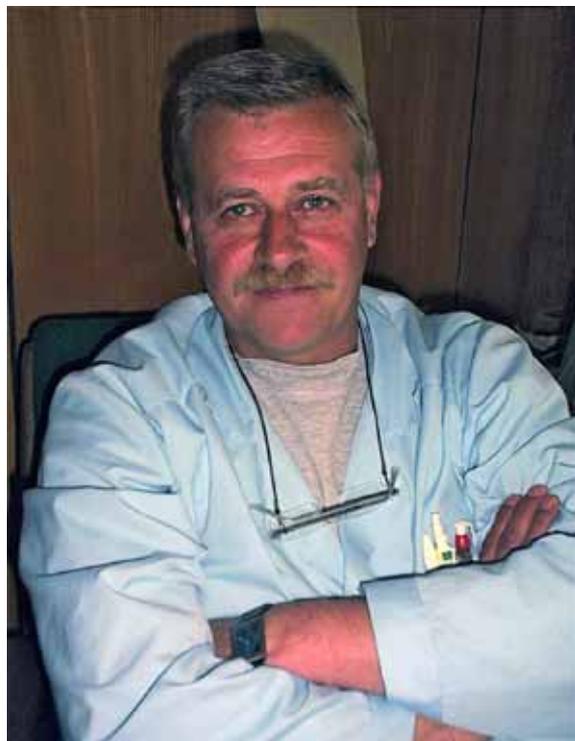
регионального отделения благотворительной организации "Российский фонд милосердия и здоровья".

Тамара Николаевна удостоена многих наград и званий: врач-терапевт высшей категории, "Отличник здравоохранения", заслуженный врач Российской Федерации; является членом Российской академии естествознания.

Весь жизненный путь Тамары Николаевны отмечен неустанным поиском нового, это всегда позволяло ей поддерживать себя в хорошей форме. Можно без преувеличения сказать, что свою жизненную миссию Тамара Николаевна видит в том, чтобы нести здоровье и счастье людям.

Дорогая Тамара Николаевна! Ректорат, профессорско-преподавательский состав СибГМУ, сотрудники кафедры пропедевтики внутренних болезней, редколлегия журнала "Пульмонология", друзья, коллеги и многочисленные ученики от всей души поздравляют Вас с юбилеем и желают Вам огромного личного счастья, творческих успехов, оптимизма, здоровья и неиссякаемой жизненной энергии!

Андрей Львович Черняев. К 60-летию со дня рождения Andrey L. Chernyaev. To the 60th birthday



19 августа 2010 г. исполнилось 60 лет со дня рождения и 35 лет врачебной и научной деятельности одному из видных отечественных ученых в области изучения патологии и морфологии респираторной

системы, заведующему отделом патологии ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России", доктору медицинских наук, профессору Черняеву Андрею Львовичу.

Свою научную и трудовую деятельность А.Л.Черняев начал в 1974 г. в отделе географической патологии НИИ морфологии человека РАМН СССР, куда был направлен на работу по окончании лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова. Важным этапом в становлении будущего врача и ученого было обучение в клинической ординатуре на кафедре патологической анатомии 1-го ММИ им. И.М.Сеченова.

Огромную роль в формировании будущих научных интересов А.Л.Черняева сыграл период работы под руководством акад. А.П.Авцына — выдающегося ученого-морфолога, человека энциклопедических знаний, внесшего особый вклад в философию медицины. В этот период Андрей Львович занялся изучением проблем географической и экологической патологии сердца и легких, вопросами морфологии и морфогенеза заболеваний легких.

Результаты интенсивной научной деятельности помимо научных публикаций нашли отражение в кандидатской диссертации на тему "Патологическая анатомия респираторного отдела легких и органо-метрическая характеристика сердца при хроническом бронхите и бронхиальной астме" и в докторской диссертации "Патоморфология сердца в условиях

Севера", успешно защищенных в 1979-м и 1990-м гг. С ноября 1991 г. начинается очень важный, ключевой этап в деятельности А.Л.Черняева, в течение которого он превращается из молодого перспективного ученого в одного из лидеров отечественной патологии и морфологии легких – он переходит работать в НИИ пульмонологии.

Научные исследования, проведенные в эти годы связаны с изучением морфологии и морфогенеза хронических воспалительных заболеваний органов дыхания в рамках крупных научных проектов, осуществляемых под руководством акад. РАМН А.Г.Чучалина. Кроме того, коллектив возглавляемого А.Л.Черняевым отдела, уделяет большое внимание изучению проблем интерстициальных и редких заболеваний легких.

Результаты научно-исследовательской деятельности А.Л.Черняева нашли отражение в более чем 400 научных работах, коллективных монографиях, опубликованных совместно с сотрудниками НИИ морфологии человека и НИИ пульмонологии, в т. ч. серии монографий, выпущенных Российским респираторным обществом. Андрей Львович является автором первого в России атласа по патологической анатомии заболеваний легких.

А.Л.Черняев является создателем самобытной научной школы. Под его руководством выполнены и защищены 10 кандидатских и 5 докторских диссертаций.

Им проводится большая научно-координационная и общественная работа. Он является членом исполнительного комитета Российского респираторного общества,

Московской ассоциации патологоанатомов, редакционной коллегии журнала "Пульмонология", активно участвует в подготовке и аттестации научных кадров, работая в 2 специализированных советах по защите кандидатских и докторских диссертаций. Научная эрудиция, доброжелательность, исключительная человеческая скромность, умение привлечь к разработке проблем молодежь и специалистов другого профиля, преданность любимому делу снискали Андрею Львовичу авторитет и уважение не только сотрудников института, коллег-патологоанатомов, но и ученых смежных специальностей. А.Л.Черняев ведет большую консультативную и диагностическую работу, является крупным авторитетом в диагностике болезней легких в масштабах страны и за ее пределами.

А.Л.Черняев является врачом-патологоанатомом высшей категории и продолжает реальную повседневную практическую работу врача-патологоанатома. Указом Президента РФ от 19.11.07 А.Л.Черняеву было присвоено Почетное звание "Заслуженный врач Российской Федерации".

Коллективы ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России", кафедры патологической анатомии лечебного факультета и внутренних болезней педиатрического факультета РГМУ, редакционная коллегия журнала "Пульмонология" гордятся тем, что все эти годы работают с дорогим Андреем Львовичем и сердечно поздравляют его с юбилеем, желают ему доброго здоровья, многих лет плодотворной работы и новых творческих успехов!