



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках 5-й номер журнала "Пульмонология", посвященный проблемам инфекционно-воспалительной патологии респираторного тракта.

В передовой статье *С.А.Рачиной* и *Р.С.Козлова* анализируются методические подходы к микробиологической диагностике внебольничной пневмонии (ВП). В настоящее время, даже при использовании комплекса методов, этиологический диагноз ВП удается установить в < 50 % случаев. Основу терапии ВП на сегодняшний день составляет эмпирическая антибактериальная терапия. В работе подчеркивается, что своевременная постановка этиологического диагноза ВП позволяет скорректировать антибактериальную терапию у конкретного пациента, что способствует сокращению затрат, уменьшению риска развития нежелательных лекарственных реакций, а также селекции антибиотикорезистентности. Все большее значение в подтверждении инфицирования антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов придается генетическим методам, отличающимся более высокой точностью и скоростью получения результата. Среди некультуральных методов, разработанных, в частности, для экспресс-диагностики легионеллезной инфекции и *S. pneumoniae*, большой интерес представляют иммунохроматографические тесты, позволяющие быстро выявлять наличие соответствующего антигена в моче больного. Это особенно важно при невозможности получения качественного образца мокроты, а также, если пациент уже находится на системной антибактериальной терапии, что снижает информативность культурального исследования. В настоящее время активно разрабатываются мультиплексные методы, предполагающие одновременную детекцию в исследуемом материале нескольких возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.).

В статье *В.А.Казанцева*, посвященной вопросам противовоспалительной терапии ВП, приводятся результаты применения фенспирида — нестероидного противовоспалительного препарата с оригинальным механизмом действия (антагониста H1-рецепторов гистамина). В статье *Н.М.Бурдули* и *Н.Г.Пилиевой* представлены результаты изучения влияния внутривенного лазерного облучения крови на гемостаз при ВП и, в частности, на активность протеина С (фактор свертывания XIV). Активированный протеин С обеспечивает антитромботическую активность крови и обладает противовоспалительным и антиапоптотическим действием. Гиперкоагуляция крови с развитием ДВС-синдрома и каскадного формирования микротромбов в сосудах легких лежат в основе затяжного течения и неблагоприятных исходов ВП. Показано, что курсовое применение лазерного облучения повышает активность протеина С и снижает явления гиперкоагуляции при ВП. В работе *А.В.Говорина* и соавт. проведен анализ медицинских карт больных гриппом А / H1N1, осложнившимся ВП. Авторы отмечают тяжелое течение ВП при гриппе (частое 2-стороннее поражение легких, быстрое прогрессирование острой дыхательной недостаточности (ОДН), гиперкоагуляции и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови). Непосредственной причиной летальных исходов были ОДН, отек головного мозга, легких, инфекционно-токсический шок.

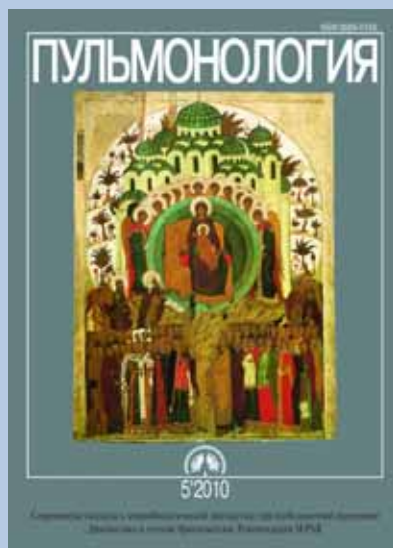
Важная проблема поднимается в статье *Е.И.Шмелева* и соавт. — диагностика у больных туберкулезом легких ХОБЛ и бронхиальной астмы. Обсуждаются причины гиподиагностики этих заболеваний, также приводятся собственные данные существенного повышения эффективности лечения легочного туберкулеза при успешной современной терапии сопутствующих НЗЛ.

В статье *Д.Т.Леви* и соавт. представлены результаты использования нового диагностического препарата Диаскинтест® для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулезной инфекции. В настоящее время у детей отмечается рост внелегочных форм туберкулеза, с преобладанием менингита, поражения костно-суставной системы и периферических лимфатических узлов. Также наблюдается рост БЦЖ-осложнений (БЦЖ-оститы и БЦЖ-лимфадениты и др.). Дифференциальная диагностика затруднительна из-за схожести клинико-морфологических признаков туберкулеза и осложнений на туберкулиновую пробу. Расшифровка геномов разных видов микобактерий позволила выделить у *M. tuberculosis* область RD1, отсутствующую у штамма БЦЖ. В этой области *M. tuberculosis* кодирует синтез 2 секреторных белков — ESAT-6 и CFP-10. Это позволило разработать новый генно-инженерный комплексный реагент ESAT-6/CFP-10, который выявляет гиперчувствительность замедленного типа при инфицировании организма патогенным штаммом комплекса *M. tuberculosis* и не вызывает реакции у БЦЖ-вакцинированных.

Журнал продолжает публикацию клинических рекомендаций международных респираторных обществ по актуальным проблемам современной пульмонологии. Данный раздел представлен рекомендациями Испанского общества пульмологов и торакальных хирургов по диагностике и лечению бронхоэктазов. Целью создания данного документа явилось улучшение, облегчение и унификация подходов к ведению больных с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



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

О тебе радуется Нач. XIV в. Мастерская Дионисия

Иконы этого типа относятся к акафистным (акафист – в переводе с греческого “гимн для пения стоя”) и воплощают похвалу, величание Богоматери. Название иконы воспроизводит начальные слова молитвы.

По преданию, через 3 дня после погребения Богоматери в Иерусалим прибыл апостол Фома. Чтобы он смог оплакать умершую, открыли погребальную пещеру, но нашли там только пелены, в которых было завернуто тело. После того, как присутствующие вознесли молитву, им явилась Богоматерь в сиянии небесной славы, окруженная ангелами, и сказала: “Радуйтесь! Я с вами во все дни и всегда буду вашей молитвенницей перед Богом”.

На иконе Богоматерь и сидящий на ее коленях младенец изображены в средоточии мира, в ореоле божественной славы и в окружении ангелов. За ними виднеется райский сад и 5-главый храм, который символизирует Церковь. Внизу представлены все “чины святости”, поминаемые во время литургии, – апостолы, святители, пророки, праведные жены.

У подножия трона изображен св. Иоанн Дамаскин. В руках он держит свиток с началом текста молитвы: “О тебе радуется обрадованная всякая тварь, архангельский собор и человеческий род...”.

Покровительство Богоматери, распространяемое на весь мир, зримо представлено в виде многочисленных круглых линий, охватывающих фигуру Богоматери и расходящихся к углам доски, как круги на воде. Светлые лучезарные краски, преобладающие в верхней части композиции, создают ощущение пролившегося Божественного света и соответствуют ликующему, радостному настроению, царящему на иконе.

Е.Н.Зиничева

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

Содержание

Передовая статья

Рачина С.А., Козлов Р.С.

Современные подходы к микробиологической диагностике при внебольничной пневмонии5

Клинические рекомендации

Вендрелл М., де Грасия Дж., Олвейра К., Мартинез М.А., Гирон Р., Мейз Л., Кантон Р., Колл Р., Эскрибано А., Соле А.

Диагностика и лечение бронхоэктазов. Рекомендации Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (SEPAR)15

Оригинальные исследования

Говорин А.В., Серебрякова О.М., Филев А.П., Романова Е.Н.

Клинические особенности внебольничной пневмонии у больных гриппом А / H1N127

Казанцев В.А.

Противовоспалительная терапия при внебольничной пневмонии30

Бурдули Н.М., Пилюева Н.Г.

Динамика показателей плазменного звена гемостаза под действием внутривенного лазерного облучения крови при внебольничной пневмонии . . .35

Шмелев Е.И., Куклина Г.М., Якимова М.А., Шмелева Н.М., Пунга В.В.

Туберкулез легких и сопутствующие заболевания респираторной системы . . .38

Мишин В.Ю., Мякишева Т.В., Мишина А.В., Амареева Л.В., Лузина Н.В., Осинцева И.Ю., Ломова Л.А., Чурина Е.Г.

Роль и значение искусственного пневмоторакса у больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя41

Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Воронкова О.В., Наследникова И.О., Никулина Е.Л.

Особенности секреции про- и противовоспалительных цитокинов in vitro у туберкулиноотрицательных пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких46

Леви Д.Т., Позднякова А.С., Бабченко И.В.

Диаскинтест® в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулезной инфекции51

Федосенко С.В., Черногорюк Г.Э., Рослякова Е.П.

Влияние тиотропия бромид на морфофункциональные свойства нейтрофилов и макрофагов бронхиального дерева при хронической обструктивной болезни легких стабильного течения56

Шпагин И.С., Шабалин А.В., Шпагина Л.А., Герасименко О.Н., Шляхтина Н.В.

Структурно-функциональное состояние сердца и периферических сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в динамике лечения61

Запруднова Е.А., Климанов И.А., Соодаева С.К.

Новые подходы к раннему выявлению атопических состояний у детей70

Одиреев А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т., Пирогов А.Б., Колосов А.В.

Роль мукоцилиарной недостаточности в контроле бронхиальной астмы74

Виноходова И.Н., Ландышев Ю.С., Мажарова О.А.

Зависимость изменения показателей легочно-сердечной гемодинамики и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой при лечении глюкокортикостероидами79

Кириллов С.М., Кириллов М.М.

Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: сравнительный анализ85

Фридман И.Л., Сухова Е.В.

Зависимость различных аспектов качества жизни больных бронхиальной астмой от социальных, клинических, лабораторных, функциональных показателей90

Хан До О, Осипова Г.Л., Бабарсков Е.В.

Клинические исследования портативного электрохимического анализатора монооксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе94

Обзоры

Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е.

Ингаляционные глюкокортикостероиды и риск развития пневмонии у больных хронической обструктивной болезнью легких101

Тетенов Ф.Ф.

Этапы становления теории механической активности легких и их механического гомеостаза110

Дьяков И.Н., Сидорова Е.В.

Субпопуляции В-лимфоцитов и влияние микроокружения на их функциональную активность116

Юбилейные даты

Нариман Кадисламович Казанбиев. К 80-летию со дня рождения124

Некролог

Памяти Софьи Абрамовны Евстигнеевой127

Новости ERS

.....128

Contents

Editorial

Rachina S.A., Kozlov R.S.

Modern approach to microbiological diagnosis of community-acquired pneumonia . .5

Clinical guidelines

Vendrell M., de Gracia J., Oliveira C., Martínez M.A., Girón R., Máiz L., Cantón R., Coll R., Escribano A., Solé A.

Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery15

Original studies

Govorin A.V., Serebryakova O.M., Filev A.P., Romanova E.N.

Clinical features of community-acquired pneumonia complicating influenza virus A / H1N1 infection27

Kazantsev V.A.

Antiinflammatory therapy in pneumonia patients30

Burduli N.M., Pilieva N.G.

Effects of low-intensity laser therapy on hemostasis in patients with community-acquired pneumonia35

Shmelev E.I., Kuklina G.M., Yakimova M.A., Shmeleva N.M., Punga V.V.

Pulmonary tuberculosis and underlying respiratory pathology38

Mishin V.Yu., Myakisheva T.V., Mishina A.V., Amaraeva L.V., Lusina N.V., Osintseva I.Yu., Lomova L.A., Churina E.G.

A role and an importance of artificial pneumothorax in patients with drug-resistant de-structive pulmonary tuberculosis41

Churina E.G., Urazova O.I., Novitsky V.V., Voronkova O.V., Naslednikova I.O., Nikulina E.L.

Production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in vitro in patients with various clinical variants of pulmonary tuberculosis and negative tuberculin reaction46

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 29.10.2010. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 519
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"
Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО "Медиа Гранд"
© Пульмонология, 2010

Levi D.T., Pozdnyakova A.S., Babchenok I.V. Use of Diaskintes® for diagnosis and differentiation of TB infection	51
Fedosenko S.V., Chernogoryuk G.E., Roslyakova E.P. Influence of tiotropium bromide on morphofunctional properties of neutrophils and macrophages in the airways of patients with stable chronic obstructive lung disease	56
Shpagin I.S., Shabalin A.V., Shpagina L.A., Gerasimenko O.N., Shlyakhtina N.V. Structural and functional changes in the heart and peripheral vessels in patients with co-existing essential hypertension and chronic obstructive lung diseases	61
Zaprudnova E.A., Klimanov I.A., Soodaeva S.K. Novel approach to early detection of atopic disorders in children	70
Odireev A.N., Kolosov V.P., Lutsenko M.T., Pirogov A.B., Kolosov A.V. A role of mucociliary insufficiency in the control of bronchial asthma	74
Vinokhodova I.N., Landyshev Yu.S., Mazharova O.A. A relationship between cardiorespiratory and renal haemodynamics and lung function in patients with bronchial asthma treated with inhaled corticosteroids	79
Kirillov S.M., Kirillov M.M. Digestive pathology in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis	85
Fridman I.L., Sukhova E.V. Relationship between various aspects of quality of life and social, clinical, laboratory, and functional parameters in patients with bronchial asthma	90
Han Do O, Osipova G.L., Babarskov E.V. Clinical testing of a portable electrochemical analyzer of nitric oxide (NO) in the exhaled air	94
Reviews	
Avdeev S.N., Baymakanova G.E. Inhaled steroids and risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease	101
Tetenev F.F. Development of theory of pulmonary mechanical activity and mechanical homeostasis of the lung	110
Dyakov I.N., Sidorova E.V. B-lymphocyte subpopulations: microenvironmental influence on functional activity	116
Anniversaries	
Nariman K. Kazanbiev. To the 80 th birthday	124
Obituary	
In memoriam of Sofia A. Evstigneyeva	127
ERS news	
	128



Читайте в следующем номере:

Официальное заявление ATS / ERS: Контроль бронхиальной астмы и ее обострений. Стандартизация конечных точек для клинических исследований бронхиальной астмы и клинической практики

Современные аспекты эпидемиологии саркоидоза
Визель А.А., Визель И.Ю.



С.А.Рачина, Р.С.Козлов

Современные подходы к микробиологической диагностике при внебольничной пневмонии

ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

S.A.Rachina, R.S.Kozlov

Modern approach to microbiological diagnosis of community-acquired pneumonia



Key words: community-acquired pneumonia, etiology, microbiological diagnosis.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, этиология, микробиологическая диагностика.

Внебольничная пневмония (ВП) — широко распространенное заболевание, являющееся ведущей причиной заболеваемости и смертности от инфекционных болезней у взрослых в развитых странах [1–4]. Согласно данным государственного доклада о состоянии здоровья населения РФ в 2003 г., пневмония является важной причиной внутрибольничной летальности (> 10 %), а уровень диагностических ошибок при данном заболевании достигает 40 % [5].

Основу терапии ВП на сегодняшний день составляет антибактериальная терапия (АБТ), которая, как правило, проводится эмпирически. Необходимость этиологической диагностики ВП определяется следующими факторами [6]:

1. Своевременно выполненные микробиологические исследования при ВП позволяют скорректировать АБТ у конкретного пациента — в частности, при выделении необычного возбудителя, который не принимался в расчет при выборе препаратов для эмпирической терапии и / или в случае неожиданного профиля его резистентности к антимикробным препаратам (АМП). Использование деэскалационной терапии или переход с АМП широкого спектра (или комбинированной терапии) на препарат узкого спектра (или монотерапию) при установленном этиологическом диагнозе ВП будет способствовать сокращению затрат, уменьшению риска развития нежелательных лекарственных реакций и селекции антибиотикорезистентности.
2. Исследования, направленные на выявление ряда потенциальных возбудителей ВП, могут иметь важное эпидемиологическое значение с точки зрения профилактики эпидемий (ТОРС-ассоциированный коронавирус, вирус гриппа, *Legionella spp.*)

и выявления фактов биотерроризма (возбудитель чумы, туляремии, сибирской язвы).

3. С точки зрения общественной пользы мониторинг структуры возбудителей ВП и их чувствительности к АМП необходим для адекватного формирования рекомендаций по эмпирическому выбору АБТ у разных категорий пациентов и ее своевременной коррекции.

В тоже время микробиологическая диагностика ВП по-прежнему представляет серьезную проблему не только в повседневной клинической практике, но и при проведении исследований. Поэтому, даже при использовании разнообразных методов, этиологический диагноз удастся установить в < 50 % случаев [7–9].

Микробиологическая диагностика при ВП характеризуется следующими особенностями [10, 11]:

- Возбудителями могут быть довольно большой круг микроорганизмов из разных классов, что определяет широкий перечень биологических материалов и методов их исследования.
- Материал, используемый для микробиологической диагностики, чаще всего оказывается контаминированным микрофлорой верхних дыхательных путей (ВДП) и полости рта, что затрудняет интерпретацию полученных данных.
- Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* и *Staphylococcus aureus*, являясь нечастыми возбудителями ВП, могут колонизировать мокроту и маскировать пневмококковую и аспирационную пневмонию.
- Предшествующая АБТ искажает первичную этиологию заболевания и затрудняет постановку этиологического диагноза [12].

Для микробиологической диагностики ВП используется различный биологический материал —

мокрота, промывные воды бронхов, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), браш-биоптаты, плевральный экссудат, пунктаты и биоптаты легочной ткани, цельная кровь, сыворотка крови, моча, мазки из ротоглотки.

Наиболее распространенным клиническим материалом при ВП является свободно отделяемая мокрота [6, 13]. Мокрота наиболее доступна для исследования, однако по специфичности результатов она в большинстве случаев уступает образцам, получаемым инвазивными методами, т. к. всегда оказывается контаминированной микрофлорой ротоглотки и ВДП.

Повышению результативности микробиологического исследования мокроты у пациентов с ВП способствует соблюдение определенных правил ее сбора, хранения и транспортировки [14]. Мокроту предпочтительнее собирать утром натощак; перед сбором мокроты необходимо почистить зубы и прополоскать рот кипяченой водой; сроки доставки образца в лабораторию не должны превышать 2 ч с момента получения (допускается хранение в холодильнике не более 6 ч), в противном случае резко падает вероятность выявления *Streptococcus pneumoniae* и наблюдается активное размножение контаминирующих мокроту бактерий. Диагностическая ценность мокроты также зависит от уровня профессионализма персонала бактериологической лаборатории и факта предшествующей АБТ [15, 16].

Первый этап исследования мокроты при ВП предполагает бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму, для оценки ее качества и пригодности для дальнейших исследований. Диагностический критерий качественной мокроты – наличие ≥ 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и < 10 эпителиальных клеток при просмотре 10 полей зрения под малым увеличением микроскопа. При варьирующих показателях чувствительности и специфичности бактериоскопия может использоваться для ранней этиологической диагностики ВП, вызванной пневмококками (характерно наличие большого количества грамположительных диплококков в мазке гнойной мокроты при окраске по Граму), помогает в правильной интерпретации результатов культурального исследования в случае выделения условно-патогенных микроорганизмов [10, 11, 17]. Бактериоскопия мазков мокроты, окрашенных специальными методами, применяется в диагностике поражений легких, вызванных такими микроорганизмами, как *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci*.

Этиологический диагноз ВП при бактериологическом исследовании мокроты считается достоверным только в случае обнаружения облигатных патогенов (*Legionella pneumophila*, респираторные вирусы и др.) [16]. При выделении условно-патогенных микроорганизмов, которые могут быть частью нормальной микрофлоры, таких как пневмококк, *Haemophilus influenzae*, оценка их этиологической значимости определяется в совокупности с данными клинической картины и бактериоскопии окрашенного по Граму мазка [16].

Значимость культурального исследования мокроты возрастает при подозрении на инфицирование амбулаторными штаммами метициллинорезистентного золотистого стафилококка (CA-MRSA), т. к. их выявление требует совершенно иного подхода к АБТ. Согласно рекомендациям Американского торакального общества / Американского общества инфекционных болезней в случае некротизирующей и абсцедирующей пневмонии культуральное исследование мокроты должно проводиться у всех пациентов [6].

Так как мокроту при ВП удастся получить далеко не в 100 % случаев, для этиологической диагностики ВП могут использоваться другие респираторные образцы. Однако получение большинства из них сопряжено с некоторыми техническими сложностями и требует участия квалифицированного персонала. Кроме того, информативность БАЛ, бронхоскопии с защищенной браш-биопсией и трансторакального аспирата для терапии ВП не изучалась в проспективных клинических исследованиях [5]. Исследование инвазивных образцов рекомендуется проводить, в первую очередь, у пациентов с иммунодефицитом, при тяжелой ВП, а также в случае неэффективности стартовой АБТ [6, 13]. Клинически значимыми считаются микроорганизмы, выделенные из БАЛ в количестве $> 10^4$ КОЕ / мл, из биоптата, полученного с помощью защищенных щеток, – $> 10^3$ КОЕ / мл [11].

Мазки из ротоглотки используются для выявления респираторных вирусов и "атипичных" возбудителей методами амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) [11].

Исследование плевральной жидкости предусматривает бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму или другими методами (например, с целью выявления микобактерий), с последующим культуральным исследованием [6, 10, 11, 13]. Оно выполняется при наличии плеврального выпота и условий безопасного проведения плевральной пункции (визуализация на латерограмме свободно смещаемой жидкости с толщиной слоя $> 1,0$ см). При исследовании возможно выявление как аэробных, так и анаэробных возбудителей.

Бактериemia может встречаться при инфицировании разными возбудителями (энтеробактерии, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *H. influenzae*), однако наиболее часто выявляется при ВП пневмококковой этиологии [6, 7, 11]. Исследование крови культуральным методом характеризуется высокой специфичностью [14]. Однако чувствительность метода в этиологической диагностике ВП является достаточно низкой. Так, частота положительных результатов гемокультуры в когорте госпитализированных пациентов с ВП, по данным нескольких зарубежных исследований, варьировалась от 5 до 14 % [18, 19]. Частота положительных результатов гемокультуры зависит от тяжести течения ВП, присутствия факторов риска бактериемии, предшествующей АБТ и соблюдения правил получения, хранения и транспортировки клинического материала. Так, получение образцов крови на фоне АБТ, как минимум, в 2 раза

снижало результативность данного метода исследования [20]. Повышению диагностической ценности метода способствует соблюдение правил сбора образцов — необходимо получение оптимального объема крови, составляющего у взрослых 20–30 мл, при этом соотношение крови с питательной средой должно быть 1 : 5 — 1 : 10; кровь получают при венепункции из 2 разных периферических вен с интервалом 30–40 мин, что снижает частоту ложно-положительных результатов исследования; для посева предпочтительно использовать коммерческие флаконы с питательными средами.

Исследование мочи в настоящее время проводится с целью выявления растворимых антигенов ряда возбудителей, в частности *L. pneumophila* и *S. pneumoniae*. Основное преимущество данных методов исследования — возможность получения результатов в короткие сроки после сбора образцов. Экспресс-тесты у взрослых пациентов с ВП демонстрируют достаточно вариабельную чувствительность, но высокую специфичность [13].

Образцы сыворотки крови исследуют у пациентов с ВП в острый период и период реконвалесценции с целью выявления специфических антител, относящихся к иммуноглобулинам разных классов. Серологические исследования чаще всего применяются для диагностики "атипичных" возбудителей и респираторных вирусов [10].

Особенности диагностики ВП, вызванной различными возбудителями

Для диагностики ВП пневмококковой этиологии наиболее часто используют бактериоскопию мазка мокроты, окрашенного по Граму [21]. Следует отметить, что *S. pneumoniae* относится к "привередливым" микроорганизмам, для его выделения из клинического материала необходимо использовать питательные среды, обогащенные дефибринированной кровью животных (барана, лошади или козла) в 5%-ной концентрации [21]. Еще одно условие культивирования пневмококков — инкубация в атмосфере с повышенным до 3–7 % содержанием CO₂, т. к. они являются факультативными анаэробами [21].

Ключевым тестом дифференциации пневмококков от других α -гемолитических стрептококков является чувствительность к оптохину [21]. Однако среди *S. pneumoniae* растет число оптохинорезистентных штаммов, что требует использования альтернативных методов идентификации возбудителя (лизис в присутствии солей желчных кислот, латекс-агглютинация с поливалентной пневмококковой антителосывороткой и др.).

Среди некультуральных методов диагностики *S. pneumoniae* наибольшее распространение в последние годы получил иммунохроматографический тест, предусматривающий выявление пневмококкового клеточного полисахарида (С-полисахарида) в моче, который с середины 2008 г. доступен в РФ. Основное его преимущество — возможность использования "у постели больного" в связи с простотой

выполнения и получением результата в течение 15 мин с момента постановки. Пневмококковый экспресс-тест демонстрирует приемлемую чувствительность (50–80 %) и достаточно высокую специфичность (> 90 %) при ВП у взрослых [22–24]. По мнению специалистов, его использование наиболее перспективно при невозможности получения качественного образца мокроты, у пациентов, уже получающих системную АБТ (предшествующий прием АМП существенно снижает информативность культурального исследования). К недостаткам экспресс-теста относятся возможность получения ложноположительных результатов при пневмококковом носительстве и у лиц, недавно перенесших ВП [25].

У взрослых ВП вызывается нетипируемыми штаммами *H. influenzae*. Для этиологической диагностики ВП, вызванной *H. influenzae*, основное значение имеет культуральный метод. Гемофильная палочка также относится к категории "прихотливых" микроорганизмов, требующих для культивирования наличия в питательных средах факторов X, V и 5–7 % CO₂ в атмосфере инкубации [7]. Для выделения гемофильной палочки из клинического материала обычно используется шоколадный агар; идентификация возбудителя основана на определении потребности выделенного микроорганизма в V- и X-факторах и результатах биохимических тестов [14, 26].

Следует отметить, что нетипируемые штаммы *H. influenzae* входят в состав нормальной микрофлоры ВДП, причем частота бессимптомного носительства у взрослых достигает 75 % [26]. Более высокую диагностическую ценность при ВП у взрослых в случае подозрения на *H. influenzae* имеет исследование инвазивных респираторных образцов, в частности БАЛ и транстрахеального аспирата [10].

В диагностике ВП, вызванной энтеробактериями, основная роль также принадлежит культуральному исследованию (посев клинического материала осуществляется на селективные среды — агар Эндо или *McConkey*). Несмотря на то, что энтеробактерии, в частности *Klebsiella pneumoniae*, не являются частыми возбудителями, их выявление нередко ассоциируется с тяжелым течением заболевания и неблагоприятным прогнозом. Следует отметить, что с возрастом, при наличии хронических сопутствующих заболеваний, а также недавней системной АБТ, частота колонизации ВДП энтеробактериями возрастает. Этот факт необходимо учитывать при клинической интерпретации результатов бактериологического исследования респираторных образцов, особенно мокроты.

При подозрении на ВП, вызванную *S. aureus*, важное значение приобретает не только выделение и идентификация возбудителя культуральным методом (посев на желточно-солевой агар или *Mannitol Salt Agar*), но и определение его чувствительности к оксациллину [11]. Несмотря на отсутствие фактов выявления CA-MRSA у пациентов с ВП на территории РФ, опасность их появления и распространения является вполне реальной. Среди фенотипических

методов детекции метициллинорезистентности наиболее часто используются скрининг на агаре Мюллера–Хинтон с добавлением 4%-ного NaCl и оксациллина в концентрации 6 мг / л, тестирование диско-диффузионным методом с диском, содержащим 1 мг оксациллина или 30 мкг цефокситина [11, 27]. Все больший интерес для подтверждения инфицирования MRSA привлекают генетические методы, отличающиеся более высокой точностью и скоростью получения результата [27].

Для диагностики ВП, вызванной *Legionella spp.*, используются следующие методы [28, 29]:

1. Культуральное исследование.
2. Определение уровня антител серологическими методами в острый период заболевания и в период реконвалесценции.
3. Выявление растворимого антигена *L. pneumophila* 1-й серогруппы в моче.
4. Детекция ДНК возбудителя МАНК.
5. Обнаружение *Legionella spp.* в респираторных образцах с помощью реакции прямой иммунофлюоресценции (ПИФ).

Культуральное исследование является "золотым стандартом" диагностики болезни легионеров, т. к. характеризуется 100%-ной специфичностью, может использоваться для выявления легионелл различных видов и *L. pneumophila* разных серогрупп [29–32]. Для выделения легионелл используется различный клинический материал – мокрота, инвазивные респираторные образцы (БАЛ, биоптаты и т. д.), плевральная жидкость, аутопсийный материал [29]. Легионеллы культивируют на буферном угольно-дрожжевом агаре с α -кетоглутаровой кислотой (среда BCYE α), а также в специально разработанных коммерческих средах (например, *Legionella agar base*). Для подавления роста колонизирующих мокроту микроорганизмов, которые могут маскировать рост легионелл и затруднять выделение чистой культуры, в среду обычно добавляют АМП (полимиксин, анизомицин, цефамандол или ванкомицин) [28]. Рост колоний *Legionella spp.* из клинического материала наблюдается не ранее 3–5-х сут. и наиболее заметен к 8–10-м сут. [28]. Идентификация выросших колоний проводится по фенотипическим признакам, либо по реакциям иммунофлюоресценции или латекс-агглютинации с использованием коммерческих наборов [28].

Чувствительность культурального исследования зависит от тяжести ВП и может варьироваться от 15 до 25 % – при нетяжелой, до > 90 % – при тяжелой ВП, требующей респираторной поддержки [33]. Чувствительность культурального метода, как правило, выше в лабораториях, специализирующихся на выявлении легионелл. Следует отметить, что меньше половины пациентов с легионеллезной ВП продуцируют мокроту, поэтому при наличии клинических показаний и подозрении на легионеллез целесообразно использовать инвазивные респираторные образцы [28, 31]. Необходимо отметить, что у многих пациентов с легионеллезной пневмонией мокрота не является гнойной. Как показали

J.G. Ingram et al., при использовании стандартных подходов к оценке качества мокроты до 84 % образцов, позитивных на *L. pneumophila*, не подлежали культуральному исследованию [34]. Ценность культурального исследования заключается в возможности выделения чистой культуры и проведении эпидемиологического расследования на основании фенотипического и генотипического сравнения штаммов [31].

Для диагностики легионеллезной инфекции в настоящее время доступны различные методы выявления специфических антител – метод непрямой иммунофлюоресценции, который в историческом плане был первым и использовался для исследования сывороток у пациентов во время вспышки легионеллеза в Филадельфии, иммуноферментный анализ (ИФА), ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) и др. [31]. Чувствительность серологических методов диагностики варьируется от 41 до 94 % [35]. Так, при исследовании сывороток пациентов с легионеллезной инфекцией во время вспышки в Нидерландах чувствительность ELISA, ИФА и реакции микроагглютинации составила 64, 61 и 44 % соответственно [36]. Иммунологический ответ при легионеллезной инфекции характеризуется, в первую очередь, появлением антител класса IgM, поэтому их выявление повышает чувствительность серологических методов исследования. У 25–40 % пациентов с легионеллезной инфекцией сероконверсия происходит в течение недели с момента появления симптомов [35]. Четырехкратное повышение титра антител, как правило, отмечается к 3–4-й нед., но в некоторых случаях может занимать > 10 нед. [37]. Отмечены случаи сероконверсии у клинически здоровых лиц без признаков инфекции [29]. Следует отметить, что чувствительность и специфичность сероконверсии, рассматриваемой как диагностически значимый критерий легионеллезной инфекции, хорошо изучена только для *L. pneumophila* 1-й серогруппы [31]. Кроме того, с учетом необходимости получения парных сывороток серологическая диагностика носит ретроспективный характер и не влияет на лечение конкретного пациента.

Метод ПИФ разработан *W.B. Cherry et al.* для выявления *Legionella spp.* в клиническом материале в острый период инфекции [38]. Обычно для исследования используют инвазивные респираторные образцы или плевральную жидкость [28]. Чувствительность метода составляет 25–70 % [29]. Специфичность – широко варьируется; высокая частота ложноположительных результатов характерна для регионов с низкой распространенностью возбудителя и при использовании тест-систем с поликлональными антителами [28, 29]. В то же время ПИФ является весьма надежным методом идентификации *L. pneumophila* в чистой культуре [29].

В настоящее время широкое распространение для диагностики ВП, вызванной *L. pneumophila* 1-й серогруппы, получили методы обнаружения растворимого антигена возбудителя в моче. Антиген, являющийся компонентом клеточной стенки, обнаружи-

вается в моче с первых дней развития заболевания и может определяться в моче до 1 года [30, 39]. Разработанные для детекции растворимого антигена тест-системы используют разные методы — ИФА, иммунохроматографический, агглютинации, радиоиммунный [31]. В настоящее время активно изучается возможность использования других клинических образцов для определения растворимого антигена.

Иммунохроматографический тест *Binox NOW*, предназначенный для экспресс-диагностики легионеллезной инфекции, 19 июня 2008 г. зарегистрирован в РФ [30]. Появление и внедрение тестов на антигенурию явилось революционным событием в изучении эпидемиологии легионеллезной инфекции в мире, резко повысив выявляемость спорадических случаев, и эпидемических вспышек [40].

Чувствительность теста для выявления *L. pneumophila* 1-й серогруппы составляет 70–80 %, а специфичность достигает 99 % [31]. Как показывают исследования, чувствительность зависит от тяжести заболевания — так, у пациентов с легкой инфекцией этот показатель составлял 40–53 %, а при тяжелой легионеллезной ВП, требующей неотложной терапии, достигал 88–100 % [31]. Чувствительность теста выше при исследовании концентрированной мочи и детекции случаев легионеллеза, связанных с путешествиями (*travel-associated* легионеллез) [31, 41]. Последнее обстоятельство обусловлено различиями в частоте встречаемости разных серотипов *L. pneumophila* и разных видов легионелл при легионеллезной инфекции, ассоциированной с путешествиями, при внебольничных и нозокомиальных случаях.

Следует иметь в виду, что отрицательный тест на легионеллезную антигенурию не исключает диагноза легионеллезной ВП, т. к. он не обладает достаточной чувствительностью для выявления *L. pneumophila* других серогрупп и легионелл других видов. Кроме того, т. к. тест может оставаться позитивным длительное время, он имеет диагностическую ценность только при наличии клинических проявлений заболевания.

МАНК, в частности полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ПЦР в реальном времени, рассматриваются как весьма перспективные методы выявления *Legionella spp.* как в клиническом материале, так и в объектах окружающей среды [33, 42, 43].

В качестве мишеней для амплификации используются различные участки ДНК *L. pneumophila* — гены, кодирующие 5S РНК, 16S РНК, *mip* (*macrophage infectivity potentiator*) ген, спейсерные участки между генами, кодирующими 16S и 23S РНК, 23S и 5S РНК, ген *dnaJ* [42]. Разрабатываемые в последнее время тест-системы используют ПЦР в реальном времени, которая позволяет определять количество ДНК в анализируемом образце [42].

Для исследования методом ПЦР могут использоваться как респираторные образцы (например, БАЛ, мокрота), так и сыворотка крови, моча, лейкоциты, что особенно важно при обследовании пациентов с непродуктивным кашлем [31, 42].

При исследовании образцов из нижних дыхательных путей чувствительность метода ПЦР эквива-

лентна или превосходит таковую культурального исследования [33, 44]. Чувствительность при исследовании нереспираторных образцов варьируется от 30 до 86 % [45–48].

Вопрос о специфичности ПЦР при исследовании респираторных образцов является достаточно противоречивым. Несмотря на ложноположительные результаты, о которых сообщается в литературе, интерпретировать их сложно в связи с недостаточной высокой специфичностью методов, которые используются в качестве референтных, особенно в условиях низкой распространенности возбудителя [31].

При оценке контроля качества детекции *Legionella spp.* методом ПЦР в 2004 г. в 46 лабораториях Европы, большинство из которых использовало "домашние" тест-системы, частота ложноположительных результатов составила 4 %, в 2005 г. — 8,2 % [49].

Агентством по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США) официально зарегистрирована только 1 тест-система (*BD Probe-Tec ET L. pneumophila*) для исследования мокроты, которая выявляет 1–14-й серотипы *L. pneumophila* [6]. Однако эксперты отмечают, что она недостаточно валидирована для диагностики легионеллезной инфекции у пациентов с ВП в реальной клинической практике.

Для диагностики ВП, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, применяется культуральное исследование, иммунологические методы (включающие как выявление антигенов, так и определение специфических антител) и МАНК [50, 51].

Культуральный метод является трудоемким и дорогостоящим, т. к. *M. pneumoniae* относится к медленно растущим бактериям, чрезвычайно требовательным к условиям культивирования [50, 51]. Для роста микоплазм необходимы исключительно богатые питательные среды, а также поддержание определенного осмотического давления. Инкубация продолжается в течение нескольких недель, что нередко приводит к контаминации посева другими менее прихотливыми микроорганизмами.

При бактериологическом исследовании орофарингеальных образцов следует учитывать присутствие в них других видов микоплазм, являющихся комменсалами человека, поэтому для окончательной видовой идентификации *M. pneumoniae* помимо биохимических тестов используются дополнительные методы исследования (иммуноблоттинг с моноклональными антителами, ПЦР и др.) [51].

Чувствительность культурального исследования даже при очень четком выполнении всех процедур по хранению, транспортировке клинического материала и соблюдению оптимальных условий для культивирования в лабораториях, имеющих опыт работы с микоплазмами, не превышает 60 % [51]. В то же время специфичность его при использовании дополнительных тестов для видовой идентификации *M. pneumoniae* достигает 100 %. При интерпретации результатов культурального исследования следует учитывать возможность бессимптомного носительства и персистенции *M. pneumoniae* в ВДП после

перенесенной инфекции. Так, частота выявления микоплазм у здоровых лиц может варьироваться, по данным исследований, от 0 до 13,5 % [52–55].

К методам прямой детекции антигенов *M. pneumoniae* в респираторных образцах относятся ПИФ, встречный иммуноэлектрофорез, иммуноблоттинг, ИФА [51]. Их использование в последнее время значительно сократилось в связи с невысокой чувствительностью и возможностью перекрестных реакций с другими видами микоплазм. Так, например, концентрация *M. pneumoniae* в мокроте обычно составляет 10^2 – 10^6 КОЕ / мл, а порог детекции антигенов вышеуказанными методами – 10^3 – 10^4 КОЕ / 100 мкл образца [51].

Серологические методы в течение многих лет играли ключевую роль в диагностике микоплазменной инфекции. Наиболее ранний из них – выявление антител к гликолипидному антигену *M. pneumoniae* в реакции связывания комплемента (РСК) – характеризовался высокой частотой перекрестных реакций с другим видом микоплазм (*M. genitalium*), тканями и биологическими жидкостями человека [56]. Кроме того, в РСК определялись преимущественно IgM, что ограничивало их диагностическую ценность первичным эпизодом микоплазменной инфекции [57]. В настоящее время для выявления антител к гликолипидному и поверхностному белковому антигенам *M. pneumoniae* используют реакцию непрямой иммунофлюоресценции (НИФ), латекс-агглютинации, ИФА и его модификации [51].

Реакция НИФ требует наличия флуоресцентного микроскопа, а оценка результатов является достаточно субъективной; ложноположительные результаты возможны в присутствии ревматоидного фактора и высокого уровня антител к *M. pneumoniae* класса IgG [51]. В реакции латекс-агглютинации выявляются одновременно IgG и IgM [51]. В ряде сравнительных исследований реакция латекс-агглютинации уступала по чувствительности и специфичности ИФА, по крайней мере, в детекции IgM [58–60]. ИФА-тест-системы наиболее распространены как коммерческие тесты для диагностики инфекций, вызванных *M. pneumoniae*, что связано с более высокой чувствительностью, возможностью тестировать разное количество сывороток, использовать минимальный объем образца (≤ 100 мкл), проводить серотипирование [51]. Так, по чувствительности выявления острой инфекции у пациентов без иммунодефицита и соблюдению сроков получения образцов сыворотки ИФА превосходил культуральное исследование и не уступал ПЦР [51]. В настоящее время несколько ИФА-тест-систем могут использоваться для экспресс-диагностики.

При использовании серологических методов у взрослых наиболее точная диагностика микоплазменной инфекции обеспечивается при определении IgM и IgG в парных сыворотках, собранных с интервалом не менее 2–3 нед. [51, 61]. Свидетельством острой или недавно перенесенной инфекции может считаться, как минимум, 4-кратное нарастание титра антител. При интерпретации результатов сероло-

гических методов исследования следует учитывать то, что достаточно высокий уровень антител класса IgG к *M. pneumoniae* может сохраняться длительное время после перенесенной инфекции, нарастание титра IgG может быть отсроченным во времени, а IgM у взрослых могут вообще не выявляться [62].

В связи с этим для более точной диагностики *M. pneumoniae*-инфекции целесообразно комбинировать серологические тесты с другими методами, например МАНК [51].

ПЦР приобретает все большее значение в диагностике микоплазменной инфекции, что особенно актуально в связи с низкой доступностью в клинической практике культуральных методов исследования. В качестве мишени для амплификации выбирают гены АТФ-азного оперона, Р1-адгезина, 16S рРНК и др. [42, 51]. Разрабатываются методики детекции микоплазм при помощи "гнездной" ПЦР, которая отличается более высокой чувствительностью, ПЦР в реальном времени [42, 51]. Последняя, помимо выше указанных преимуществ метода, по сравнению с классической ПЦР по аналитическим характеристикам, позволяет определять уровень микробной нагрузки. По мнению ряда исследователей, это может использоваться для дифференциации инфекции с носительством *M. pneumoniae* и оценки степени тяжести инфекционного процесса [63, 64].

Исследования по оценке приемлемости различного клинического материала для выявления *M. pneumoniae* продемонстрировали более высокую диагностическую ценность мокроты по сравнению с орофарингеальными, назофарингеальными мазками или назофарингеальным аспиратом, что объясняется большей концентрацией возбудителя в нижних дыхательных путях [65–67]. Поэтому у пациентов с ВП для культурального исследования и ПЦР следует использовать мокроту, и только при невозможности ее получения – образцы из ВДП [68].

Для лабораторной диагностики *Chlamydia pneumoniae* могут применяться различные методы диагностики – морфологические, культуральные, иммунологические и МАНК [50]. Морфологические методы, основанные на выявлении включений хламидий в мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому–Гимзе и раствором Люголя, имеют, скорее, историческое значение и в клинической практике не используются [50].

Так как *C. pneumoniae* является облигатным внутриклеточным патогеном, она не растет на обычных питательных средах. Для культивирования используются различные клеточные культуры, из которых наибольшую чувствительность демонстрируют HL и Her-2 [69]. *C. pneumoniae* характеризуется медленным и слабо заметным ростом, что нередко требует нескольких пассажей, а также легко погибает в процессе транспортировки клинического материала [11, 69]. Кроме того, культуральное исследование характеризуется невысокой чувствительностью [11, 69, 70]. В связи с указанными выше трудностями, культуральное исследование в настоящее время практически утратило свое значение в практической

медицине и используется только в научных лабораториях [70].

Исследования по обнаружению антигенов в респираторных образцах, в частности с помощью ПИФ, также в настоящее время не используется в качестве самостоятельного метода, а рекомендуется для идентификации культуры при бактериологическом исследовании [70]. Чувствительность метода ПИФ составляет 20–60 %, специфичность — около 95 %, однако последний параметр во многом определяется квалификацией персонала, выполняющего исследование [69].

Широкое распространение в диагностике инфекций, вызванных *C. pneumoniae*, получили серологические методы, из которых в настоящее время используются реакция микроиммунофлюоресценции (МИФ), ИФА и ELISA [69, 70]. Так, в рекомендациях CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) МИФ является единственным принятым методом серологической диагностики, несмотря на его очевидные ограничения [71].

Критерием острой хламидийной инфекции, согласно рекомендациям CDC, является выявление титра антител класса IgM $\geq 1 : 16$ в одиночной сыворотке или 4-кратное повышение уровня IgG в парных сыворотках [71]. При 1-м эпизоде инфекции в течение 2–3 нед. регистрируется появление антител класса IgM, затем после 6–8-й нед. наблюдается рост уровня IgG, которые могут персистировать длительно [70]. Таким образом, получение парных сывороток с промежутком в 3 нед. у таких пациентов может не выявлять иммунологического ответа [70]. При повторном эпизоде хламидийной инфекции IgM могут отсутствовать вовсе или выявляться в низком титре, нарастание уровня антител класса IgG отмечается в более ранние сроки — уже на 1–2-й нед. с момента начала заболевания [70].

МИФ в многочисленных исследованиях демонстрировал низкую чувствительность и слабую корреляцию с результатами культурального исследования и ПЦР, особенно у детей [72, 73]. Проблемами данного метода также могут быть низкая специфичность вследствие перекрестных реакций как с другими видами хламидий, так и с такими возбудителями, как *Mycoplasma spp.*, *Bartonella spp.* и *Yersinia spp.*, отсутствие стандартизации реагентов, сложность постановки и субъективная оценка результатов [70]. Так, совпадения в оценке результатов МИФ с использованием одних и тех же реагентов и антигенов между лабораториями при исследовании 392 образцов сыворотки составляли 55 % и 38 % в отношении IgA и IgG соответственно [74].

Преимуществами ИФА, по сравнению с МИФ, является объективная оценка результатов и относительная простота постановки теста [70]. Сравнительное исследование 7 коммерческих ИФА или ELISA-тест-систем (одна — с родоспецифическими антигенами) для детекции IgG у 80 здоровых добровольцев с 4 тестами, использующими МИФ, продемонстрировало чувствительность на уровне 88–100 %, специфичность — 42–100 % [75]. Однако, учитывая не-

высокую чувствительность и специфичность МИФ, вряд ли этот тест может рассматриваться как оптимальный референтный метод для диагностики хламидийной инфекции.

Относительно недавно появился иммунохроматографический экспресс-тест для выявления *C. pneumoniae*-специфичных антител класса IgM [76]. Его чувствительность и специфичность в сравнении с МИФ и ИФА составила 100 % и 92,9 % соответственно [76]. Однако перспективы широкого практического применения данного теста пока неясны ввиду ограниченного количества исследований и возможности выявлять только первичный эпизод инфекции.

Следует отметить, что ряд исследователей предлагают рассматривать длительное персистирование антител IgA (или IgG) в качестве маркеров хронической хламидийной инфекции, однако справедливость такого утверждения до настоящего времени не подтверждена исследованиями [70].

Ввиду ограниченных возможностей культурального исследования МАНК рассматриваются как весьма перспективные методы диагностики хламидийной инфекции [69]. В качестве мишеней при детекции *C. pneumoniae* молекулярными методами используют гены, кодирующие 16S рРНК-, 16S-23S-спейсерный участок, гены, кодирующие поверхностные антигены МOMP, протеины 53 kDa, 60 kDa и др. [42]. Для детекции *C. pneumoniae* в клиническом материале (респираторные образцы, кровь, биоптаты сосудистой стенки) применяются различные методы — ПЦР, обратная транскрипция ПЦР, "гнездная" ПЦР, ПЦР в реальном времени, NASBA и др. [42, 70].

При активной разработке коммерческих тестов на основе МАНК для диагностики хламидийной инфекции их реальная клиническая ценность остается не до конца определенной. Это связано как с чрезвычайной вариабельностью самих тестов (различные праймеры, процедура экстракции ДНК и т. д.), так и с дизайном исследований по оценке их чувствительности и специфичности [70]. Кроме того, сам факт выявления ДНК возбудителя, учитывая возможное присутствие *C. pneumoniae* в ВДП у здоровых лиц, создает дополнительные проблемы для интерпретации результатов, полученных при использовании ПЦР. В исследованиях использовались различные клинические образцы, в качестве референтных методов диагностики рассматривались как серологические тесты и культуральное исследование, так и имеющиеся тест-системы на основе МАНК [70]. Таким образом, различный дизайн исследований не позволяет сравнивать полученные в них результаты.

Многоцентровое исследование *K. Loens et al.* выявило высокую вариабельность детекции *C. pneumoniae* в разных лабораториях Бельгии при использовании 15 "домашних" тест-систем на основе ПЦР [77]. В то же время даже коммерчески доступная тест-система, превосходившая по своим аналитическим характеристикам рутинно использовавшиеся "домашние" тест-системы, характеризовалась снижением

чувствительности по мере уменьшения микробной нагрузки, что требует дополнительных исследований по ее валидации на различных клинических образцах [78].

В исследовании *D. Hvidsten et al.* у 127 новобранцев, обследованных во время вспышки респираторной хламидийной инфекции, метод ПЦР при исследовании назофарингеальных мазков по чувствительности уступал нескольким серологическим тестам, в которых предусматривалось обнаружение IgM, однако обеспечивал наиболее высокую специфичность (93 %) [79].

Данные о характере клинического материала, который целесообразно использовать при подозрении на хламидийную инфекцию, также являются противоречивыми. Так, в одном из исследований при анализе различных респираторных образцов, полученных во время вспышки хламидийной инфекции, наибольшая чувствительность при исследовании разными методами (ПЦР, культуральное исследование и определение антигенов методом ИФА) была продемонстрирована для мокроты в сравнении с орофарингеальным и назофарингеальными мазками [80]. Преимущества мокроты как клинического образца также были подтверждены в исследовании *Y. Kuorppa et al.*, что может быть связано с более высокой концентрацией возбудителя в мокроте по сравнению с образцами из ВДП [81].

В то же время, при исследовании *R. P. Verkooyen et al.* разных респираторных образцов методом ПЦР у 156 госпитализированных пациентов с ВП наиболее высокой чувствительностью характеризовалась не мокрота, а назофарингеальные мазки [82]. Хотя в данном случае речь могла идти, скорее, о колонизации ВДП *S. pneumoniae*, нежели об инвазивной инфекции НДП.

В настоящее время активно разрабатываются мультиплексные МАНК, предполагающие одновременную детекцию в исследуемом материале нескольких возбудителей (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*) [83]. Однако они нуждаются в дальнейшей валидации. Так, мультиплексная NASBA в реальном времени, разработанная для выявления *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* в респираторных образцах у пациентов с ВП, по чувствительности уступала тестам, разработанным для выявления каждого из возбудителей [65].

Литература

1. Статистические материалы "Заболеваемость населения России в 2006 году". ФГУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Росздрав. Available from: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/letters/60>
2. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. М., 2003.
3. Гучев И.А., Синопальников А.И. Современные руководства по ведению внебольничной пневмонии у взрослых: путь к единому стандарту. Клинический микробиол. и антимикроб. химиотер. 2008; 10 (4): 305–321.
4. Jackson M.L., Neužil K.M., Thompson W.W. et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study Clin. Infect. Dis. 2004; 39: 1642–1650.
5. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2003 году. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003.
6. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. IDSA / ATS Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin. Infect. Dis. 2007; 44 (Suppl. 2): S27–S72.
7. Синопальников А.И. Бактериальная пневмония. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. т. 1: 474–509.
8. File T.M. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003; 362: 1991–2001.
9. Charles P.G.P., Whitby M., Fuller A.J. et al. The etiology of community-acquired pneumonia in Australia: why penicillin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy. Clin. Infect. Dis. 2008; 46: 1513–1521.
10. Зубков М.Н. Микробиологическая диагностика при легочных заболеваниях. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. т. 1: 238–252.
11. Зубков М.Н., Стецюк О.У., Козлов Р.С., Страчунский Л.С. Этиология и микробиологическая диагностика внебольничных пневмоний. В кн.: Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. (ред.). Пневмония. М.: Экономика и информатика; 2002. 9–48.
12. Богданов М.В., Чернеховская Т.В. Влияние "антибиотического" анамнеза на этиологию внебольничных пневмоний. Клинический фармакол. и тер. 1999; 8: 20–22.
13. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: ООО "Изд. дом М-Вести"; 2006.
14. МУК 4.2.1890-04. Методические указания. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Клинический микробиол. и антимикроб. химиотер. 2004; 6 (4): 306–359.
15. Musher D.M., Montoya R., Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. Clin. Infect. Dis. 2004; 39: 165–169.
16. Marrie T.J. Etiology of community-acquired pneumonia. In: Marrie T.J., ed. Community-acquired pneumonia. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers; 2001. 131–141.
17. Garcia-Vazquez E., Marcos M.A., Mensa J. et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. Arch. Intern. Med. 2004; 164: 1807–1811.
18. Campbell S.G., Marrie T.J., Anstey R. et al. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. Chest 2003; 123: 1142–1150.
19. Waterer G.W., Wunderink R.G. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. Respir. Med. 2001; 95: 78–82.
20. Metersky M.L., Ma A., Bratzler D.W. et al. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 169: 342–347.
21. Козлов Р.С. Пневмококки: Прошлое, настоящее и будущее. Смоленск: Смоленск. гос. мед. акад., 2005.
22. Dominguez J., Gali N., Blanco S. et al. Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immuno-

- chromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001; 119 (1): 243–249.
23. *Gutierrez F., Masia M., Rodriguez J.C. et al.* Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 286–292.
 24. *Murdoch D.R., Laing R.T., Mills G.D. et al.* Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39 (10): 3495–3498.
 25. *Murdoch D.R., Laing R.T., Cook J.M.* The NOW S. pneumoniae urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 (1): 153–154.
 26. *Богданович Т.М., Стецюк О.У., Кречикова О.И. и др.* Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae*. Метод. рекомендации. Под ред. Л.С.Страчунского. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2000; 2 (2): 93–109.
 27. *Страчунский Л.С., Белькова Ю.А., Дехнич А.В.* Внебольничные MRSA — новая проблема антибиотикорезистентности. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2005; 7 (1): 32–46.
 28. *Тартаковский И.С., Синопальников А.И.* Легионеллез: роль в инфекционной патологии человека. *Клин. микробиол. антимикроб. и химиотер.* 2001; 3: 4–16.
 29. *Legionella.* In: Winn W.C. Jr., Allen S.D., Janda W.M. et al., eds. *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. 6th ed.: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 549–565.
 30. Практические рекомендации по диагностике и лечению легионеллезной инфекции, вызванной *Legionella pneumophila* серогруппы 1: Пособие для врачей. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Тартаковский И.С. и др. М., 2009.
 31. *Diederer B.M.W.* Legionella spp. and Legionnaires' disease. *J. Infect.* 2007; 20: 1–12.
 32. *McDade J.E., Shepard C.C., Fraser D.W. et al.* Legionnaires' disease: isolation of bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297: 1197–203.
 33. *Murdoch D.R.* Diagnosis of Legionella infection. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 64–69.
 34. *Ingram J.G., Plouffe J.F.* Danger of sputum purulence screens in culture of Legionella species. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32: 209–210.
 35. *der Boer J.W., Yzerman E.P.* Diagnosis of Legionella infection in Legionnaires' disease. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004; 23: 871–878.
 36. *Yzerman E.P., der Boer J.W., Lettinga K.D. et al.* Sensitivity of three serum antibody tests in a large outbreak of Legionnaires' disease in the Netherlands. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55: 561–566.
 37. *Monforte R., Estruch R., Vidal J. et al.* Delayed seroconversion in Legionnaires' disease. *Lancet* 1988; 2: 513.
 38. *Cherry W.B.* Detection of Legionnaires disease bacteria by direct immunofluorescent staining. *J. Clin. Microbiol.* 1978; 8: 329–338.
 39. *Kohler R.B., Winn W.C., Wheat L.J.* Onset and duration of urinary antigen excretion in Legionnaires' disease. *J. Clin. Microbiol.* 1984; 20: 605–607.
 40. *Тартаковский И.С., Гинцбург А.Л., Михайлова Д.О. и др.* Применение стандартов лабораторной диагностики легионеллеза во время эпидемической вспышки пневмоний в городе Верхняя Пышма Свердловской области. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2007; 9: 298–305.
 41. *Helbig J.H., Uldum S.A., Bernander S. et al.* Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial Legionnaires' disease. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 838–840.
 42. *Екимов А.Н.* Молекулярные методы в этиологической диагностике внебольничной пневмонии. В кн.: Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М: МИА, 2006. 80–94.
 43. Методические указания по выявлению бактерий *Legionella pneumophila* в объектах окружающей среды. МУК 4.2.2217–07. М., 2007.
 44. *Cloud J.L., Carroll K.C., Pixton P. et al.* Detection of Legionella species in respiratory specimens using PCR with sequencing conformation. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 1709–1712.
 45. *Murdoch D.R., Walford E.J., Jennings L.C. et al.* Use of the polymerase chain reaction to detect Legionella DNS in urine and serum samples from patients with pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23: 475–480.
 46. *Diederer B.M., de Jong C.M., Marmak F. et al.* Evaluation of real-time PCR for the early detection of Legionella pneumophila DNA in serum samples. *J. Med. Microbiol.* 2007; 56: 94–101.
 47. *Diederer B.M., Bruin J.P., der Boer J.W. et al.* Sensitivity of Legionella pneumophila DNA detection in serum samples in relation to disease severity. *J. Med. Microbiol.* 2007; 56: 1255.
 48. *Helbig J.H., Engelstadter T., Maiwald M. et al.* Diagnostic relevance of the detection of Legionella DNA in urine samples by the polymerase chain reaction. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 18: 716–722.
 49. *Mendonca R., Wallace P., NacKay W.G. et al.* External quality assessment for the detection of Legionella pneumophila by nucleic acid amplification technology (NAAT) — a European pilot program. In: Programme and abstract book 21st meeting of the European Working Group for Legionella infections. Lisbon; 54.
 50. *Тартаковский И.С.* Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2000; 2: 60–68.
 51. *Waites K.B., Talkington D.F.* Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 17: 697–728.
 52. *Dorigo-Zetsma J.W., Zaat S.A., Wertheim-van Dillen P.M. et al.* Comparison of PCR, culture, and serological tests for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae respiratory tract infection in children. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37 (1): 14–17.
 53. *Kai M., Kamiya S., Yabe H. et al.* Rapid detection of Mycoplasma pneumoniae in clinical samples by the polymerase chain reaction. *J. Med. Microbiol.* 1993; 38 (3): 166–170.
 54. *Blackmore T.K., Reznikov M., Gordon D.L.* Clinical utility of the polymerase chain reaction to diagnose Mycoplasma pneumoniae infection. *Pathology* 1995; 27 (2): 177–181.
 55. *Gnarpe J., Lundback A., Sundelof B. et al.* Prevalence of Mycoplasma pneumoniae in subjectively healthy individuals. *Scand. J. Infect. Dis.* 1992; 24 (2): 161–164.
 56. *Lind K.* Serological cross-reactions between Mycoplasma genitalium and M. pneumoniae. *Lancet* 1982; 2: 1158–1159.
 57. *Jacobs E.* Serological diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections: a critical review of current procedures. *Clin. Infect. Dis.* 1993; 17 (Suppl. 1): S79–S82.

58. Barker C.E., Sillis M., Wreghitt T.G. Evaluation of Serodia Myco II particle agglutination test for detecting Mycoplasma pneumoniae antibody: comparison with mu-capture ELISA and indirect immunofluorescence. *J. Clin. Pathol.* 1990; 43: 163–165.
59. Karppelin M., Hakkarainen K., Kleemola M. et al. Comparison of three serological methods for diagnosing Mycoplasma pneumoniae infection. *J. Clin. Pathol.* 1993; 46: 1120–1123.
60. Matas L., Dominguez J., De Ory F. et al. Evaluation of Meridian ImmunoCard Mycoplasma test for the detection of Mycoplasma pneumoniae-specific IgM in paediatric patients. *Scand. J. Infect. Dis.* 1998; 30: 289–293.
61. Thacker W.L., Talkington D.F. Analysis of complement fixation and commercial enzyme immunoassays for detection of antibodies to Mycoplasma pneumoniae in human serum. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000; 7: 778–780.
62. Razin S. Diagnosis of mycoplasmal infections. In: Razin S., Herrmann R., eds. *Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas*. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers; 2002. 531–544.
63. Williamson J., Marmion B.P., Worswick D.A. et al. Laboratory diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection. 4. Antigen capture and PCR-gene amplification for detection of the mycoplasma: problems of clinical correlation. *Epidemiol. Infect.* 1992; 109: 519–537.
64. Dorigo-Zetsma J.W., Zaat S.A., Vriesema A.J. et al. Demonstration by a nested PCR for Mycoplasma pneumoniae that M. pneumoniae load in the throat is higher in patients hospitalised for M. pneumoniae infection than in non-hospitalised subjects. *J. Med. Microbiol.* 1999; 48: 1115–1122.
65. Loens K., Beck T., Ursi D. et al. Evaluation of different nucleic acid amplification techniques for the detection of M. pneumoniae, C. pneumoniae and Legionella spp. in respiratory specimens from patients with community-acquired pneumonia. *J. Microbiol. Meth.* 2008; 73: 257–262.
66. Loens K., Beck T., Ursi D. et al. Development of real-time multiplex nucleic acid sequence-based amplification for detection of Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, and Legionella spp. in respiratory specimens. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46: 185–191.
67. Dorigo-Zetsma J.W., Verkooyen R.P., van Helden H.P. et al. Molecular detection of Mycoplasma pneumoniae in adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 1184–1186.
68. Loens K., Van Heirstraeten L., Malhotra-Kumar S. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (1): 21–31.
69. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. Chlamydia pneumoniae. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15: 29–35.
70. Kumar S., Hammerschlag M.R. Acute respiratory infection due to Chlamydia pneumoniae: Current Status of Diagnostic Methods. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 568–576.
71. Dowell S.F., Peeling R.W., Boman J. et al. Standardizing Chlamydia pneumoniae assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 492–503.
72. Hammerschlag M.R. Chlamydia pneumoniae and the lung. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 1001–1007.
73. Wellinghausen N., Straube E., Freidank H. et al. Low prevalence of Chlamydia pneumoniae in adults with community-acquired pneumonia. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006; 296: 485–491.
74. Littman A.J., Jackson L.A., White E. et al. Interlaboratory reliability of microimmunofluorescence test for measurement of Chlamydia pneumoniae-specific immunoglobulin A and G antibody titers. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004; 11: 615–617.
75. Hermann C., Graf K., Groh A. et al. Comparison of eleven commercial tests for Chlamydia pneumoniae-specific immunoglobulin G in asymptomatic healthy individuals. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 1603–1609.
76. Miyashita N., Ouchi K., Kishi F. et al. Rapid and simple diagnosis of Chlamydia pneumoniae pneumonia by an immunochromatographic test for detection of immunoglobulin M antibodies. *Clin. Vaccine Immunol.* 2008; 15: 1128–1131.
77. Loens K., Beck T., Ursi D. et al. Two quality control exercises involving nucleic acid amplification methods for detection of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae and carried out 2 years apart (in 2002 and 2004). *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44: 899–908.
78. Chernesky M., Smieja M., Schachter J. et al. Comparison of an industry-derived LCx Chlamydia pneumoniae PCR research kit to in-house assays performed in five laboratories. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 2357–2362.
79. Hvidsten D., Halvorsen D.S., Berdal B.P. et al. Chlamydia pneumoniae diagnostics: importance of methodology in relation to timing of sampling. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15 (1): 42–49.
80. Boman J., Allard A., Persson K. et al. Rapid diagnosis of respiratory Chlamydia pneumoniae infection by nested touchdown polymerase chain reaction compared with culture and antigen detection by EIA. *J. Infect. Dis.* 1997; 175 (6): 1523–1526.
81. Kuoppa Y., Boman J., Scott L. et al. Quantitative detection of respiratory Chlamydia pneumoniae infection by real-time PCR. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 2273–2274.
82. Verkooyen R.P., Willemse D., Hiep-van Casteren S.C.A.M. et al. Evaluation of PCR, culture, and serology for diagnosis of Chlamydia pneumoniae respiratory infections. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 2301–2307.
83. Welti M., Jaton K., Altwegg M. et al. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila and Mycoplasma pneumoniae in respiratory tract secretions. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 45 (2): 85–95.

Информация об авторах

Рачина Светлана Александровна – к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию; тел.: (4812) 61-13-01; e-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru
 Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., проф., директор НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия" Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию; тел.: 8 (4812) 45-06-02; e-mail: roman@antibiotic.ru

Поступила 02.07.10
 © Рачина С.А., Козлов Р.С., 2010
 УДК 616.24-002-07

М.Вендрелл, Дж. де Грасиа, К.Олвейра, М.А.Мартинез, Р.Гирон, Л.Мейз, Р.Кантон, Р.Колл, А.Эскрибано, А.Соле

Диагностика и лечение бронхоэктазов. Рекомендации Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (SEPAR)

M.Vendrell, J. de Gracia, C.Oliveira, M.A.Martínez, R.Girón, L.Maíz, R.Cantón, R.Coll, A.Escribano, A.Solé

Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery

Источник: Arch. Bronconeumol. 2008; 44 (11): 629–640.

Бронхоэктазы представляют собой патологическое необратимое расширение бронхов, сопровождающееся изменениями бронхиального реснитчатого эпителия. Сами по себе бронхоэктазы не являются заболеванием, а, скорее, результатом различных процессов с некоторыми сходными аспектами лечения. В то же время традиционно различают бронхоэктазы при муковисцидозе и без муковисцидоза. Больные муковисцидозом — это особая популяция больных, у которых респираторная инфекция является главным фактором прогноза летальности, а лечение осуществляют специально подготовленные врачи. Бронхоэктазы при муковисцидозе хорошо изучены, и эксперты разработали консенсус по ведению этих больных [1–4]. Однако этот вариант составляет лишь небольшой процент от всех случаев бронхоэктазов [5]. С другой стороны, бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом, поражают гетерогенную популяцию больных, и их этиология разнообразна. К этой группе также относят случаи с невыясненной этиологией. Больные с бронхоэктазами нередко лечатся в неспециализированных учреждениях, они меньше вовлекаются в клинические исследования, представляют меньший интерес для медицинской промышленности, и консенсусов по их ведению не разработано. Распространенность бронхоэктазов неизвестна и, вероятно, меняется в зависимости от популяции; установлено, что в США их частота составляет 523 случая на 100 000 взрослого населения, средние ежегодные затраты на 1 больного — 13 244 доллара США [6]. Распространенность бронхоэктазов несколько выше, чем хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); на 25 % больных с бронхоэктазами приходится 80 % общих затрат.

Независимо от причины бронхоэктазов они повышают восприимчивость больного к бронхиальной инфекции и склонность к воспалительным реакциям, что ведет к прогрессированию легочной патологии. Учитывая хроническую прогрессирующую природу этого заболевания, важно разработать наиболее эффективную стратегию ведения таких больных с насколько возможно более ранним началом лечения. Причиной появления данного документа является отсутствие клинических рекомендаций по веде-

нию больных с бронхоэктазами в целом и то, что существующие сегодня руководства по лечению больных без муковисцидоза не соответствуют потребностям [7, 8]. Целью создания данного документа является улучшение, облегчение и унификация подхода к ведению больных с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом. Рекомендации разрабатывались на основе системы GRADE (*Grade of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) [9] (табл. 1). При доказательствах низкого научного уровня рекомендации строились на соглашении между авторами.

Диагностика

Диагностика бронхоэктазов

Клиническая картина бронхоэктазов сильно варьируется и может представлять собой повторные респираторные инфекции, чередующиеся с бессимптомными периодами или с хронической продукцией мокроты (слизистой, слизисто-гноющей или гноющей), при этом наличие бронхоэктазов следует заподозрить при отсутствии воздействия табачного дыма. Мокрота может быть кровянистой, вплоть до рецидивирующего кровохарканья. Возможна бронхиальная гиперреактивность и одышка соответственно изменениям легочной функции, плевральные боли при поражении висцеральной плевры, слабость и потеря веса. Могут присутствовать синусит, особенно у больных муковисцидозом, первичной цилиарной дискинезией, синдромом Янга, синдромом "желтых ногтей" или диффузным панбронхиолитом.

При аускультации хрипы могут отсутствовать или выслушиваются крепитирующие, сухие низкочастотные либо свистящие хрипы. При поздних стадиях заболевания можно обнаружить утолщение ногтевых фаланг пальцев по типу "барабанных палочек", кахексию, признаки дыхательной недостаточности или "легочного сердца".

Диагноз основан на данных компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения без контрастирования, выполненной при толщине срезов 1 мм с интервалом 10 мм и задержке дыхания на высоте вдоха [10] (Сильные рекомендации. Доказательства

Таблица 1

Классификация рекомендаций и качества доказательств в соответствии с системой GRADE [9]

Класс рекомендаций	Подтверждение	Применение
Сильные рекомендации^a Доказательства высокого качества	Хорошо спланированные РКИ или исключительно хорошо спланированные наблюдательные исследования	Могут применяться к большинству больных в большинстве ситуаций
Сильные рекомендации^a Доказательства среднего качества	РКИ с серьезными недостатками или чрезвычайно сильные доказательства, полученные в хорошо спланированных наблюдательных исследованиях	Могут применяться к большинству больных в большинстве ситуаций
Сильные рекомендации^a Доказательства низкого качества	Доказательства получены, как минимум, в 1 определяющем результате наблюдательного исследования или РКИ с серьезными дефектами, либо косвенные доказательства	Могут меняться при получении высококачественных доказательств
Сильные рекомендации^a Доказательства очень низкого качества	Доказательства получены, как минимум, в 1 определяющем результате несистематического клинического наблюдения либо косвенные доказательства	Могут меняться при получении высококачественных доказательств
Слабые рекомендации^b Доказательства высокого качества	Хорошо спланированные РКИ или исключительно хорошо спланированные наблюдательные исследования	Могут различаться в зависимости от обстоятельств или пациентов
Слабые рекомендации^b Доказательства среднего качества	РКИ с серьезными недостатками или чрезвычайно сильные доказательства, полученные в наблюдательных исследованиях	Для некоторых больных в некоторых обстоятельствах может быть лучше альтернативный подход
Слабые рекомендации^a Доказательства низкого качества	Доказательства получены, как минимум, в 1 определяющем результате наблюдательного исследования или РКИ с серьезными дефектами, либо косвенные доказательства	Другие варианты могут быть не менее целесообразны
Слабые рекомендации^c Доказательства очень низкого качества	Доказательства получены, как минимум, в 1 определяющем результате несистематического клинического наблюдения либо косвенные доказательства	Другие варианты могут быть не менее целесообразны

Примечание: ^a – преимущества очевидно перевешивают нежелательные эффекты и нагрузку на общество / пациента (или наоборот); ^b – преимущества уравновешиваются нежелательными эффектами и нагрузкой на общество / пациента; ^c – преимущества, нежелательные эффекты и нагрузка на общество / пациента не установлены, преимущества могут уравновешиваться нежелательными эффектами и нагрузкой на общество / пациента; ^d – явная неопределенность в установлении преимуществ, нежелательных эффектов и нагрузки на общество / пациента; преимущества могут либо не могут уравновешиваться нежелательными эффектами и нагрузкой на общество / пациента; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

высокого качества). Распространенность бронхоэктазов и их вид (цилиндрические, варикозные или мешотчатые) также можно установить при КТ. КТ-критериями для диагностики бронхоэктазов являются: а) прямые признаки: расширение бронхов с соотношением диаметра бронха к диаметру альвеолы более 1 : 1,5 (симптом "кольца с печатью"), отсутствие сужения бронхов и их визуализация на расстоянии 1 см от плевры; б) не прямые признаки: утолщение стенки бронхов, уменьшение объема легочной паренхимы, "сотовая" деформация, симптом "дерева в почках", слизистые пробки. По данным КТ также можно установить причину бронхоэктазов в случае врожденных пороков развития легких, обратного расположения внутренних органов, трахеобронхомагии, бронхиальной обструкции или эмфиземы при низкой концентрации α_1 -антитрипсина. Бронхоэктазы при туберкулезе возникают, главным образом, в верхних отделах легких, в то время как бронхоэктазы, связанные с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА), обычно появляются в центральных зонах. Мелкие узелки, преимущественно в языковых сегментах и средней доле, требуют исключения инфицирования нетуберкулезными микобактериями.

Этиологический диагноз

В табл. 2 представлены причины бронхоэктазов. Частота каждой в разных странах варьируется со временем. При уменьшении постинфекционных причин возрастает частота фоновых заболеваний, предрасполагающих к бронхиальным инфекциям и воспале-

нию [5]. В достаточно высоком проценте случаев – от 26 до 53 % в разных исследованиях – причина остается неизвестной [5]. Часто тщательный сбор анамнеза и КТ легких позволяют предположить причину бронхоэктазов и определить дальнейший диагностический поиск [5]. Важно систематически искать причину бронхоэктазов, особенно в случаях, когда возможно этиотропное лечение [2, 5, 11–16], так как это может оказать существенное влияние на ведение и прогноз больного [5, 12]. При подозрении на идиопатические бронхоэктазы необходимо исключить следующие причины: иммунодефицит с продукцией дефектных антител, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), АБЛА, микобактериальную инфекцию, муковисцидоз, первичную цилиарную дискинезию и дефицит α_1 -антитрипсина (Сильные рекомендации. Доказательства высокого качества).

Диагностический алгоритм представлен на рисунке.

Диагностика обострений

Под обострением понимают остро развившиеся и сохраняющиеся изменения свойств мокроты (увеличение объема, повышение вязкости, усиление гнойного характера, кровохарканье) и / или усиление одышки, не связанные с другими причинами [7]. Обострения могут сопровождаться усилением кашля, лихорадкой, астенией, общим недомоганием, снижением аппетита, потерей веса, плевральными болями, физикальными изменениями в легких, рентгенологической картиной инфекции, снижением легочной функции, повышением маркеров системного воспа-

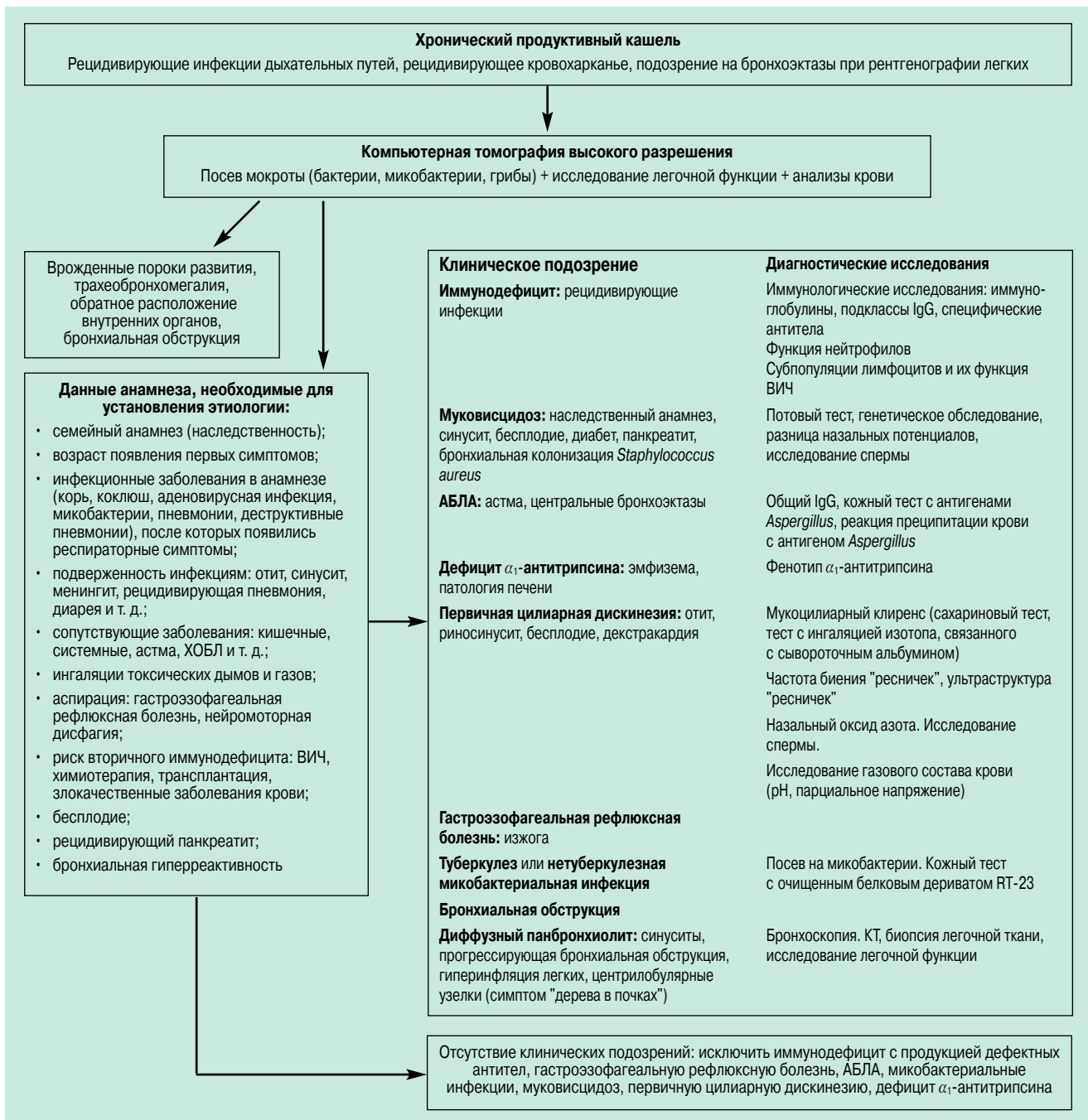


Рисунок. Диагностический алгоритм

ления. Обострения могут возникать в результате изменения плотности колонизации бактериальной флоры или присоединения новых микроорганизмов.

Под тяжелым обострением понимаем обострение с тахипноэ, острой дыхательной недостаточностью или усилением хронической дыхательной недостаточности, значительным снижением сатурации кислорода или легочной функции, гиперкапнией, лихорадкой $> 38^\circ\text{C}$, кровохарканьем, гемодинамической нестабильностью и / или нарушением когнитивной функции.

Диагностика бронхиальной колонизации, инфекции и воспаления

Бронхоэктазы создают идеальные условия для колонизации различных микроорганизмов, поскольку

мукоцилиарный клиренс снижен, что облегчает быстрый бактериальный рост. Бактерии, колонизирующие слизистую оболочку, менее вирулентны, чем те, что вызывают инвазивные инфекции, и они не адгезируют на бронхиальном эпителии. Однако такие микроорганизмы способны продлевать свою жизнь, взаимодействуя с защитными механизмами организма человека и антимикробными препаратами (за счет образования биопленок, капсул либо гипермутабельности и т. д.). Бактерии растут на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей и не проникают в подлежащие ткани, вызывая "пассивный" патогенетический эффект [4]. Высокая плотность бактерий, которая обычно обусловлена хронической колонизацией, может стать причиной воспаления даже при отсутствии прямой агрессии [4]. Разграничение

колонизации и инфекции сложно, поэтому для обозначения персистенции бактерий предпочтительно использовать термин "бактериальная колонизация" [4]. Однако на клиническом уровне следует дифференцировать следующие ситуации:

1. **Бронхиальная колонизация.** Присутствие бактериальной популяции, которая не запускает воспалительный ответ, проявляющийся клинически чем-то помимо продукции мокроты. Можно выделить 3 типа такой колонизации:
Начальная. В стабильной фазе заболевания первое высевание микроорганизма, не выделявшего ранее.
Интермиттирующая. Появление и исчезновение одного и того же микроорганизма в посевах, сделанных с интервалом не менее 1 мес. у больного, не принимавшего соответствующих антибиотиков. Это, как правило, хроническая колонизация с небольшим или неопределяемым числом колоний [4].

Хроническая. Три или более высевания одного и того же микроорганизма подряд в течение 6 мес. и в материале, собранном не ранее чем через 1 мес. после этих эпизодов [4].

2. **Хроническая бронхиальная инфекция.** Наличие бактериальной популяции, запускающей воспалительный ответ с постоянной продукцией гнойной мокроты [17]. Возможны рецидивирующие респираторные инфекции с системными проявлениями — лихорадкой, астенией и / или потерей веса. Диагностика колонизации или инфекции основана на клинических проявлениях и посевах бронхиального секрета. Выявление антител к *Pseudomonas aeruginosa* может помочь в диагностике хронической колонизации этими микроорганизмами, особенно у больных муковисцидозом с бронхоэктазами, но этот метод не имеет преимуществ перед бактериологическими посевами.
3. **Бронхиальное воспаление.** Это неспецифическая реакция дыхательных путей на инфекцию, на-

Таблица 2
Причины бронхоэктазов

Постинфекционные	
бактерии	легочные инфекции с деструкцией
микобактерии	туберкулез, нетуберкулезные микобактерии
вирусы	аденовирусы, вирус кори
грибы	
Бронхиальная обструкция	
внутренняя	стенозы после фиброзирования, бронхолит, инородные тела, опухоль
внешняя	увеличение лимфатических узлов, опухоль, аневризма
Иммунодефицит	
первичный	агаммаглобулинемия, общий переменный иммунодефицит, активационно-индуцируемая цитидин-деаминаза, дефицит антител при нормальном титре иммуноглобулинов и т. д.
комбинированный	дефицит трансмембранного транспорта белков и т. д.
другой	синдром Вискотта–Олдрича, высокий титр IgE, нарушение функции нейтрофилов и т. д.
вторичный	химиотерапия, трансплантация, злокачественные заболевания крови, ВИЧ
Нарушение мукоцилиарного клиренса	
муковисцидоз	
первичная цилиарная дискинезия	
синдром Янга	
Воспалительные процессы в легочной ткани	
аспирация, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	
ингаляции токсических веществ (лекарств, газов и т. д.)	
Структурные аномалии дыхательных путей	
трахеобронхомегалия	синдром Меньера–Куна
патология хрящевой ткани	синдром Вильямса–Кемпбелла
секвестрация легких	
трахеобронхомалия	
трахеальный бронх	
Связанные с другими заболеваниями	
системные заболевания	ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Сьегрена, синдром Марфана, рецидивирующий полихондрит, анкилозирующий спондилит, саркоидоз
воспалительные заболевания кишечника	язвенный колит, болезнь Крона
другие респираторные заболевания	астма, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром Свайера–Джеймса
дефицит α_1 -антитрипсина, синдром «желтых ногтей»	
Аспергиллез или аллергический бронхолегочный микоз	
Диффузный панбронхиолит	
Неизвестная причина	

правленная на элиминацию микроорганизмов. Если микроорганизм не может быть удален, воспаление становится хроническим с миграцией большого числа лейкоцитов, что обуславливает гнойный характер бронхиального секрета [17] и повреждение легких. Воспалительный ответ может быть локальным [18] или системным [19]. Локальный ответ определяется по окраске мокроты: светлая мокрота содержит немного воспалительных клеток, светло-зеленая или желтая мокрота считается слизисто-гнойной и содержит умеренное число воспалительных клеток; темно-зеленая мокрота носит гнойный характер с большим числом клеток воспаления [17]. Не проводилось систематической количественной оценки воспалительных маркеров в бронхиальном секрете [18]. Системное воспаление можно оценить по числу лейкоцитов и нейтрофилов, скорости оседания эритроцитов и уровню С-реактивного белка (СРБ) и иммуноглобулина А (IgA) [11, 19].

Микробиологическое исследование материала из дыхательных путей: оценка резистентности

Предпочтительным материалом для микробиологического исследования является мокрота, которую исследуют под микроскопом для исключения контаминации секретом верхних дыхательных путей (> 25 лейкоцитов и > 10 эпителиальных клеток в одном поле при низком разрешении). Для повышения информативности исследования и идентификации конкретного возбудителя рекомендуется делать посевы как на стандартные, так и на селективные среды (табл. 3).

Мнение о необходимости систематического повторного анализа бактериальной нагрузки неоднозначно из-за большого времени, требуемого для этих исследований, и степени информативности получаемых данных, но такой анализ рекомендуется для оценки новых видов лечения, в т. ч. комбинаций антибиотиков. Если есть подозрение на колонизацию или инфекцию, вызванную *Nocardia sp.* [20], это следует сообщить микробиологу. Целесообразно до посева окрашивать мокроту по Граму, что позволит определить необходимость селективных сред и выбрать условия инкубации.

В колонии могут появляться разные морфотипы одного и того же микроорганизма с одинаковым или

различными паттернами чувствительности к антибиотикам, поэтому желательно исследовать антибиотикограмму. Хронические инфекции, повышенная бактериальная нагрузка, применение антибиотиков и неблагоприятная фармакокинетика некоторых из них в бронхиальной слизи способствуют развитию резистентности. Некоторые выделенные возбудители обладают необычно большим количеством мутаций (в 10–1 000 раз превышающим обычное число мутаций), обеспечивающих резистентность, что наряду с высокой плотностью обсемененности может привести к появлению резистентных штаммов [21].

Антибиотикограмма необходима для подбора терапии, однако чувствительность *in vitro* не всегда коррелирует с терапевтической эффективностью, как в случае образования биопленок, в которых активность многих антибиотиков снижена [22]. Если антибиотик назначается через небулайзер, интерпретация антибиотикограммы должна учитывать это обстоятельство, поскольку эта форма доставки лекарства создает более высокие концентрации антибиотика в бронхиальной слизи [23].

Нетуберкулезные микобактерии должны исследоваться на соответствующих средах, и микробиолог должен быть предупрежден об условиях инкубации, необходимых для высевания этих микроорганизмов. Материал должен быть деконтаминирован для удаления других бактерий и грибов (табл. 3). Может применяться окраска на кислотоустойчивые бациллы (по Цилю–Нильсену или, что более предпочтительно, флюоресцентная окраска с аурамино), но для исключения присутствия *Mycobacterium tuberculosis* следует использовать геномную амплификацию (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Оценка тяжести, наблюдение и прогноз

Бронхоэктазы представляют собой хроническую необратимую прогрессирующую болезнь. Прогноз зависит от сопутствующих заболеваний, распространенности поражения легких, влияния на легочную функцию и тяжести обострений [1]. С прогрессированием заболевания связаны хроническая бронхиальная инфекция, в частности *Pseudomonas spp.*, тяжелые обострения и системное воспаление [24]. Ранняя диагностика бронхоэктазов, выявление и лечение их

Таблица 3
Рекомендуемые среды для посевов, идеальные условия инкубации и цели исследования

Питательная среда	Условия инкубации	Комментарии
Кровяной агар	35 °C, 48 ч	Можно инкубировать дольше при соответствующей влажности (до 5–7 дней для выделения <i>Nocardia species</i>)
Шоколадный агар	35 °C, 48 ч, CO ₂	Цель: выделение <i>Haemophilus influenzae</i> . При наличии сопутствующей колонизации <i>P. aeruginosa</i> рекомендуется проводить инкубацию в анаэробных условиях или использовать шоколадный агар с бацитразином
Агар Макконки	35 °C, 48 ч	Селективная среда для грамотрицательных бактерий, в т. ч. <i>P. aeruginosa</i>
Среда Сабуро ± хлорамфеникол и акти-дион	35 °C и 38 °C	Дифференциальные среды для роста грибов до 4 нед.
Среды Левенштейна–Йенсена или <i>Coletsos</i> и обогащенные селективные жидкие среды	35 °C, до 4 нед.	Цель: выделение микобактерий. Материал должен быть деконтаминирован перед посевом

причины, адекватная терапия хронической бронхиальной инфекции, регулярное обследование и профилактические мероприятия могут замедлить прогрессирование и улучшить выживаемость [1]. Если бронхоэктазы являются результатом процесса, требующего специфического лечения [2, 11–16], или имеется хроническая бронхиальная инфекция и / или повторные обострения, лечение должно осуществляться специально подготовленными врачами, а уход за больными — специально обученным медицинским персоналом.

Аспекты, которые следует учитывать и мониторировать при оценке тяжести и раннем начале терапии, что помогает снизить заболеваемость и летальность:

Этиология. Необходимо оценить, остается ли причина развития бронхоэктазов, адекватно ли проведено лечение этой причины и какое влияние оказывают бронхоэктазы на сопутствующие заболевания. Прогрессирование бронхоэктазов является основной причиной заболеваемости и летальности у больных муковисцидозом или с иммунодефицитными состояниями, в таких случаях лечение и наблюдение должны быть более активными [1, 12, 15].

Клиническая картина. Контрольное обследование должно планироваться каждые 1–6 мес. в зависимости от тяжести и прогрессирования заболевания. Следует оценивать цвет и объем мокроты в стабильную фазу заболевания: чем более слизистая мокрота, тем менее выражено воспаление [17]. Число и тяжесть обострений также следует оценивать, поскольку более частые и более тяжелые обострения сопровождаются более быстрым снижением легочной функции [24]. Необходимо оценивать одышку, симптомы бронхиальной гиперреактивности, частоту и выраженность кровохарканья и системные проявления (астения, потеря веса, персистирующая лихорадка), проводить физикальное обследование сердца и легких.

Бронхиальная колонизация — инфекция. При каждом визите больного и каждом обострении следует выполнять посев мокроты с определением чувствительности к антибиотикам. Наиболее часто бронхоэктазы колонизированы нетипируемым *H. influenzae* и *P. aeruginosa* [18]. Колонизация *Staphylococcus aureus* чаще всего встречается у больных муковисцидозом и АБЛА; если этот микроорганизм выделяется у других больных, они должны дополнительно обследоваться для исключения данных заболеваний [25]. Важно выявить и эрадикаровать *Pseudomonas spp.* как можно раньше. Следует принимать меры для профилактики передачи штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Все чаще высеваются нетуберкулезные микобактерии, поэтому посевы на соответствующие среды следует проводить ежегодно, а также при необъяснимых клинических ухудшениях [26]. На поздних стадиях заболевания может развиваться колонизация грибов, которые в большинстве случаев не имеют патогенетического значения. Исключение составляет колонизация *Aspergillus fumigatus*, который может вызывать АБЛА; следует ежегодно обследовать пациентов на наличие этого гриба.

Влияние на легочную функцию. Легочная функция оценивается по постбронходилатационным спирометрическим показателям, как минимум, 1 раз в год, на каждом визите желательно измерять сатурацию кислорода. Необходимо исследовать газы артериальной крови и в зависимости от тяжести нарушений легочной функции проводить нагрузочный тест (с 6-минутной ходьбой). Пациентам с высоким риском быстрого ухудшения следует выполнять спирометрию на каждом визите, при этом целью исследования является выявление прогрессирующего ограничения воздушного потока в дыхательных путях, связанного с утолщением бронхиальной стенки; наиболее важным фактором прогноза летальности является объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁). Скорость снижения легочной функции выше у больных с хронической инфекцией *Pseudomonas spp.* [24, 27] и более выраженным системным воспалением [24], но это снижение можно замедлить при адекватном лечении [27, 28].

Системное воспаление. Ежегодный анализ крови должен включать в себя развернутый клинический анализ крови и маркеры системного воспаления, в т. ч. СРБ и IgA. Также следует оценивать показатели нутритивного статуса, особенно у больных с хронической бронхиальной инфекцией. По клиническим показаниям могут назначаться другие, более специфичные методы обследования, например специфический IgE при подозрении на АБЛА.

Структурные нарушения. В выявлении структурных нарушений и их прогрессирования КТ высокого разрешения более чувствительна, чем легочная функция [12]. При назначении дополнительных имидж-исследований следует соотносить важность получаемой при этом информации и повторную лучевую нагрузку на пациента. Больным с высоким риском прогрессирования заболевания и появлением новых изменений на рентгенограмме легких рекомендуется выполнять КТ 1 раз в 2 года [27]. Рентгеновское обследование проводят при подозрении на острые легочные осложнения (кровохарканье, пневмонию, пневмоторакс и т. д.).

Питание. Учитывая риск развития гипотрофии, в план наблюдения за больными с бронхоэктазами должна быть включена оценка нутритивного статуса. Подходы к этому могут быть различными в зависимости от возможностей врача [29]. При каждом визите и госпитализации пациента необходимо взвешивать и рассчитывать индекс массы тела (ИМТ) и контролировать снижение веса с течением времени. Минимальный рекомендованный ИМТ составляет 22 кг / м² для женщин и 23 кг / м² для мужчин. ИМТ < 18,5 кг / м² и / или снижение веса > 5 % в течение 2 мес., или на 10 % в течение 6 мес. расценивается как очевидный дефицит питания. Рекомендуется подробная ежегодная оценка питания больного (с использованием вопросника 3-дневного потребления пищи), измерение концентрации альбумина (при госпитализации или, как минимум, 1 раз в год) и преальбумина (особенно у госпитализированных больных или больных с обострением для оценки

эффективности коррекции нутритивного статуса). Более полная оценка нутритивного статуса должна проводиться в специализированном отделении при выявлении дефицита питания или риска его развития.

Качество жизни. Респираторный вопросник госпиталя Св. Георгия оценивает восприятие больным тяжести своего заболевания, в основном за счет ОФВ₁ и объема мокроты [30].

Рекомендации по лечению

Целью лечения является улучшение клинического состояния больного и предотвращение прогрессирования заболевания.

Этиотропная терапия

Всегда при известной этиологии бронхоэктазов следует проводить лечение, направленное на устранение их причины, особенно у больных с продукцией дефектных антител [12], АБЛА [5], гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [5], необратимой бронхиальной обструкцией, инфицированием микобактериями [26], дефицитом α_1 -антитрипсина, муковисцидозом [1, 15] и сопутствующими заболеваниями [5] (воспалительные заболевания толстого кишечника, аутоиммунные заболевания, панбронхиолит и т. д.) (Сильные рекомендации. Доказательства высокого качества).

Лечение обострений

Основу лечения обострений составляют антибактериальная терапия, элиминация секрета из дыхательных путей и лечение бронхиальной обструкции. Выбор антибиотиков зависит от наличия или отсутствия хронической колонизации или инфекции в бронхиальном дереве. При колонизации выбор антибиотика определяется ранее выделенными микроорганизмами. При диагностике инфекции антибиотик следует назначать эмпирически. Следует учитывать риск колонизации *P. aeruginosa* (связанный с предшествующей антибактериальной терапией или госпитализациями, тяжестью заболевания или предшествующим выделением *Pseudomonas spp.* [7]). При высеивании микроорганизма в мокроте во время обострения следует поменять антибиотик в соответствии с чувствительностью возбудителя. Рекомендуется назначать антибиотики, хорошо проникающие в бронхиальный секрет, в высоких дозах, до тех пор, пока мокрота не перестанет быть гнойной или не менее чем в течение 10 дней. При инфекции *Pseudomonas spp.* прием антибиотика должен продолжаться в течение 14–21 дней [2, 4]. Место лечения больного и путь введения антибиотика зависят от тяжести обострения и наличия или отсутствия хронической бронхиальной инфекции, вызванной штаммами с множественной лекарственной устойчивостью. Легкие обострения можно лечить амбулаторно пероральными препаратами [2]. Внутривенное введение антибиотиков требуется при более тяжелых обострениях, хронической бронхиальной инфекции,

вызванной микроорганизмами, устойчивыми к пероральным антибиотикам, а также у больных муковисцидозом при обострениях, обусловленных *Pseudomonas spp.*, если ранее этот микроорганизм не определялся, а также в любых ситуациях при отсутствии эффекта от пероральной терапии [4]. Капельное внутривенное введение антибиотиков можно выполнять в стационаре или на дому в зависимости от состояния пациента и доступности лечения, но всегда под соответствующим наблюдением [31]. При среднетяжелых обострениях, вызванных *Pseudomonas spp.*, рекомендуется назначать 2 внутривенных антибактериальных препарата: обычно β -лактама и аминогликозид [2, 4], при этом аминогликозиды лучше вводить 1 раз в сутки [32]. Добавление ингаляционного антибиотика к пероральному или внутривенному, как было показано, не улучшает клинической эффективности [33] (табл. 4) (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Лечение бронхиальной колонизации и инфекции (табл. 4).

Начальная бронхиальная колонизация. Применение антибиотиков при начальной колонизации не подтверждено никакими доказательствами, за исключением больных муковисцидозом с бронхоэктазами и колонизацией *Pseudomonas spp.* [4]. Целью является эрадикация возбудителя до того, как колонизация станет хронической. Пероральный ципрофлоксацин и ингаляционный антибиотик (тобрамицин или колистиметат натрия) должны приниматься в течение 3 нед. Ингаляционное лечение должно продолжаться в течение 3–12 мес. [4, 34]. Альтернативной терапией является назначение 2 внутривенных антибиотиков в течение 14–21 дня и затем ингаляционного антибиотика – 3–12 мес. (табл. 4). (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Несмотря на отсутствие опубликованных исследований по другим возбудителям, рекомендуется назначать пероральный ципрофлоксацин в течение 3 нед. и, если эрадикация не достигнута, применять те же схемы, что и при муковисцидозе. При выделении других микроорганизмов ситуация должна оцениваться с учетом индивидуальных факторов (Сильные рекомендации. Доказательства низкого качества).

Интермиттирующая или хроническая бронхиальная колонизация. Вопрос о назначении пролонгированной антибиотикотерапии следует решать при рецидивирующих и ранних обострениях, госпитализации, снижении легочной функции или хронической колонизации *Pseudomonas spp.*, при этом используют ту же схему, что и при хронической бронхиальной колонизации (Сильные рекомендации. Доказательства низкого качества).

Хроническая бронхиальная инфекция. В основе лечения лежит длительное применение антибиотиков [25] и дренирование бронхов. Целью терапии является разрыв "порочного круга" инфекции и воспаления благодаря уменьшению как бактериальной нагрузки, так и воспалительного ответа, а также объема и гнойности мокроты, числа и тяжести обострений

Таблица 4

Антибактериальная терапия в разных клинических ситуациях^a

Ситуация	Примечания	Терапия 1-й линии	Альтернативная терапия	Длительность
Обострение	Эмпирическая терапия, охватывающая ранее выделенных возбудителей. После получения посева мокроты изменить лечение			10–21 день (кроме азитромицина, который рекомендуется в течение 3–5 дней)
Легкое обострение				
	<i>H. influenza</i>	Амоксициллин-клавуланат 875 / 125 мг каждые 8 ч перорально	Амоксициллин 1–2 г каждые 8 ч перорально; цiproфлоксацин 750 мг каждые 12 ч перорально или азитромицин 500 мг каждые 24 ч перорально	
	<i>S. aureus</i>	Клоксациллин 500–1 000 мг каждые 6 ч перорально	Амоксициллин-клавуланат 875 / 125 мг каждые 8 ч перорально	
	<i>Pseudomonas spp.</i>	Цiproфлоксацин 750 мг каждые 12 ч перорально	Левифлоксацин 750 мг каждые 24 ч перорально	
Тяжелое обострение либо плохой ответ на пероральную антибактериальную терапию				
	<i>H. influenza</i>	Амоксициллин-клавуланат 1–2 г каждые 8 ч внутривенно	Цефтриаксон 2 г каждые 24 ч внутривенно	
	<i>Pseudomonas spp.</i>	Цефтазидим 2 г каждые 8 ч внутривенно + тобрамицин 5–10 мг / кг каждые 24 ч внутривенно или амикацин 15–20 мг / кг каждые 24 ч внутривенно	Имипенем 1 г каждые 8 ч, пиперацillin-тазобактам 4 г каждые 8 ч, азтреонам 2 г каждые 8 ч, цефепим 2 г каждые 8 ч, меропенем 2 г каждые 8 ч или цiproфлоксацин ^г 400 мг каждые 12 ч внутривенно + амикацин 15–20 мг / кг каждые 24 ч внутривенно	
Начальная колонизация (слизистая мокрота)	<i>Pseudomonas spp.</i>	Цiproфлоксацин 750 мг каждые 12 ч перорально + тобрамицин 300 мг каждые 12 ч ингаляционно, или колистиметат натрия 1–2 МЕ каждые 12 ч ингаляционно ^б	Внутривенная терапия 2 препаратами + тобрамицин 300 мг каждые 12 ч ингаляционно или колистиметат натрия 1–2 МЕ каждые 12 ч ингаляционно ^б	3 нед.
		Продолжать лечение ингаляционным антибиотиком	Продолжать лечение ингаляционным антибиотиком	3–12 мес.
Хроническая бронхиальная инфекция (гнойная мокрота)	<i>H. influenza</i>	Амоксициллин-клавуланат 875 / 125 мг каждые 8 ч перорально	Цiproфлоксацин 750 мг каждые 12 ч перорально или амоксициллин 1–2 г каждые 8 ч перорально	Длительность зависит от контроля над инфекцией (появление слизистой мокроты)
	<i>S. aureus</i>	Клоксациллин 500–1 000 мг каждые 6 ч перорально	Амоксициллин-клавуланат 875 / 125 мг каждые 8 ч перорально	
	<i>Pseudomonas spp.</i>	Тобрамицин 300 мг каждые 12 ч ингаляционно курсами по 28 дней с 28-дневными перерывами ^в или колистиметат натрия 1–2 МЕ каждые 12 ч ингаляционно ^б		
	<i>Burkholderia cepacia</i>	Ко-тримоксазол 160 / 800 мг каждые 12 ч перорально	Доксициклин 100 мг каждые 12 ч перорально или тобрамицин 300 мг каждые 12 ч ингаляционно курсами по 28 дней с 28-дневными перерывами ^в	
	<i>Stenotrophomonas sp.</i>	Ко-тримоксазол 160 / 800 мг каждые 12 ч перорально	Доксициклин 100 мг каждые 12 ч перорально	

Примечание: ^a – перечисленные антибиотики назначаются наиболее часто (выбор этих или других антибиотиков или их комбинации определяется выделенным микроорганизмом и его чувствительностью; приведенные дозы рекомендуются для взрослых больных); ^б – дозы колистиметата натрия зависят от типа небулайзера (небулайзеры с небольшим остаточным объемом позволяют использовать меньшие дозы – 1 МЕ / 12 ч); ^в – в случаях трудноконтролируемой бронхиальной инфекции в перерывах между курсами рекомендуется назначать пероральный цiproфлоксацин или ингаляционный антибиотик; ^г – цiproфлоксацин следует назначать перорально (можно использовать другие комбинации по результатам определения чувствительности возбудителя).

и скорости снижения легочной функции. Выбор антибиотика диктуется возбудителем инфекции и его чувствительностью. Схемы и длительность лечения зависят от того, насколько хорошо контролируется инфекция, что определяется по характеру мокроты, которая должна быть как можно более светлой, и уменьшению числа обострений. Антибиотики могут назначаться перорально или ингаляционно. Применение ингаляционных антибиотиков рекомендуется, когда пациент не отвечает на пероральное назначение или при развитии побочных эффектов, а так-

же при инфицировании *Pseudomonas spp.* [1–4, 28, 36] или микроорганизмами, резистентными к пероральным антибиотикам [37]. Ингаляционно можно применять колистиметат натрия и тобрамицин без добавок. Если требуется назначение других антибиотиков, их следует вводить внутривенно в изотоническом растворе и без добавок [37] (амоксициллин, цефтазидим, азтреонам), хотя подтверждение эффективности такого подхода было получено всего в нескольких исследованиях. Учитывая, что тобрамицин назначается интермиттирующими курсами –

по 28 дней с интервалами в 28 дней [28], больным с трудноконтролируемой бронхиальной инфекцией во время перерывов в лечении могут потребоваться другие антибиотики, ингаляционные или пероральные. Ингаляционные антибиотики должны назначаться через специальные небулайзеры, которые создают высокоскоростной воздушный поток [28, 33, 36], или через электронный небулайзер, такой как *eFlow (Pari)* или *I-neb (Respironics)*. Ингаляционные антибиотики могут вызывать бронхоспазм, усиливать одышку или создавать дискомфорт в грудной клетке, которые следует устранять. Наготове надо иметь бронходилататор с быстрым началом действия, перед ингаляцией антибиотика необходимо эвакуировать мокроту из дыхательных путей. Аминогликозиды не рекомендуется применять больным со снижением слуха или почечной недостаточностью (табл. 4) (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Лечение бронхиального воспаления

Длительная терапия пероральными кортикостероидами или ибупрофеном не рекомендуется из-за побочных эффектов.

Макролиды. Макролиды эффективны при лечении диффузного панбронхиолита и могут уменьшить число обострений у больных с бронхоэктазами, вызванными другими причинами [38, 39]. Их эффект, вероятно, обусловлен влиянием на воспалительный ответ и способностью проникать внутрь биопленок. Макролиды рекомендуются при хронической бронхиальной инфекции, вызванной *Pseudomonas spp.* [1, 38] или другими микроорганизмами, которая трудно контролируется даже при адекватной терапии [39]. Наибольший опыт накоплен в отношении азитромицина, который назначается в дозах от 250 до 500 мг в зависимости от веса пациента 3 дня в неделю в течение 3–6 мес. Нет опубликованных данных о безопасности и эффективности такого лечения дольше 12 мес., не установлен идеальный режим (длительность, дозировка, интервалы). В первые недели лечения и затем каждые 6 мес. следует контролировать функцию печени. До лечения и затем каждые 6 мес. необходимо также исследовать секрет дыхательных путей на нетуберкулезные микобактерии. При наличии нетуберкулезных микобактерий монотерапия макролидами не показана [26] (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Ингаляционные кортикостероиды. Эти препараты должны назначаться больным с бронхоэктазами при выявлении бронхиальной гиперреактивности [40]. Доказано, что они эффективны у больных с большим объемом мокроты [41], хотя вопрос об их назначении лучше решать индивидуально [40, 41] (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Лечение бронхиальной гиперреактивности

При бронхиальной гиперреактивности показаны бронходилататоры и ингаляционные кортикостероиды. Бронходилататоры также улучшают подвижность ресничек и клиренс бронхиального секрета. Короткодействующие бронходилататоры рекомендуются перед занятиями дыхательной гимнастикой и ингаляциями антибиотиков [3]. (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Коррекция нутритивного статуса

Рекомендации по питанию должны делаться на индивидуальной основе как можно раньше с целью повышения потребления энергетических веществ, особенно у больных с тяжелым заболеванием или более высоким риском гипотрофии [29]. Питательные добавки рекомендуются больным с ИМТ < 20 кг / м² или больным с быстрой потерей веса (особенно при обострениях и госпитализациях). Следует назначать высокоэнергетические богатые полимерами диеты, особенно если необходимо ограничивать объем потребляемой жидкости. При значительном нарушении питания (альбумин < 3 г / дл) питательные добавки также должны содержать много белка. Обычно не рекомендуются составы с высоким содержанием жира. Если у пациента есть сахарный диабет, питательные составы, богатые полиненасыщенными жирными кислотами, улучшают контроль метаболизма [42] (Сильные рекомендации. Доказательства низкого качества).

Легочная реабилитация и муколитики

Пациенты с бронхоэктазами должны вовлекаться в программы легочной реабилитации под наблюдением специалиста; это облегчает эвакуацию мокроты из дыхательных путей и улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни [42]. Для предотвращения перекрестного инфицирования и поддержания адекватной оксигенации у больных

Таблица 5
Методики, улучшающие мукоцилиарный клиренс

Методики, требующие посторонней помощи и / или специальных приспособлений	Обычная дыхательная гимнастика (бронхиальный дренаж, эффективный кашель, перкуссия и вибрация грудной клетки)
	Активный цикл дыхательных методик
	Аутогенный дренаж
	Медленный выдох с открытым надгортанником в положении лежа на боку
Методики для самостоятельного использования	Приборы для создания вибрации в дыхательных путях: интрапульмональная перкуссия и вентиляция
	Приборы для создания вибрации в дыхательных путях: Флаттер, Корнет, Акапелла
	Форсированный выдох (<i>huff</i> – хафф)
	Положительное давление на выдохе
	Высокочастотная компрессия грудной клетки

со среднетяжелым и тяжелым заболеванием существуют специальные меры как для амбулаторных, так и для стационарных условий (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Дыхательная гимнастика. Занятия дыхательной гимнастикой от 1 до 3 раз в неделю рекомендуются больным с бронхиальной гиперсекрецией (≥ 30 мл в сутки) [42]. Занятия проводятся после ингаляции бронхолитика и до ингаляции антибиотика [3]. Лечение включает в себя разнообразные методики, которые могут комбинироваться (табл. 5). Не получено доказательств, какие методики более эффективны; выбор определяется возрастом больного и его возможностями выполнять упражнения. Для долгосрочных занятий рекомендуются методики, которые пациент может применять самостоятельно. (Сильные рекомендации. Доказательства низкого качества).

Физические нагрузки. Аэробные физические тренировки (ходьба, бег, езда на велосипеде, плавание) повышают переносимость нагрузок и качество жизни. Помимо дыхательной гимнастики, все больные должны получать нагрузку средней или высокой интенсивности в течение 30 мин 3–4 дня в неделю либо умеренную нагрузку ежедневно [43] (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Муколитики. Бромгексин или маннитол могут облегчить клиренс мокроты [44, 45]. Небулизированный гипертонический раствор хлорида натрия и дезоксирибонуклеаза могут снизить число обострений у больных муковисцидозом с легкими или среднетяжелыми респираторными симптомами [1] (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества). При бронхоэктазах другого генеза дезоксирибонуклеаза неэффективна [46], однако поддержание хорошей гидратации с помощью небулизированного гипертонического раствора хлорида натрия дает положительный результат [45].

Лечение осложнений

Кровохарканье. Обычно наблюдается при обострениях. Помимо традиционных подходов к ведению, кровохарканье требует назначения внутривенных антибиотиков. Ингаляционная терапия и дыхательная гимнастика в этот период отменяются, по крайней мере на первые 24–48 ч. Терапией выбора является эмболизация бронхиальных артерий в зоне кровотечения. Хирургическое лечение показано только при угрожающих жизни ситуациях, вызванных кровотечением, если известен источник кровотечения и вышеперечисленные мероприятия неэффективны [2, 47] (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Амиллоидоз. Хроническое воспаление повышает продукцию амилоида А в печени. Этот острофазовый реактивный белок разрушается циркулирующими макрофагами, после чего продукты его деградации оседают в тканях. Диагноз основан на биопсии пораженного органа. Для скрининга можно пользоваться анализом мочи (у 95 % больных с амилоидозом выявляется протеинурия). Необходимо лечить и хро-

ническую инфекцию, и воспаление, и пораженный орган (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Дыхательная недостаточность. При развитии острого или хронического респираторного ацидоза следует назначать кислородотерапию и неинвазивную вентиляцию легких. Показаниями к трансплантации легких являются $ОФВ_1 < 30\%$ долж. или быстрое снижение легочной функции у больных с тяжелыми бронхоэктазами, хронической дыхательной недостаточностью, гиперкапнией или частыми серьезными осложнениями [48]. Колонизация микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью является относительным противопоказанием.

Хирургическое лечение

Единственным видом радикального лечения при локальных бронхоэктазах, трудно поддающихся консервативному ведению, является хирургическое лечение при исключении заболеваний, которые могут быть причиной развития бронхоэктазов. Хирургическое лечение с паллиативной целью показано при тяжелом кровохарканье с неэффективностью эмболизации или при абсцессе легкого, который не поддается лечению антибиотиками [49] (Сильные рекомендации. Доказательства низкого качества).

Показания для госпитализации

Госпитализация показана при тяжелых обострениях, недостаточной эффективности амбулаторной терапии, необходимости внутривенного введения препаратов, прогрессирующем снижении легочной функции, неконтролируемой прогрессирующей потере веса, сопутствующих заболеваниях, плохих социальных условиях, среднетяжелом и тяжелом кровохарканье или других осложнениях. Критерии госпитализации в отделение неотложной терапии те же, что и при других респираторных заболеваниях [7]. Следует соблюдать меры по профилактике перекрестного инфицирования.

Профилактика инфекций

Необходимо выполнять рекомендации по профилактике инфекций нижних отделов дыхательных путей [7]. Следует вакцинировать больных против гриппа и пневмококковой инфекции (Сильные рекомендации. Доказательства низкого качества).

Обучение больных

Бронхоэктазы являются хроническим заболеванием, и ведение таких больных достаточно сложное. Пациенты должны наблюдаться в специализированном центре респираторной медицины пульмонологом и опытным средним медицинским персоналом, если состояние может улучшиться после специфического этиологического лечения [1, 2, 11–16] или при наличии хронической бронхиальной инфекции и / или рецидивирующих обострений. Обучение больных должно включать в себя распознавание обострения и

начальные мероприятия, которые пациент может провести самостоятельно [50], домашнее использование ингаляционных и внутривенных антибиотиков, уход за аппаратурой, используемой в домашних условиях. Другими темами для обучения могут быть кислородотерапия и механическая вентиляция легких, вакцины, питание, дыхательная гимнастика, выполнение назначенного лечения (Сильные рекомендации. Доказательства среднего качества).

Аспекты ведения детей с бронхоэктазами

Во многих случаях выявленные у взрослых бронхоэктазы появляются в детском возрасте [5], и рано начатое лечение может уменьшить тяжесть болезни и летальность. Важным фактором, облегчающим развитие бронхоэктазов, является незрелость иммунитета, поскольку в большинстве случаев бронхоэктазы у детей появляются после инфекций. Бактериологический спектр у детей отличается от взрослых, чаще выявляются *H. influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, но нередко высевается *P. aeruginosa*, что требует исключения муковисцидоза.

Бронхоэктазы, возникшие сразу после пневмонии, могут исчезнуть [51], что приводит некоторых исследователей к новому взгляду на "детские" бронхоэктазы, которые следует дифференцировать со следующими состояниями: (а) ранние пребронхоэктазы (персистирующее бронхиальное воспаление без структурных нарушений) — состояние, которое может разрешиться, персистировать или прогрессировать до (б) бронхоэктазов, выявляемых при КТ легких, когда дилатация бронхов становится явной, и которые также могут разрешиться, персистировать или прогрессировать до (в) необратимых бронхоэктазов.

Литература

1. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176: 957–969.
2. Máiz L., Baranda F., Coll R. et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Arch. Bronconeumol. 2001; 37: 316–324.
3. De Gracia J., Máiz L., Prados C. et al. Antibióticos nebulizados en pacientes con fibrosis quística. Med. Clin. (Barc.) 2001; 117: 233–237.
4. Cantón R., Cobos N., De Gracia J. et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonization and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. Clin. Microbiol. Infect. 2005; 11: 690–703.
5. Pasteur A.C., Helliwell S.M., Houghton S.J. et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 1277–1284.
6. Weycker D., Edelsberg J., Oster G., Tino G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. Clin. Pulm. Med. 2005; 12: 205–209.
7. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur. Respir. J. 2005; 6: 1138–1180.
8. Rosen M.J. Chronic cough due to bronchiectasis. ACCP Evidencebased clinical practice guidelines. Chest 2006; 129: 122S–131S.
9. Schünemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 605–614.
10. Kang E.Y., Miller R.R., Myler N.L. Bronchiectasis: comparison of preoperative thin section CT and pathologic findings in resected specimens. Radiology 1995; 195: 649–654.
11. de Gracia J., Rodrigo M.J., Morell F. et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 650–655.
12. de Gracia J., Vendrell M., Blvarez A. et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. Int. Immunopharmacol. 2004; 4: 745–753.
13. Rodrigo M.J., Vendrell M., Cruz M.J. et al. Utility of the antibody response to a conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccine for diagnosis of primary humoral immunodeficiency. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 1462–1465.
14. Vendrell M., de Gracia J., Rodrigo M.J. et al. Antibody production deficiency with normal IgG levels in bronchiectasis of unknown etiology. Chest 2005; 127: 197–204.
15. de Gracia J., Mata F., Blvarez A. et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. Thorax 2005; 60: 558–563.
16. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. et al. Primary ciliary dyskinesia. Diagnostic and phenotypic features. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 169: 459–467.
17. Stockley R.A., Bayley D., Hill S.L. et al. Assessment of airway neutrophils by sputum colour: correlation with airways inflammation. Thorax 2001; 56: 366–372.
18. Angrill J., Agustí C., de Celis R. et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 1628–1632.
19. Wilson C.B., Jones P.W., O'Leary C.J. et al. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. Eur. Respir. J. 1998; 12: 820–824.
20. Ferrer A., Llorenz V., Codina G., de Gracia J. Nocardiosis y bronquiectasias. ¿Una asociación frecuente? Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2005; 23: 62–66.
21. Maciá M.D., Blanquer D., Togores B. et al. Hypermutation is a key factor in development of multiple-antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains causing chronic lung infections. Antimicrob. Agents Chemother. 2005; 49: 3382–3386.
22. García-Castillo M., Morosini M.I., Valverde A. et al. Differences in biofilm development and antibiotic susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates from cystic fibrosis samples and blood cultures. J. Antimicrob. Chemother. 2007; 59: 301–304.
23. Morosini M.I., García-Castillo M., Loza E. et al. Breakpoints for predicting *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to inhaled tobramycin in cystic fibrosis patients: use of high-range Etest strips. J. Clin. Microbiol. 2005; 43: 4480–4485.
24. Martínez-García M.A., Soler-Cataluña J.J., Perpica-Tordera M. et al. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. Chest 2007; 132: 1–8.
25. Shah P.L., Mawdsley S., Nash K. et al. Determinants of chronic infection with *Staphylococcus aureus* in patients with bronchiectasis. Eur. Respir. J. 1999; 14: 1340–1344.
26. Griffith D.E., Akshint T., Brown-Elliott B.A. et al. Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 367–416.

27. Davies G., Wells A.U., Doffman S. et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 974–979.
28. Ramsey B.W., Pepe M.S., Quan J.M. et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 23–30.
29. Oliveira G., Padilla A., Oliveira C. Soporte nutricional en el paciente con patología pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística. In: Bellido D., De Luis D., eds. *Manual de metabolismo y nutrición*. Madrid: Díaz de Santos, SA; 2006. 455–470.
30. Martínez-García M.A., Perpicá-Tordera M., Román-Sánchez P. et al. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest* 2005; 128: 739–745.
31. Marco T., Asensio O., Bosque M. et al. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 4: CD001917.
32. Smyth A.R., Tan K.H. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD002009.
33. Bilton D., Henig N., Morrissey B., Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 1503–1510.
34. Wood D.M., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 1: CD004197.
35. Evans D.J., Bara A.I., Greenstone M. Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 2: CD001392.
36. Barker A.F., Couch L., Fiel S.B. et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 481–485.
37. Vendrell M., de Gracia J. Antibioticoterapia inhalada. *Arch. Bronconeumol.* 1997; 33: 41–48.
38. Saiman L., Marshall B.C., Mayer-Hamblett N. et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2003; 290: 1749–1756.
39. Davis G., Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax* 2004; 59: 540–541.
40. Balfour-Lyn I.M., Lees B., Hall P. et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1356–1362.
41. Martínez-García M.A., Perpicá-Tordera M. et al. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir. Med.* 2006; 100: 1623–1632.
42. McCool F.D., Rosen M.J. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (1 Suppl.): 250S–259S.
43. Bradley J.M., Moran F.M., Elborn J.S. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. *Respir. Med.* 2006; 100: 191–201.
44. Crockett A.J., Cranston J.M., Latimer K.M., Alpers J.H. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 1: CD001289.
45. Wills P., Greenstone M. Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 2: CD002996.
46. O'Donnell A., Barker A.F., Ilowite J.S., Fick R.B. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. hDNase study group. *Chest* 1998; 113: 1329–1334.
47. Roig J., Llorente J.L., Ortega F.J., Orriols R. Manejo de la hemoptisis amenazante. Available from: www.separ.es/publicaciones/normativas_y_procedimientos.html
48. Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S. et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 745–755.
49. Balkanli K., Genç O., Dakak M. et al. Surgical management of bronchiectasis: analysis and short-term results in 238 patients. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2003; 24: 699–702.
50. Lavery K., O'Neill B., Elborn J.S. et al. Self-management in bronchiectasis: the patients' perspective. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 541–547.
51. Eastham K.M., Fall A.J., Mitchell L., Spencer D.A. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax* 2004; 59: 324–327.

Поступила 09.04.10
УДК 616.233-007.64

А.В.Говорин¹, О.М.Серебрякова², А.П.Филев¹, Е.Н.Романова¹

Клинические особенности внебольничной пневмонии у больных гриппом А / H1N1

1 – ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия Росздрава": 672090, Чита, ул. Горького, 49а;

2 – МУЗ "Городская клиническая больница № 1", 672000, Чита, ул. Ленина, 8

A.V.Govorin, O.M.Serebryakova, A.P.Filev, E.N.Romanova

Clinical features of community-acquired pneumonia complicating influenza virus A / H1N1 infection

Summary

Medical records of 97 patients with community-acquired pneumonia (CAP) complicating influenza virus A / H1N1 have been analyzed. Clinical features of disease such as more frequent bilateral lung damage, development and rapid progression of acute respiratory failure (ARF), high frequency of disseminated intravascular coagulation were noticed in those patients. Severe ARF due to acute respiratory distress syndrome (ARDS) was a reason for mechanical ventilation in 16 cases. In total, 20 patients died. Causes of death were ARF, cerebral edema, pulmonary edema, septic shock resulted from ARDS.

Key words: community-acquired pneumonia, influenza virus A / H1N1, acute respiratory failure, acute respiratory distress syndrome.

Резюме

Проведен анализ медицинских карт 97 пациентов с внебольничной пневмонией (ВП), осложнившей грипп А / H1N1. Отмечены клинические особенности заболевания – более частое 2-стороннее поражение легких, способность к развитию и быстрому прогрессированию острой дыхательной недостаточности (ОДН), высокая частота синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Тяжелая ОДН, вследствие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), у 16 пациентов явилась показанием для искусственной вентиляции легких. В 20 случаях имел место летальный исход, непосредственной причиной являлись ОДН, отек головного мозга, отек легких, инфекционно-токсический шок на фоне ОРДС.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, грипп А / H1N1, острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром.

Эпидемии гриппа случаются практически ежегодно, преимущественно в зимнее время. Опустошающие пандемии гриппа известны со времен античности и средних веков (1580 и 1782 гг.). Однако наиболее трагичной по своим последствиям явилась пандемия "испанки" в 1918–1920 гг., которая унесла более 20 млн жизней [1, 2]. 11 июня 2009 г. Всемирная организация здравоохранения объявила первую пандемию гриппа в XXI в., вызванную "мексиканским" пандемическим подтипом H1N1 вируса гриппа А [1, 3].

Забайкальский край – один из первых регионов Российской Федерации, где были зафиксированы случаи заболевания гриппом А / H1N1, в т. ч. со смертельным исходом. В ноябре 2009 г. эпидемический порог на данной территории был превышен в 11 раз. За 12 нед. эпидемии в Забайкальском крае более чем у 4 тыс. больных течение гриппа было осложнено пневмонией [4]. В МУЗ "Городская больница №1" за этот период были госпитализированы 362 человека с диагнозом внебольничная пневмония (ВП).

Целью настоящего исследования явилось определение клинических особенностей ВП, осложнивших течение высокопатогенного гриппа.

Материалы и методы

Исследование было ретроспективным, проводился анализ медицинских карт пациентов, находившихся

на лечении в МУЗ "Городская больница №1" по поводу ВП во время эпидемии гриппа А / H1N1. Диагноз ВП был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и лабораторными методами обследования.

Всем больным при поступлении проводилось исследование мазков и отделяемого из носоглотки на наличие вирусов гриппа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При отрицательном результате через 10 дней в сыворотке крови методом реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) определялся титр антител к вирусам гриппа. У 2 пациентов заболевание было выявлено по данным вирусологического исследования секционного материала. Грипп А / H1N1 верифицирован в 97 случаях, которые явились объектом для нашего исследования. Среди больных данной группы были 58 женщин и 39 мужчин. Возраст пациентов варьировался от 17 до 82 лет. Средний возраст составил $41 \pm 14,4$ года. У 20 (20,6 %) пациентов (14 женщин, 6 мужчин) течение заболевания завершилось летальным исходом. Возраст умерших пациентов – от 20 до 81 года (в среднем – $44,3 \pm 16,2$ года).

Результаты и обсуждение

Анализ случаев ВП при гриппе А / H1N1 показал, что сроки от момента появления первых симптомов

ОРВИ до обращения за медицинской помощью составляли от 1 до 19 сут. (в среднем – $2,9 \pm 2,5$ дня). До поступления в городскую больницу проходило от 1 до 19, в среднем – $5,2 \pm 2,9$ дня. Сроки госпитализации были обусловлены видом развившейся пневмонии (вирусная или вирусно-бактериальная), в некоторых случаях – поздним обращением за медицинской помощью и переводом из других стационаров области.

Среди обследованных пациентов первичная вирусная пневмония была выявлена у 27 (27,8 %) больных, ВП у данной категории развилась на 2–3-и сут. от острого начала гриппа. Многие из этих больных уже в течение первых дней отмечали нарастание одышки, которая часто сопровождалась непродуктивным кашлем. Вторичная вирусно-бактериальная пневмония выявлена у 70 (72,2 %) госпитализированных, интервал между манифестацией вирусной инфекции и поражением паренхимы легких составлял от 4 до 10 сут. В большинстве случаев пациенты начинали отмечать тахипноэ, продуктивный кашель, плевральные боли.

На момент поступления в стационар больные предъявляли жалобы, преимущественно: на повышение температуры – от 38 до 39 °С (35 %), > 39 °С (46,4 %), выраженную слабость (73,2 %), кашель – сухой или с отделением небольшого количества слизистой мокроты (59,8 %), кашель с гнойной мокро-

Таблица 1
Клинические симптомы при поступлении в стационар у больных с ВП (n = 97) на фоне гриппа А / H1N1

Клинические симптомы	Пациенты с ВП	
	n	%
Повышение температуры		
до 38 °С	18	18,6
38–39 °С	34	35
> 39 °С	45	46,4
Слабость	71	73,2
Кашель		
сухой	25	25,8
со слизистой мокротой	33	34
с гнойной мокротой	24	24,7
Кровохарканье	15	15,5
Одышка в покое или при незначительной нагрузке	68	70,1
Боли в грудной клетке	52	53,6
Боли в горле	27	27,8
Насморк	21	21,6
Заложенность носа	15	15,5
Потливость	15	15,5
Снижение аппетита	14	14,4
Головная боль	11	11,3
Миалгия	8	8,2
Артралгия	1	1
Тошнота	4	4,1
Рвота	4	4,1
Жидкий стул	3	3,1
Боли в животе	2	2,1
Кожные высыпания	2	2,1

Таблица 2
Объем поражения легочной ткани у пациентов с ВП (n = 97) на фоне гриппа А / H1N1 различной степени тяжести

Р-характеристика инфильтрации	ВП средней степени тяжести		Тяжелая ВП	
	n	%	n	%
Одностороннее поражение легких	37	38,1	8	8,2
субсегментарное	9	9,3	–	–
сегментарное	18	18,6	3	3,1
полисегментарное	10	10,3	4	4,1
долевое (поражение 1 доли)	–	–	1	1
Двустороннее поражение легких	8	8,2	44	45,4
субсегментарное	2	2,1	–	–
полисегментарное	6	6,2	19	19,6
долевое	–	–	25	25,8

той (24,7 %), боли в грудной клетке, связанные с актом дыхания (53,6 %), одышку в покое или при небольшой физической нагрузке (70,1 %), боли в горле (27,8 %) (табл. 1).

Оценка тяжести состояния пациентов основывалась на степени дыхательной недостаточности, выраженности интоксикации, объеме воспалительной инфильтрации, наличии осложнений, декомпенсации сопутствующих заболеваний [5]. У 45 больных (46,4 %) пневмония характеризовалась средней степенью тяжести, у 52 (53,6 %) – отмечалось тяжелое течение заболевания.

Двустороннее поражение легких имело место в 53,6 % случаях, что являлось неблагоприятным в плане течения и исхода заболевания, особенно при вовлечении в патологический процесс нескольких долей легочной ткани (25,8 % пациентов) (табл. 2).

Тяжелое течение ВП у большинства больных было обусловлено различной фоновой патологией. Наиболее распространенными заболеваниями у изучаемой группы больных были хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – в 39,2 % случаях,

Таблица 3
Фоновая патология больных с ВП (n = 97) различной степени тяжести

Заболевание	ВП средней степени тяжести		Тяжелая ВП	
	n	%	n	%
ХОБЛ	16	16,5	22	22,7
в т.ч. осложненная ХЛС	5	5,2	3	3,1
АКО	11	11,3	17	17,5
Сахарный диабет II типа	3	3,1	5	5,2
Алкоголизм	1	1	5	5,2
Бронхиальная астма	2	2,1	3	3,1
Иммуносупрессивная терапия (ГКС, цитостатики)	–	–	2	2,1
ВИЧ	1	1	1	1
Наркомания	1	1	1	1
Рак легкого	–	–	1	1

Примечание: ХЛС – хроническое легочное сердце; ГКС – глюкокортикостероиды.

Таблица 4
Осложнения у пациентов с ВП (n = 97)
на фоне гриппа А / H1N1

Осложнения	Выздоровление		Летальный исход	
	n	%	n	%
Легочные				
ОДН	11	11,3	19	19,6
отек легких	–	–	19	19,6
плеврит	8	8,2	5	5,2
абсцедирование	6	6,2	6	6,2
легочное кровотечение	1	1	–	–
Внелегочные				
ДВСК	11	11,3	20	20,6
отек головного мозга	–	–	20	20,6
ИТШ	8	8,2	6	6,2
миокардит	–	–	6	6,2
флебит	3	3,1	2	2,1
анемия	3	3,1	2	2,1
ТЭЛА	1	1	2	2,1
пролежни	1	1	2	2,1
псевдомембранозный колит	1	1	2	2,1
реактивный гепатит	2	2,1	–	–
медиастенит	–	–	1	1

алиментарно-конституциональное ожирение (АКО) – в 28,8 %, сахарный диабет – в 8,3 % (табл. 3). Также отмечено, что именно наличие этой фоновой патологии явилось неблагоприятным фактором для исхода заболевания. Среди умерших ХОБЛ имела место в 70 % случаев (14 человек), АКО – в 60 % (12), сахарный диабет – в 15 % (3).

Тяжелое течение ВП при гриппе А / H1N1 охарактеризовалось большим количеством осложнений, как со стороны легких, так и внелегочных. Наиболее часто имело место развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН) – в 30,9 % случаев, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВСК) выявлен у 32 % больных, развитие инфекционно-токсического шока (ИТШ) – у 14,4 %, плеврит и абсцедирование – в 13,4 % и 12,4 % случаев соответственно (табл. 4).

У ряда больных поражение легочной ткани и осложнения на этом фоне развивались стремительно, несмотря на интенсивную терапию в условиях реанимационного отделения. В связи с этим у 5 больных летальность была досрочной, по причине развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Интенсивная терапия, не закончившаяся улучшением, проводилась в среднем $6 \pm 5,9$ сут. Тяжелая ОДН, обусловленная развитием ОРДС, у 16 больных явилась показанием для перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Ее длительность в 5 случаях потребовала наложения трахеостом. К сожалению, эти мероприятия оказались эффективными только для 2 пациентов.

У 19 умерших больных непосредственной причиной смерти явилось развитие тяжелой ОДН на фоне ОРДС и отека головного мозга, в 1 случае – ИТШ. По данным патологоанатомических исследований, у всех умерших выявлены следующие признаки: ОРДС, множественные очаги 2-сторонней инфильтрации легочной ткани, отек головного мозга, синдром ДВСК. Отек легких – в 95 %, плеврит – в 25 %, абсцедирование – в 30 %, признаки ИТШ – в 30 %, миокардит в сочетании с перикардитом – в 30 %, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – в 10 %, псевдомембранозный колит – в 10 % случаев (табл. 4).

Заключение

Таким образом, важными особенностями течения ВП, осложнившей грипп А / H1N1, явились следующие факторы:

- более частое 2-стороннее поражение легких;
- высокий риск развития и прогрессирования ОДН;
- высокая частота клинических и лабораторных маркеров ДВС-синдрома;
- молниеносное нарастание отека легких в группе умерших вследствие ОРДС;
- низкая эффективность ИВЛ;
- высокий риск летального исхода, непосредственной причиной которого являлись ОДН, отек головного мозга, отек легких, ИТШ на фоне ОРДС.

Литература

1. Чучалин А.Г. Исторические аспекты эпидемий гриппа XX века. Пульмонология 2009; 6: 5–8.
2. Грипп А / H1N1 как типичная эмерджентная инфекция: Пособие для врачей / Киселев О.И., Ершов Ф.И., Малый В.П. и др. СПб.; 2009.
3. Patel M., Dennis A., Flutter C. et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza. Br. J. Anaesth. 2010; 104 (2): 128–142.
4. Новостной портал медицинского информационно-аналитического центра Министерства здравоохранения Забайкальского края <http://www.chitazdrav.ru>
5. Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Стрелчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2006; 8 (1): 54–86.

Информация об авторах

Говорин Анатолий Васильевич – д. м. н., проф., акад. РАЕН, ректор ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия"; тел. (3022) 35-43-24, факс (3022) 32-30-58; e-mail: pochta@medacadem.chita.ru
Серебрякова Ольга Михайловна – зав. отделением общей терапии МУЗ "Городская клиническая больница № 1"; тел.: 8 (924)377-70-49; e-mail: s.olga.77@mail.ru
Филев Андрей Петрович – д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия"; тел.: 8 (914) 528-72-88; e-mail: pochta@medacadem.chita.ru
Романова Елена Николаевна – к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия"; тел.: 8 (924) 277-59-27; e-mail: fpkmacadem_chita@mail.ru

Поступила 29.06.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК [616.24-002-06:616.98:578.831]-07

Противовоспалительная терапия при внебольничной пневмонии

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, 1-я кафедра и клиника терапии (усовершенствования врачей) им. Н.С.Молчанова: 190013, Санкт-Петербург, Загородный пр., 47

V.A.Kazantsev

Antiinflammatory therapy in pneumonia patients

Summary

Results of anti-inflammatory treatment of 56 adult patients with community-acquired pneumonia (CAP) taking fenspirid or other non-steroidal anti-inflammatory drugs have been shown in this article. Fenspirid is not a bronchodilating agent but it could significantly improve airflow parameters in patients with CAP, effectively eliminate inflammatory oedema of the bronchial wall, reduce bronchial hypersecretion and decrease the airway smooth musculature tonus. These properties dramatically distinguish fenspirid from other non-steroidal anti-inflammatory drugs which could only diminish pain in the initial period of the disease. Therefore, in patients with CAP, fenspirid is highly effective and safe.

Key words: community-acquired pneumonia, adults, anti-inflammatory therapy, fenspirid.

Резюме

В статье представлены результаты обследования 56 пациентов с внебольничной пневмонией (ВП), получавших в качестве патогенетической терапии противовоспалительное лечение фенспиридом и другими нестероидными противовоспалительными препаратами. Показано, что, не являясь бронхолитиком, фенспирид существенно улучшает бронхиальную проходимость у больных пневмонией, эффективно купируя воспалительный отек слизистой дыхательных путей, уменьшая бронхиальную секрецию и снижая за счет этого гипертонус гладкой мускулатуры дыхательных путей. Эти качества кардинально отличают фенспирид от других нестероидных препаратов, способных лишь отчасти купировать болевой синдром в начальном периоде заболевания. Таким образом, можно говорить о высокой эффективности и безопасности применения фенспирида для лечения больных пневмонией.

Ключевые слова: внебольничная пневмония у взрослых, противовоспалительная терапия, фенспирид.

Патогенетическая терапия наряду с антибактериальной является важнейшей составляющей комплексного лечения инфекций нижних дыхательных путей (ДП). Традиционно для купирования воспалительного процесса в бронхах и легочной паренхиме используются стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты. Системные кортикостероиды применяются чаще всего парентерально при тяжелом течении пневмонии. Нестероидные препараты применяются обычно как симптоматическое средство, и отношение к ним из-за различных побочных эффектов весьма неоднозначное. По этой причине немалое внимание в настоящее время уделяется фенспириду (Эреспалу) — одному из самых перспективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) с уникальным механизмом действия, принципиально отличающимся от всех прочих НПВС. Эффект фенспирида опосредован несколькими механизмами: антагонистическим действием по отношению к H1-рецепторам гистамина; неспецифическим спазмолитическим действием; уменьшением выброса различных медиаторов воспаления и другими факторами, влияющими на этот процесс (цитокины, фактор некроза опухоли- α , производные арахидоновой кислоты, свободные радикалы), многие из которых обладают бронхоконстрикторным действием. Отмечена также способность фенспирида стимулировать мукоцилиарный клиренс [1]. Фенспирид уже давно успешно применяется для лечения различных воспалительных за-

болеваний верхних и нижних ДП. Есть сведения об успешном использовании фенспирида для терапии острого бронхита [4], бронхиальной астмы (БА) [3] хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [2, 5] и трахеобронхиальной дискинезии [6]. Совсем недавно опубликованы результаты исследования эффективности фенспирида в раннем реабилитационном периоде детей с внебольничной пневмонией (ВП) [7]. Что же касается применения препарата для лечения взрослых больных пневмонией, то имеются единичные ссылки о применении фенспирида при лечении тяжелой пневмонии (в дозе 160 мг в сут.) [8]. При этом не приводятся какие-либо собственные данные об изучении эффективности фенспирида при пневмонии, побочных эффектах, длительности применения и т. д.

Материалы и методы

Нами были обследованы 47 больных ВП различной степени тяжести в возрасте от 18 до 26 лет (средний возраст — $22,6 \pm 3,7$ года), которые получали фенспирид (Эреспал) в дозе 240 мг в сутки в течение 7–10 дней с момента поступления в стационар. Контрольные группы составили 18 пациентов, 10 из которых получали НПВС (диклофенак и ибупрофен), а 8 — не получали никакого противовоспалительного лечения. У пациентов во всех группах отмечались признаки раздражения плевры (боль, шум "трения плевры", плевральный выпот). Все больные

ВП легкого и среднетяжелого течения получали одинаковую антибактериальную терапию, как правило, бета-лактамами или макролидами в течение 5–7 дней. При тяжелом течении терапия подбиралась индивидуально (комбинация цефалоспоринов III генерации с макролидами, "респираторные" фторхинолоны). Сравнению были подвергнуты такие признаки, как длительность и выраженность болевого синдрома, кашель (интенсивность, длительность) и показатели спирографии.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ показал, что есть целый ряд достоверных различий между группами. Как следует из таблицы, у больных, получавших фенспирид (1-я

группа), интенсивность и продуктивность кашля уменьшалась гораздо быстрее, чем у пациентов в контрольных группах (рис. 1), длительность кашля в той группе была также меньшей. Это является свидетельством того, что фенспирид обладает реальной способностью влиять на бронхиальную секрецию и мукоцилиарный клиренс в целом. Учитывая известное обстоятельство, что пневмония развивается либо на фоне острого бронхита, либо имеет признаки локального бронхита и бронхиолита в пораженных сегментах, такие свойства фенспирида выгодно отличают его от других НПВС, которые, как видно из сравнения между 2-й и 3-й группами, практически не влияют на эту сторону воспалительного процесса при пневмонии. Что же касается влияния фенспирида на реакцию плевры, то вполне очевидно,

*Таблица
Динамика клинических признаков и показателей функции внешнего дыхания (ФВД) при лечении различными противовоспалительными препаратами*

Клинические признаки	Группа	Выраженность признаков, баллы			
		День наблюдения			
		1-й	5-й	10-й	15-й
Интенсивность кашля, баллы	1-я	2,7 ± 0,18	1,3 ± 0,12*	0,7 ± 0,08*	0,3 ± 0,01**
	2-я	2,5 ± 0,17	2,3 ± 0,17	1,8 ± 0,17*	1,1 ± 0,11*
	3-я	2,7 ± 0,16	2,4 ± 0,13	1,7 ± 0,16*	1,2 ± 0,12*
Длительность кашля, дни	1-я	6,7 ± 1,18			
	2-я	9,5 ± 1,77			
	3-я	10,7 ± 2,16			
Количество мокроты, баллы	1-я	1,8 ± 0,17	1,7 ± 0,12	0,1 ± 0,08*	0,1 ± 0,01*
	2-я	1,7 ± 0,18	2,4 ± 0,13	1,9 ± 0,14	1,2 ± 0,11
	3-я	1,8 ± 0,18	2,6 ± 0,15	1,8 ± 0,13	1,3 ± 0,12
Интенсивность болевого синдрома, баллы	1-я	2,8 ± 0,17	0,1 ± 0,02*	0	0
	2-я	2,7 ± 0,18	1,6 ± 0,13	0,1 ± 0,04	0
	3-я	2,8 ± 0,17	2,6 ± 0,15	0,2 ± 0,13	0
Длительность болевого синдрома, дни	1-я	1,73 ± 0,45			
	2-я	4,56 ± 0,32			
	3-я	5,77 ± 0,13			
Показатели ФВД, %долг.	1-я	76,8 ± 2,14	83,8 ± 2,15	86,8 ± 2,13	88,8 ± 2,14
	2-я	77,7 ± 2,18	81,7 ± 2,12	86,7 ± 2,15	87,7 ± 2,18
	3-я	77,4 ± 2,15	80,4 ± 2,14	87,4 ± 2,17	87,4 ± 2,16
ОФВ ₁	1-я	64,5 ± 2,17	74,8 ± 1,76*	82,8 ± 1,74*	86,8 ± 1,17**
	2-я	64,7 ± 2,18	65,7 ± 2,18	71,7 ± 1,53	75,7 ± 1,98*
	3-я	66,8 ± 1,97	67,8 ± 2,17	72,8 ± 1,67	77,8 ± 1,87*
ПСВ	1-я	74,5 ± 2,16	78,8 ± 1,76	82,8 ± 1,73*	86,8 ± 1,17*
	2-я	73,7 ± 2,15	75,7 ± 2,18	81,7 ± 1,55	85,5 ± 1,93*
	3-я	76,8 ± 1,98	77,8 ± 2,17	82,8 ± 1,58	87,4 ± 1,85*
МОС ₂₅	1-я	63,5 ± 2,47	74,8 ± 2,56*	86,8 ± 1,81*	88,3 ± 1,77**
	2-я	62,5 ± 2,58	64,7 ± 2,28	70,7 ± 2,13	75,7 ± 1,88*
	3-я	63,4 ± 2,77	63,8 ± 2,37	72,3 ± 2,17	76,8 ± 1,85*
МОС ₅₀	1-я	58,8 ± 2,67	73,8 ± 1,76*	82,8 ± 1,74*	88,8 ± 1,17**
	2-я	58,2 ± 2,38	61,3 ± 2,48	66,7 ± 1,63*	71,2 ± 2,18*
	3-я	59,4 ± 2,17	62,8 ± 2,21	64,4 ± 1,87	70,2 ± 1,87*
МОС ₇₅	1-я	55,7 ± 2,07	73,1 ± 1,76*	82,8 ± 2,04*	85,5 ± 1,77**
	2-я	54,3 ± 2,38	57,7 ± 2,58	57,5 ± 2,53	65,2 ± 1,58*
	3-я	55,3 ± 2,87	58,8 ± 2,77	56,9 ± 2,87	66,4 ± 1,83*

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с; ПСВ – пиковая скорость выдоха; МОС – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25–75 % ЖЕЛ; 1-я группа – пациенты, получавшие фенспирид; 2-я группа – получавшие НПВС; 3-я группа – без противовоспалительной терапии; различия между всеми группами статистически достоверны; различия в группе между 1-м днем и конкретным днем исследования: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; выраженность клинических признаков: 0 – отсутствуют; 1 – незначительные; 2 – умеренные; 3 – выраженные.

что этот препарат гораздо быстрее купирует болевой синдром, чем обычные НПВС, которые лишь несколько уменьшали болевые ощущения по сравнению с 3-й группой. Изучение динамики рентгенологических данных показало, что у пациентов 1-й группы плевральный выпот в значимых количествах либо не появлялся вообще, либо исчезал через 2–3 дня после назначения препарата. У больных контрольных групп воспалительный процесс в плевре проходил все стадии (отложение фибрина, экссудация, рассасывание) в обычные или несколько затянутые сроки. При этом следует обязательно отметить, что практически у всех пациентов, получавших фенспирид, независимо от тяжести течения пневмонии, плевральное воспаление завершилось не только быстро, но и бесследно. Между тем, как у 4 пациентов (22,2 %) из контрольных групп было констатировано развитие плевральных спаек (сроки наблюдения 1–2 года).

Таким образом, становится очевидным, что между опытной и контрольными группами имеются существенные различия по таким ведущим клиническим симптомам, как кашель и плевральная реакция. В то же время течение болезни у лиц, получавших обычные НПВС и не получавших противовоспалительное лечение, оказалось примерно одинаковым.

Еще более интересные результаты принес анализ показателей спирографии. Вполне объяснимо, что ЖЕЛ практически не менялась на протяжении всего периода наблюдения. Это связано с тем, что инфильтрация легочной ткани в пределах 1–2 сегментов, характерная для очаговой пневмонии (у большинства обследованных больных), обычно отражается незначительно на емкостных параметрах легких и довольно быстро нормализуется. В то же время показатели бронхиальной проходимости снижаются весьма существенно. При этом присутствуют все 3 "классические" составляющие: спазм, отек и гиперсекреция. Наличие умеренного, хотя и длительно сохраняющегося, бронхоспазма у больных пневмонией является давно известным фактом [9, 10].

В нашем исследовании умеренные нарушения ФВД в начале заболевания отмечались практически у всех больных, однако у пациентов, принимавших фенспирид, буквально через 3–5 дней наблюдалась нормализация большинства параметров спирограммы (рис. 2). У больных контрольных групп темпы

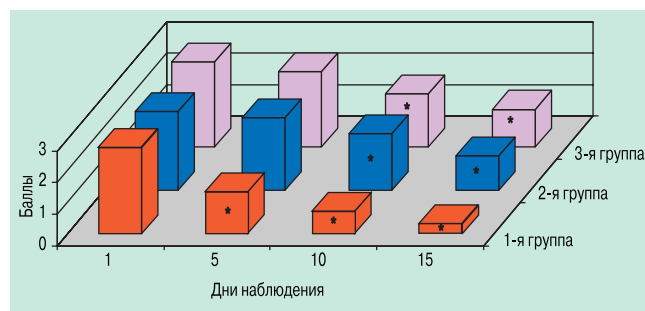


Рис. 1. Интенсивность кашля при лечении различными противовоспалительными препаратами
Примечание: различия между группами статистически достоверны; * – $p < 0,05$.

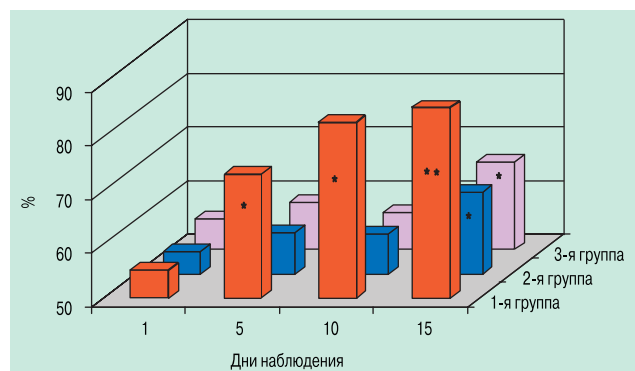


Рис. 2. Значение MOC_{75} (% долж.) при лечении различными противовоспалительными препаратами
Примечание: различия между группами статистически достоверны; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

прироста скоростных показателей оказались ниже и даже, достигнув к концу 2-й нед. заболевания границ нормы, были достоверно меньшими ($\leq 0,05$), чем таковые в 1-й группе. Все это подтверждает результаты, полученные при анализе клинических признаков, показавшие способность фенспирида к нормализации бронхиальной секреции и уменьшению воспалительного отека слизистой, что не наблюдается при лечении обычными НПВС.

Учитывая то, что, согласно нашим и литературным данным, у больных пневмонией часто наблюдается повышенный тонус бронхов – т. н. "скрытый бронхоспазм", в нашем исследовании всем больным обязательно выполняли пробу с β_2 -адреномиметиками (фенотерол, сальбутамол) с определением динамики показателей ФВД. Во всех группах отмечалась вполне характерная реакция на бронхолитик (прирост основных скоростных показателей составил 22–24 %), при этом отмечалось различие ($p < 0,05$) по основному параметру – ОФВ₁: у пациентов, получавших фенспирид, к концу 2-й нед. чувствительность к бронхолитикам заметно снижалась ($12,23 \pm 1,13$ %), в то время как у пациентов контрольных групп она практически не менялась ($20,45 \pm 2,25$ и $19,28 \pm 2,11$ % соответственно).

Побочные реакции у пациентов 1-й группы были следующими: сонливость – у 3 пациентов (6,4 %); тошнота – у 1 (2,1 %); головокружение – у 1 (2,1 %); сухость во рту – у 3 (6,4 %). Это обычная частота побочных явлений при использовании фенспирида [3]. С другой стороны, среди пациентов, принимавших НПВС, диспептические явления отмечались у 5 больных (50 %).

Заключение

Таким образом, можно сделать заключение о том, что, не являясь бронхолитиком, фенспирид существенно улучшает бронхиальную проходимость у больных пневмонией, эффективно купируя воспалительный отек слизистой ДП, уменьшая бронхиальную секрецию и снижая за счет этого гипертонус гладкой мускулатуры ДП. Эти качества кардинально отличают фенспирид от других НПВС, способных лишь отчасти купировать болевой синдром в остром периоде



НОВЫЙ

Биопарокс®

✓ **НОВЫЙ УДОБНЫЙ
РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ**

↑↑↑ **ЭФФЕКТИВНОСТЬ**
↓↓↓ **ЗАТРАТЫ**

✓ **УЛУЧШЕННЫЕ НАСАДКИ
ДЛЯ НОСА И ГОРЛА**

**+ ДЕТСКАЯ НАСАДКА
ДЛЯ НОСА!!!**

✓ **НОВАЯ УПАКОВКА**

с 2,5 до 14 лет

По 2 ингаляции через рот
или
по 1 ингаляции
в каждый носовой ход
4 раза в день

Взрослые

По 4 ингаляции через рот
или
по 2 ингаляции
в каждый носовой ход
4 раза в день

Рег. уд. П № 015629/01 от 18.07.2006

Эреспал®

фенспирид

Новое эффективное противовоспалительное средство



- ✓ **Патогенетическое воздействие
на ключевые звенья воспалительного
процесса независимо от этиологии**
- ✓ **Уменьшение отека слизистой оболочки
и гиперсекреции мокроты**
- ✓ **Противодействие бронхоконстрикции**
- ✓ **Улучшение отхождения мокроты**
- ✓ **Воздействие на кашель**
- ✓ **Улучшение мукоцилиарного клиренса**

Рег. уд. П № 012457/02 от 28.08.2006 (Эреспал экспорт)
Рег. уд. П № 012457/01 от 28.08.2006 (Эреспал импорт)



Адрес: Москва 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-07-00. Факс: (495) 937-07-01

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

заболевания. Это позволяет нам считать фенспирид не только крайне важным патогенетическим средством лечения пневмонии, но и препаратом, влияющим, возможно, на катамнез этой категории больных, т. к. выявленный нами в других исследованиях дисбаланс метаболитов арахидоновой кислоты не только обуславливает повторную заболеваемость, но и лежит, по всей вероятности, в основе формирования в дальнейшем ХОБЛ [11].

Литература

1. Oiveri D., Del Dono M. Etude de l'action du fenspiride sur la clairance mucociliaire chez le bronchitique chronique. J. Intern. Med. 1987; 30 (96): 395–398.
2. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.И. и др. Сложная астма Пульмонология 2001; 1: 98–100.
3. Белевский А.С. Возможности оптимизации терапии острых бронхитов на фоне ОРВИ. Лечащий врач 2001; 8: 58–61.
4. Acouri G., Arnaud F., Blanchori F. et al. Effect du fenspiride sur la fonction respiratoire et la gasometrie de patients presentant une bronchopathie chronique obstructive stable. Eur. Respir. Rev. 1991; 2: 51–65.
5. Безлепко А.В., Безлепко Е.А., Захарова Н.К., Ефимова В.Е. Противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2009; 4: 85–90.
6. Нониов В.Е., Серебряков Д.Ю., Батенкова С.В., Мышьяков В.И. Синдром трахеобронхиальной дискинезии: диагностика, подходы к терапии. Рос. мед. журн. 2003; 5: 3–6.
7. Сорока Н.Д., Коришнова Е.В., Гомозова С.П. и др. Опыт применения фенспирида в раннем реабилитационном периоде при пневмонии у детей. Пульмонология 2010; 1: 93–98.
8. Новиков Ю.К. Внебольничные пневмонии. Рос. мед. журн. 1999; 7 (17): 825–829.
9. Логунов О.В., Алексеев А.Г., Яковлев В.Н. Бронхоторная гиперреактивность и бронхиальная проходимость у больных острой пневмонией в период клинко-рентгенологического выздоровления. Тер. арх. 1986; 4: 117–120.
10. Стефанюк Н.Ф. Состояние реактивности бронхов у больных первичной и повторной пневмонией. Врач. дело 1998; 3: 62–64.
11. Казанцев В.А. Особенности течения и некоторые аспекты патогенетической терапии внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. СПб., 2002.

Информация об авторе

Казанцев Виктор Александрович – д. м. н., проф. 1-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, главный пульмонолог Комитета здравоохранения Ленинградской области; e-mail: Victor.Kazantsev@mail.ru

Поступила 19.08.10

© Казанцев В.А., 2010

УДК 616.276.035:616.24-002

Н.М.Бурдули, Н.Г.Пилиева

Динамика показателей плазменного звена гемостаза под действием внутривенного лазерного облучения крови при внебольничной пневмонии

Кафедра терапии с общей врачебной практикой (семейной медициной) факультета последипломного и дополнительного образования Северо-Осетинской государственной медицинской академии: 362019, Россия, Республика Северная Осетия – Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

N.M.Burduli, N.G.Pilieva

Effects of low-intensity laser therapy on hemostasis in patients with community-acquired pneumonia

Summary

The aim of this study was to investigate effects of laser therapy on protein C and other parameters of blood coagulation in patients with community-acquired pneumonia (CAP). One hundred and forty patients with CAP were randomly divided into two groups. Of them, 100 patients received conventional chemotherapy and laser irradiation (the study group) and 40 patients were treated with chemotherapy only (the control group). In the study group, there was a significant improvement in protein C system and hypercoagulation. Thus, the laser therapy is an effective method for treatment of CAP and could be recommended in relevant combined regimens.

Key words: protein C, laser therapy, hypercoagulation, community-acquired pneumonia.

Резюме

Целью исследования было изучение активности системы протеина С и других показателей гемостаза под влиянием внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП). Были обследованы 140 больных ВП в возрасте от 17 до 62 лет (средний возраст — $39,5 \pm 8,4$ года). Больным контрольной группы (40 человек) назначалась традиционная медикаментозная терапия, пациенты основной группы (100 человек) в дополнение к традиционной терапии получали курс ВЛОК. У больных ВП до лечения отмечается снижение активности системы протеина С, явления гиперкоагуляции, которые устраняются при использовании ВЛОК. Таким образом, ВЛОК является эффективным методом коррекции нарушений гемокоагуляции у больных ВП.

Ключевые слова: протеин С, гемостаз, внутривенная лазерная терапия, внебольничная пневмония.

Наблюдающийся в последние годы неуклонный рост числа больных с неспецифическими заболеваниями легких обуславливает все возрастающее внимание клиницистов к проблеме ранней диагностики и лечения этих болезней. Одно из ведущих мест среди неспецифических заболеваний легких, как по тяжести прогноза, так и по частоте, занимает пневмония. На сегодняшний день пневмония относится к числу распространенных нозологических форм и занимает 4-е место в структуре смертности в развитых странах [1].

При развитии пневмонии нереспираторная, гипоксагирующая функция легких нарушается, наблюдаются изменения гемокоагуляции, свидетельствующие в основном о повышении свертываемости крови. Повышенная коагуляция крови определяет выраженные нарушения во внутрисосудистом звене микроциркуляции и способствует развитию ДВС-синдрома (синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови), что в совокупности является причиной каскадного формирования микротромбов в системе легочной артерии, блокады кровообращения в очаге воспаления, приводящих к затяжному течению пневмонии и создающих благоприятные условия для размножения бактерий.

В развитии патологии гемостаза ведущим фактором является нарушение равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови. Значительная роль в противосвертывающем потенциале крови принадлежит физиологическим антикоагулянтам: системе "антитромбин III — гепарин", α_2 -макроглобулину, кофактору II гепарина, системе комплемента, а также открытой в последнее время уникально тонкой антикоагулянтной системе протеина С [2–5]. Протеин С — это белок плазмы, который является ключевым компонентом естественной системы антикоагуляции. Этот факт был известен достаточно давно, однако в последнее время появился ряд доказательств, указывающих на то, что протеин С играет важную роль и в противовоспалительной системе. Воздействие протеина С на воспалительный процесс реализуется через следующие механизмы:

- система протеина С снижает присоединение селектинов к лейкоцитам, что сопровождается сохранением цельности сосудистого эндотелия, играющего важную роль в развитии воспалительного процесса;
- снижает высвобождение цитокинов из моноцитов;

- ингибирует выработку тромбина, который потенцирует воспалительный ответ.

Большая значимость для противосвертывающего и противовоспалительного потенциала крови и малая изученность в пульмонологической практике определяют актуальность исследования этого антикоагулянта у больных внебольничной пневмонией (ВП).

С целью выявления и изучения динамики нарушений в плазменном звене системы гемостаза при ВП был проведен анализ активности системы протеина С и других показателей гемореологии до и после проведенного стационарного лечения. В качестве метода коррекции выявленных нарушений использовался курс внутрисосудистого лазерного облучения крови (ВЛОК).

Материал и методы

Были обследованы 140 больных ВП в возрасте от 17 до 62 лет (средний возраст — $39,5 \pm 8,4$ года), из них 96 пациентов (68,6 %) — мужчины, 44 (31,4 %) — женщины. Диагностика ВП базировалась на традиционной схеме [1]. В исследование не включались пациенты с пневмонией крайне тяжелого течения, осложненной деструкцией легочной ткани, а также больные с тяжелой сопутствующей патологией. Все пациенты были разделены на 2 группы: контрольную (40 человек) и основную (100 человек). Больные контрольной группы получали традиционное комплексное лечение, основу которого составляли антибактериальные препараты, кроме того, применялись отхаркивающие, муколитические средства, по показаниям — симптоматическая терапия. Больным основной группы дополнительно к традиционной терапии проводился курс ВЛОК.

Курс ВЛОК состоял из 10 ежедневных сеансов длительностью до 20 мин. Облучение крови производилось через 1-разовые внутривенные световоды с применением полупроводникового аппарата "Мулат" ("НПО Космического приборостроения", Россия) с мощностью излучения 2 мВт, длиной волны 630 нм. Суммарная доза облучения составляла 2–2,5 Дж.

Активность системы протеина С определялась скрининговым методом и выражалась в виде нормализованного отношения (НО) [2]. Исследование гуморального звена системы свертывания крови проводилось путем определения антитромбина III (АТ III), тромбинового времени (ТВ), протромбино-

вого времени (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Все исследования проводились по стандартным методикам с применением коагулометра CGL 2110 ("Солар", Беларусь). Разработчик и изготовитель всех используемых реактивов — НПО "Ренам" (Россия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ *Microsoft Excel 2000*. Все данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий между группами определялась по критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании показателей плазменного звена гемостаза у большинства больных ВП до лечения отмечались гиперкоагуляционные сдвиги (таблица). Это проявлялось в снижении противосвертывающего потенциала крови, а именно в подавлении активности системы протеина С и АТ III. Кроме того, у обследуемых больных при сравнении с нормой наблюдалось укорочение АЧТВ как в основной, так и в контрольной группе. У пациентов обеих групп регистрировалось статистически значимое снижение ПВ и ТВ в контрольной и основной группах.

Таким образом, повреждение легочной ткани при ВП ведет к нарушению процессов гемокоагуляции. Включение в патогенетическое звено гиперкоагуляционных изменений крови при ВП способствует развитию стаза крови, изменению биоэлектрических зарядов в сосудистой стенке, повышению агрегационных свойств форменных элементов крови, микротромбированию и запустеванию капиллярного русла малого круга кровообращения. В связи с этим весьма актуальным является применение ВЛОК в комплексной терапии больных ВП.

Сравнительная характеристика показателей гемостаза после проведенного лечения представлена в таблице. В группе больных, получавших лазерную терапию, после лечения отмечается повышение активности системы протеина С до $0,994 \pm 0,02$, что достоверно выше исходного уровня ($p < 0,05$). Для установления зависимости между активностью системы протеина С и клиническими признаками пневмонии нами проведен корреляционный анализ, в результате которого выявлена сильная обратная корреляционная связь между уровнем протеина С (НО) и тяжестью клинического состояния больных

Таблица
Показатели гемокоагуляции у больных ВП в ходе проводимой терапии

Показатель	Норма	Контрольная группа		Основная группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АЧТВ, с	$33,6 \pm 2,2$	$27,3 \pm 1,1^*$	$30,3 \pm 1,2$	$26,7 \pm 1,2^*$	$34,6 \pm 1,1^{**}$
ПВ, с	$25,5 \pm 0,4$	$19,2 \pm 1,0^*$	$21,0 \pm 0,5^*$	$20,5 \pm 1,03^*$	$25,0 \pm 1,01^{**}$
ТВ, с	$12,2 \pm 0,2$	$11,3 \pm 0,9^*$	$13,5 \pm 0,9$	$10,4 \pm 0,1^*$	$14,3 \pm 1,08^{**}$
АТ III, %	$100 \pm 17,4$	$88,6 \pm 1,3$	$97,14 \pm 2,7$	$86,3 \pm 2,8$	$104,6 \pm 5,1$
Протейн С (НО)	$1,08 \pm 0,03$	$0,617 \pm 0,04^*$	$0,684 \pm 0,09$	$0,614 \pm 0,03^*$	$0,994 \pm 0,02^{**}$

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с нормой; ** — $p < 0,05$ в сравнении с исходным значением.

($r = -0,73$). Согласно полученным данным, при снижении активности системы протеина С нарастает тяжесть клинического состояния. По мере нормализации клинического состояния больного происходит и нормализация активности системы протеина С, что свидетельствует о повышении противосвертывающего потенциала крови. Однако только применение в составе комплексной терапии ВЛОК (основная группа больных) способствует нормализации активности системы протеина С, т. к. в контрольной группе динамика этого показателя носила недостоверный характер ($s 0,617 \pm 0,04$ до $0,684 \pm 0,09$; $p > 0,05$).

Динамика АТ III в сравниваемых группах тоже значительно различалась. Так, у пациентов контрольной группы после проведенного лечения отмечалось незначительное ($p > 0,05$) повышение уровня АТ III, в то время как в основной группе наблюдалось статистически достоверное повышение этого показателя до $101,6 \pm 8,1$ %, что соответствует показателям в группе здоровых лиц.

ВЛОК способствовало нормализации и других параметров гуморального звена гемостаза. Так, если исходно у больных ВП отмечались явления гиперкоагуляции и усиления свертывающих свойств крови, то после лечения повышалось время свертывания крови на основных этапах тромбообразования, при этом в основной группе положительная динамика была выражена более четко и носила статистически достоверный характер. В основной группе происходит достоверная нормализация исходно ускоренного АЧТВ. В контрольной группе отмечается статистически не значимое возрастание этого показателя, которое не достигает уровня нормальных значений и после завершения стационарного этапа терапии. ПВ после проведенного лечения значительно отличается от исходного уровня ($20,5 \pm 1,03$ с) только в основной группе, где становится равным $25,0 \pm 1,01$ с ($p < 0,05$), что соответствует норме. В то же время, в контрольной группе нормализации ПВ не происходит, и после завершения лечения оно составляет $21,0 \pm 0,5$ с. После проведенного курса терапии динамика ТВ также различна в зависимости от применяемых методов лечения: в основной группе происходит его возрастание до нормальных значений, тогда как в контрольной группе динамика ТВ — весьма незначительна.

Заключение

Традиционная терапия ВП не сопровождается достоверным улучшением активности системы протеина С и других показателей гемокоагуляции, что свидетельствует о сохранении дисбаланса между свертывающей и противосвертывающей системами крови, следовательно, у этой категории больных высока вероятность развития различных тромбоэмболических осложнений, а также формирования затяжных форм бронхолегочной патологии. Нормализация процессов гемокоагуляции в группе пациентов, получавших ВЛОК, способствовала улучшению гемореологических параметров крови в целом. Кроме того, восстановление равновесия в системе регуляции агрегатного состояния крови у больных ВП под влиянием ВЛОК сопровождается улучшением клинической картины заболевания, снижением медикаментозной нагрузки на пациента, уменьшением длительности пребывания пациентов в стационаре.

Литература

1. Внебольничная пневмония у взрослых: Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Смоленск; 2003.
2. Берковский А.Л., Васильева С.А., Качалова Н.Д., Сергеева Е.В. Скрининговый тест на протеин. Клин. лаб. диагн. 2001; 3: 36–37.
3. Егорова В.В., Берковский А.Л., Сергеева Е.В. и др. Исследование нарушений антикоагулянтной системы протеина С при различных клинических состояниях. Клин. мед. 2000; 11: 46–50.
4. Ена Я.М., Платонова Т.Н., Сушко Е.А. и др. Биологическая роль и клиническое значение протеина С. Врач. дело 1992; 6: 20–24.
5. Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови. М.: НПЛЦ "Техника"; 2003.

Информация об авторах

Бурдули Николай Михайлович – д. м. н., проф., зав. кафедрой терапии с общей врачебной практикой (семейной медициной) ФПДО СОГМА; тел.: (8672) 56-58-58, (8672) 53-42-21, факс (8672) 53-03-97
 Пилиева Нана Гурамовна – ассистент кафедры терапии с общей врачебной практикой (семейной медициной) ФПДО СОГМА; тел. (8672) 69-05-79

Поступила 17.08.10

© Бурдули Н.М., Пилиева Н.Г., 2010

УДК [616.24-002-085.849.19]-07:616.151.5-074

Туберкулез легких и сопутствующие заболевания респираторной системы

Центральный НИИ туберкулеза РАМН: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

E.I.Shmelev, G.M.Kuklina, M.A.Yakimova, N.M.Shmeleva, V.V.Punga

Pulmonary tuberculosis and underlying respiratory pathology

Summary

The article is dedicated to non-tuberculosis lung diseases, such as chronic obstructive lung disease and asthma, in patients with pulmonary tuberculosis. Data on underdiagnosis of non-specific lung diseases (NSLD) in patients with pulmonary tuberculosis were based on results of epidemiologic studies. The authors analyzed potential reasons for underdiagnosis and treatment pitfalls in patients with NSLD and pulmonary tuberculosis and described the own experience on improving efficacy of treatment of pulmonary tuberculosis with successful modern therapy of underlying NSLD. The main reason for diagnostic and therapeutic pitfalls is unsatisfied knowledge of TB specialist in modern pulmonology as a result of dissociation of the latter and TB specialties.

Key words: tuberculosis, non-specific lung diseases, treatment, diagnosis.

Резюме

Статья посвящена проблеме сосуществования у больных туберкулезом легких заболеваний легких нетуберкулезной природы: хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы. На основании данных эпидемиологического исследования были установлены факты гиподиагностики неспецифических заболеваний легких (НЗЛ) у больных туберкулезом. В статье анализируются причины гиподиагностики, а также ошибок, допускаемых фтизиатрами при лечении НЗЛ у больных туберкулезом легких; приводятся собственные данные повышения эффективности лечения легочного туберкулеза при успешной современной терапии сопутствующих НЗЛ. Основной причиной диагностических и лечебных ошибок, допускаемых фтизиатрами, является недостаточная осведомленность в вопросах современной пульмонологии, что является следствием межведомственной разобщенности.

Ключевые слова: туберкулез, неспецифические заболевания легких, лечение, диагностика.

Туберкулез, как инфекционное и социально значимое заболевание продолжает оставаться в России одной из серьезных проблем здравоохранения [1]. За период 1991–1997 гг. заболеваемость туберкулезом в России возросла на 117,4 %, а к 1998 г. составила 76 на 100 тыс. населения [2]. Эпидемиологическое неблагополучие по туберкулезу предполагает необходимость совершенствования методов профилактики, диагностики и лечения этого заболевания. Наличие легочного туберкулеза создает ряд предпосылок для возникновения сопутствующих заболеваний респираторной системы: длительность существования воспалительного процесса в респираторной системе с соответствующими морфологическими и функциональными последствиями, лекарственная агрессия [3, 4]. При этом нередко симптомы сосуществующего или присоединившегося неспецифического заболевания легких (НЗЛ), т. е. нетуберкулезного, расцениваются как проявление (осложнение) течения основного туберкулезного процесса и делаются маневры по модификации основной (базисной) химиотерапии туберкулеза. В то же время накоплено много фактов, свидетельствующих о том, что сосуществующие НЗЛ существенно отягощают течение туберкулезного процесса, модифицируют его клинические проявления и негативно влияют на конечный результат лечения. Наиболее изученным аспектом этой проблемы являются заболевания, протекающие с бронхиальной обструкцией: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хро-

нический бронхит, а также пневмония, опухоли легких. Порой практически фтизиатрам не хватает знаний и технологической оснащенности для своевременной диагностики и адекватной терапии НЗЛ. В определенной мере этому способствуют межведомственные барьеры, разделяющие 2 специальности: фтизиатрию и пульмонологию.

Целью настоящего исследования явилось определение частоты наличия НЗЛ у больных туберкулезом легких (ТЛ), оценка возможностей их диагностики и лечения.

Материалы и методы

Работа проведена на базе 6 регионов РФ (зоны курации ЦНИИТ РАМН), 2-го ПТД г. Москвы, Консультационно-диагностического центра и клиник ЦНИИТ РАМН. Экспертная оценка медицинских карт больных туберкулезом проведена у 4 443 больных из разных регионов, среди которых: Республика Ингушетия – 320 человек, Республика Марий-Эл – 524, Республика Калмыкия – 332, Астраханская обл. – 468, Ульяновская обл. – 865, Саратовская обл. – 805, и центров: ПТД № 2 г. Москвы – 861; КДЦ ЦНИИТ РАМН – 100, клиники ЦНИИТ РАМН – 113 пациентов.

Из них 1 474 больных ТЛ подвергнуты углубленному дообследованию для выявления НЗЛ путем анкет-

Таблица 1
Частота выявления НЗЛ у больных ТЛ

Регион	n	Пневмония	ХБ	ХОБЛ	БА	Прочие	Всего, %
Республика Ингушетия	320	0	14	0	1	1	5
Республика Марий-Эл	524	6	12	0	1	38	10,8
Республика Калмыкия	382	1	1	0	1	52	16,6
Астраханская обл.	468	10	168	1	5	7	39,7
Ульяновская обл.	805	5	42	0	8	2	7,1
Саратовская обл.	865	13	367	0	9	14	46,6

Примечание: ХБ – хронический бронхит; БА – бронхиальная астма.

тирования, спирометрии с бронходилатационным тестом и физикальному обследованию. Кроме того, 435 больных ТЛ, у которых заболевание протекало с бронхообструктивным синдромом, проведена оценка влияния адекватной бронходилатирующей терапии на течение туберкулезного процесса. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке.

Результаты и обсуждение

Результаты экспертизы медицинских карт больных ТЛ в 6 регионах РФ представлены в табл. 1.

Очень большие различия в регионах по выявлению сопутствующих туберкулезу НЗЛ (46,6 % в Саратовской обл. vs 5 % в Ингушетии) могут объясняться не столько различием в течении туберкулезного процесса в отдельных регионах, сколько отношением фтизиатров к сопутствующим НЗЛ. Не исключено, что симптоматика НЗЛ у больных туберкулезом рассматривается как проявление туберкулезного процесса в легких. Практическое отсутствие ХОБЛ у больных туберкулезом во всех регионах, вероятнее всего, свидетельствует о недостаточной осведомленности фтизиатров по проблеме ХОБЛ. В любом случае мозаичность выявления НЗЛ у больных туберкулезом легких в разных регионах является предметом специального изучения, и приведенные цифры вряд ли отражают реальное положение дел.

Для уточнения этого предположения нами было проведено дообследование 183 больных ТЛ, находящихся в Москве, с целью выявления НЗЛ (табл. 2).

Представленные данные даже на ограниченном контингенте больных наглядно демонстрируют высокую частоту гиподиагностики, а следовательно, и отсутствия соответствующего лечения НЗЛ у больных туберкулезом легких.

Таблица 2
Частота НЗЛ у больных ТЛ: фактическая и экспертная оценка (по данным обследования пациентов (n = 183) в ПТД № 2 г. Москвы и ЦНИИТ РАМН)

НЗЛ	До обследования, n (%)	После обследования, n (%)	Ранее не диагностированы
ХБ	19 (10,4)	27 (14,5)	+8
ХОБЛ	0	31 (16,9)	+31
БА	5 (2,7)	9 (4,8)	+4
Прочие	7 (3,8)	4 (2,2)	-3

При спирометрическом обследовании снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) выявлено у 36 % больных. Из них при инфильтративном ТЛ ОФВ₁ был снижен у 26 % пациентов, при фиброзно-кавернозном – у 86 %, при диссеминированном туберкулезе – у 67 %, при посттуберкулезном пневмосклерозе – у 50 % больных. Результаты анализа материалов историй болезней пациентов с бронхиальной обструкцией и соответствующей терапией представлены в табл. 3.

Такая бронходилатационная терапия в наше время может свидетельствовать лишь о недостаточном обеспечении противотуберкулезных учреждений препаратами пульмонологического профиля и о неосведомленности фтизиатров о современных возможностях бронходилатирующей терапии.

У фтизиатров, естественно, возникает вопрос: "А так ли уж нужно лечить сопутствующие НЗЛ у больных туберкулезом? Вот вылечим туберкулез, тогда пусть пульмонологи и терапевты подключаются".

У 435 больных разными формами ТЛ, сочетающегося с бронхообструктивным синдромом, было оценено влияние успешной бронходилатации на течение основного процесса, по показателям абацилирования (табл. 4). Больные основной группы получали современную бронходилатирующую терапию по ступенчатому типу, в зависимости от выраженности бронхиальной обструкции (начиная с короткодействующих β_2 -агонистов и антихолинергиков, длительно действующих β_2 -агонистов и антихолинергиков, а также ингаляционных глюкокортикостероидов) [5]. Больные группы сравнения получали лишь эуфиллин, естественно, с гораздо меньшей эффективностью бронходилатации.

Таблица 3
Назначенная терапия НЗЛ у больных ТЛ (по материалам историй болезней)

Лечение в стационаре получали 28 пациентов (73,7 %) из 38 нуждающихся		Лечение в поликлинике получали 2 пациента (11,7 %) из 17 нуждающихся	
Назначение	n	Назначение	n
Ингаляции гидрокортизона	17	Эуфиллин	1
Ингаляции бронхолитина	13	Теопек	1
Теопек, эуфиллин	10		
Сальбутамол	2		
Преднизолон	1		
Флуимуцил	2		
Бромгексин, мукалтин	10		

Таблица 4

Бактериовыделение у больных разных клинических групп в процессе 3-месячной терапии

Нозологические формы и степень бронхиальной обструкции	Основная группа, % больных с бактериовыделением		Группа сравнения, % больных с бактериовыделением	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Инфильтративный ТЛ				
ОФВ ₁ > 70 %	67,4 ± 3,76	0,6 ± 1,23*	68,3 ± 3,12	8,6 ± 1,43*
ОФВ ₁ = 69–50 %	73,6 ± 3,12	1,1 ± 1,46*	72,8 ± 2,65	12,7 ± 1,02*
ОФВ ₁ < 50 %	79,5 ± 4,04	3,8 ± 1,87*	78,1 ± 3,04	20,6 ± 2,12*
Фиброзно-кавернозный ТЛ				
ОФВ ₁ > 70 %	70,1 ± 3,1	12,3 ± 3,6*	71,5 ± 2,78	18,7 ± 3,54*
ОФВ ₁ = 69–50 %	87,5 ± 3,87	22,4 ± 2,76*	84,4 ± 4,12	34,4 ± 2,47*
ОФВ ₁ < 50 %	91,1 ± 4,06	30,6 ± 2,32*	88,7 ± 3,76	45,7 ± 2,14*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с исходными данными, $p < 0,05$.

Приведенные в табл. 4 материалы демонстрируют не только более выраженные показатели бактериовыделения у больных с тяжелой бронхиальной обструкцией, но и статистически значимое уменьшение бактериовыделения при успешной бронходилатации, что еще раз подтверждает необходимость терапии не только основного заболевания у пациентов с ТЛ, но и для лечения НЗЛ.

Как же сами больные ТЛ относятся к применению бронходилататоров (по показаниям)? Нами при анкетировании больных ТЛ (39 человек) были получены данные, позволяющие ответить на этот вопрос (табл. 5).

Таблица 5

Отношение больных ТЛ к применению бронходилататоров (по показаниям), по результатам анкетирования пациентов (n = 39)

Вопрос	Ответ	n
Пользуетесь ли вы препаратами, которые уменьшают одышку, облегчают дыхание?	Да, постоянно	2
	Иногда	5
	Нет	32
Готовы ли вы покупать препараты, которые уменьшают одышку, кашель, хрипы?	Да	12
	Нет	27
Если да, то какую сумму вы можете потратить на препараты, которые уменьшают выраженность одышки, кашля, хрипов?	200–300 р. в месяц	2
	300–500 р. в месяц	4
	> 500 р. в месяц	4
	цена не имеет значения	2

Заключение

- Наличие у больных ТЛ сопутствующих НЗЛ не во всех регионах России регистрируется, что создает условия для снижения эффективности лечения основного заболевания.
- Фтизиатры первичного звена недостаточно осведомлены о современных методах диагностики и лечения НЗЛ.
- Ошибки в терапии НЗЛ у больных ТЛ — основа для ятрогенных болезней.
- Препараты для лечения НЗЛ малодоступны для пациентов с ТЛ.

- Необходимо решение организационных вопросов по повышению качества лечения больных туберкулезом, сочетающимся с НЗЛ, путем проведения соответствующих образовательных программ как для фтизиатров первичного звена, так и для руководителей фтизиатрических служб в регионах, что приведет к совершенствованию диагностики и лечения, а также улучшению обеспечения фтизиатрической службы основными препаратами для лечения НЗЛ. Все это достижимо при интеграции фтизиатрической и пульмонологической служб в регионах.

Литература

- Перельман М.И. (ред.). Фтизиатрия. Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-медиа; 2007.
- Богородская Е.М., Шилова М.В. Эпидемиология туберкулеза в России. В кн. Перельман М.И. (ред.). Фтизиатрия. Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-медиа; 2007. 130–137.
- Вильдерман А.М., Доставалова Э.П., Бусыгина Р.Н., Котгер Л.Я. Хронические неспецифические заболевания легких и туберкулез. Кишинев: Штиинца; 1988.
- Визель А.А. Туберкулез и хронические неспецифические болезни органов дыхания. В кн. Перельман М.И. (ред.). Фтизиатрия. Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. 351–354.
- Шмелев Е.И., Кукулина Г.М. Лечение бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких. Пульмонология 2005; 5: 25–39.

Информация об авторах

Шмелев Евгений Иванович – д. м. н., проф., зав. отделом Центрального НИИ туберкулеза РАМН; тел.: (499) 785-90-31, (499) 785-91-56; e-mail: shmelev@mgts.ru

Кукулина Галина Михайловна – к. м. н., научный сотрудник Центрального НИИ туберкулеза РАМН; тел.: (499) 785-90-31, (499) 785-91-56; e-mail: cniit@cniitramn.ru

Якимова Марина Артемовна – к. м. н., ведущий научный сотрудник Центрального НИИ туберкулеза РАМН; тел.: (499) 785-90-31, (499) 785-91-56; e-mail: cniit@cniitramn.ru

Шмелева Наталья Михайловна – к. м. н., ст. научный сотрудник Центрального НИИ туберкулеза РАМН; тел.: (499) 785-90-31, (499) 785-91-56; e-mail: shmelev@mgts.ru

Пунга Виктор Васильевич – д. м. н., проф., зав. отделом Центрального НИИ туберкулеза РАМН; тел.: (499) 785-90-31, (499) 785-91-56; e-mail: cniit@cniitramn.ru

Поступила 31.08.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-002.5-06

В.Ю.Мишин, Т.В.Мякишева, А.В.Мишина, Л.В.Амараева, Н.В.Лузина, И.Ю.Осинцева, Л.А.Ломова, Е.Г.Чурина

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

Московский государственный медико-стоматологический университет: 124473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

V.Yu.Mishin, T.V.Myakisheva, A.V.Mishina, L.V.Amaraeva, N.V.Lusina, I.Yu.Osintseva, L.A.Lomova, E.G.Churina

A role and an importance of artificial pneumothorax in patients with drug-resistant de-structive pulmonary tuberculosis

Summary

Findings on efficacy of artificial pneumothorax in 251 patients with destructive pulmonary tuberculosis have been summarized in the article. In patients with multi-drug resistant (MDR) tuberculosis, artificial pneumothorax is of particular importance. The artificial pneumothorax was highly effective for the elimination of bacilli from the sputum and closure of cavities in the lungs in tuberculosis patients including those with MDR tuberculosis who are closely related to spread of the disease. In such patients, artificial pneumothorax is the main therapeutic method which could significantly increase efficiency of the treatment upon failure of antituberculosis chemotherapy. The article also contains clinical guidelines on production of artificial pneumothorax in patients with destructive pulmonary tuberculosis and different types of drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, artificial pneumothorax, drug resistance, chemotherapy.

Резюме

В статье приводятся данные об эффективности искусственного пневмоторакса в лечении 251 больного деструктивным туберкулезом легких (ТЛ). Особое внимание уделяется роли и значения искусственного пневмоторакса у больных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к основным и резервным препаратам. Установлена высокая эффективность искусственного пневмоторакса по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких, в т. ч. у больных с устойчивостью к основным и резервным препаратам, представляющих наибольшую эпидемиологическую опасность в распространении инфекции. В этих случаях искусственный пневмоторакс является основным методом лечения, позволяющим существенно повысить эффективность лечения при практически невозможности применить противотуберкулезные препараты в виду множественной лекарственной устойчивости. Приводятся рекомендации по применению искусственного пневмоторакса у больных деструктивным ТЛ с различным характером лекарственной устойчивости возбудителя.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии туберкулеза, искусственный пневмоторакс, лекарственная устойчивость, химиотерапия туберкулеза.

Искусственный пневмоторакс (ИП) в доантибактериальный период был основным методом лечения больных деструктивным туберкулезом легких (ТЛ) [1–5]. Современные эпидемиологические условия определяются постоянным нарастанием лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), что существенно снижает эффективность использования противотуберкулезных препаратов (ПТП), а при устойчивости к основным и резервным ПТП возвращает таких больных в доантибактериальный период [6].

Частота первичной лекарственной устойчивости в РФ в 2008 г. составила 33,2 %, а частота первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) — 13,6 %. В то же время клиническое излечение впервые выявленных больных деструктивным ТЛ было установлено в 53,3 % случаев, а при наличии МЛУ — всего в 13,2 %. Частота вторичной лекарственной устойчивости у больных с рецидивами была установлена в 44,8 % случаев, а вторичной МЛУ — в 24,8 %. При этом клиническое излечение рецидивов деструктивного ТЛ было отмечено у 39,7 % больных, а при МЛУ — всего у 4,4 % [7, 8].

Деструктивные изменения в легких, сохраняющиеся на фоне длительного применения химиотерапии, во-первых, обуславливают неэффективность дальнейшего курса лечения, во-вторых, создают угрозу развития осложнений (кровохарканье, легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс) и, в-третьих, определяют формирование устойчивости МБТ к ПТП и большую эпидемиологическую опасность больных туберкулезом [9].

В литературе современного периода имеются немногочисленные работы, посвященные изучению эффективности ИП у больных деструктивным ТЛ [10–13] и только единичные публикации посвящены его применению при деструктивном ТЛ с МЛУ МБТ [6, 14]. Следовательно, ИП в современных эпидемиологических условиях, при нарастании лекарственной устойчивости МБТ, должен стать одним из основных методов комплексного лечения больных деструктивным ТЛ в РФ [6].

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения больных деструктивным ТЛ путем применения ИП у больных с различным характером чувствительности МБТ к ПТП.

Материалы и методы

Под наблюдением находился 251 больной деструктивным ТЛ с бактериовыделением в возрасте от 18 до 60 лет. Среди них мужчин было 164 (65,3 %), женщин — 87 (34,7 %). У 120 (47,8 %) диагноз ТЛ был поставлен впервые, у 131 (52,2 %) отмечен рецидив болезни. Диссеминированный ТЛ был у 44 (17,5 %) больных, инфильтративный — у 111 (44,2 %) и кавернозный — у 78 (38,3 %). Химиотерапия проводилась в соответствии с Приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.01 [15].

Согласно классификации А.Г.Хоменко [9], выделялись 3 вида каверн, в лечении которых показан ИП [1, 2, 16]. Распад легочной ткани был у 68 (27,1 %) больных, формирующиеся каверны — у 123 (49 %), сформированные эластические каверны без выраженных фиброзных изменений — у 60 (23,9 %). При этом каверны размером до 2 см в диаметре были у 47 (18,7 %) пациентов, размером 2–4 см — у 143 (57 %), > 4 см — у 61 (24,3 %).

Больные были рандомизированы в 4 группы. К 1-й группе относили больных с сохраненной чувствительностью МБТ ко всем ПТП, ко 2-й — с полирезистентностью, к 3-й — с МЛУ к основным ПТП, к 4-й — с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП. Каждую группу разделяли на 2 подгруппы: основную, в которой больные наряду с химиотерапией применяли ИП (подгруппы 1А, 2А, 3А, 4А), и контрольную — пациенты которой получали только химиотерапию (подгруппы 1Б, 2Б, 3Б, 4Б).

Перед назначением лечения ИП всем пациентам проводили клиническое обследование, рентгено-томографическое исследование грудной клетки, бронхоскопию, определение функции внешнего дыхания (ФВД) и электрокардиограмму (ЭКГ).

Для наложения и поддержания ИП использовали пневмотораксный аппарат АПП-400-01 (ВНИИМП "Вита", Россия) по методике Ф.А.Михайлова [8]. Показанием к применению ИП как метода лечения служило сохранение каверн в легких в течение > 2 мес. от начала химиотерапии, выявление лекарственной устойчивости, неустраняемые побочные реакции на ПТП, рецидивирующее кровохарканье или легочное кровотечение.

Пациенты в наблюдаемых группах были практически идентичны по половым, возрастным, кли-

ническим и микробиологическим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность ИП в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких.

Оценка эффективности лечения проводилась по показателям прекращения бактериовыделения методом посева и закрытия каверн в легких через 6 и 12 мес. лечения.

Результаты и обсуждение

Частота и сроки прекращения бактериовыделения по методу посева и закрытия каверн в легких у больных в наблюдаемых группах представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, у больных 1А и 1Б подгрупп с сохраненной чувствительностью МБТ ко всем ПТП через 6 мес. лечения было установлено прекращение бактериовыделения практически у всех больных — в 100 % и 96,7 % случаев соответственно ($p > 0,05$). В то же время закрытие каверн в легких в 1А подгруппе было в 1,7 раза выше, чем в 1Б, — у 80 % и 46,7 % соответственно ($p < 0,05$).

Через 12 мес. лечения каверны в легких оставались у 93,3 % больных 1А подгруппы и только у 70 % — 1Б, что было на 23,3 % больше ($p < 0,05$).

Следовательно, учитывая значительный вклад ИП в закрытие каверн у больных деструктивным ТЛ с сохраненной чувствительностью МБТ ко всем ПТП, позволяет нам рекомендовать ИП в сочетании с химиотерапией для комплексного лечения этой категории больных.

У больных 2А подгруппы с полирезистентностью МБТ установлена достоверно более высокая эффективность лечения по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких по сравнению с пациентами 2Б подгруппы (табл. 1).

Через 6 мес. лечения во 2А подгруппе прекращение бактериовыделения и закрытие каверн было достигнуто у 84,4 % и 40,6 % больных соответственно, в то время как во 2Б подгруппе эти показатели составляли 46,7 % и 20 % соответственно ($p < 0,05$). Через 12 мес. у больных 2А подгруппы прекращение бактериовыделения возросло до 90,6 % случаев и закрытие каверн — до 71,9 %, в то время как у больных 2Б подгруппы эти показатели были существенно ниже — 63,3 % и 56,7 % соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1
Частота и сроки прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких у больных наблюдаемых групп ($M \pm m$)

Группа больных	n	Сроки прекращения бактериовыделения		МБТ+ через 12 мес. лечения	Сроки закрытия каверн в легких		Каверна+ через 12 мес. лечения
		через 6 мес.	через 12 мес.		через 6 мес.	через 12 мес.	
1-я	А	35	35 (100,0)	–	28 (80,0 ± 6,7)	5 (14,3 ± 5,9)	2 (5,7 ± 3,9)
	Б	30	29 (96,7 ± 3,3)	1 (3,3 ± 3,3)	14 (46,7 ± 9,1)	7 (23,3 ± 7,7)	9 (30,0 ± 8,3)
2-я	А	32	27 (84,4 ± 6,4)	2 (6,2 ± 4,2)	3 (9,4 ± 5,1)	13 (40,6 ± 8,6)	10 (31,2 ± 8,4)
	Б	30	14 (46,7 ± 9,1)	11 (36,7 ± 8,6)	5 (16,7 ± 6,8)	6 (20,0 ± 7,3)	11 (36,7 ± 8,8)
3-я	А	31	28 (90,3 ± 5,3)	3 (9,7 ± 5,3)	–	15 (48,4 ± 8,9)	7 (22,6 ± 7,5)
	Б	30	12 (40,0 ± 8,9)	10 (33,3 ± 8,6)	8 (26,7 ± 8,1)	6 (26,7 ± 8,1)	12 (23,3 ± 7,7)
4-я	А	32	23 (71,9 ± 7,9)	8 (26,7 ± 8,1)	1 (3,1 ± 3,1)	13 (40,6 ± 7,9)	7 (62,5 ± 8,5)
	Б	31	6 (19,4 ± 7,1)	8 (25,8 ± 7,8)	17 (54,8 ± 8,9)	–	9 (29,0 ± 8,1)

Таким образом, применение ИП в сочетании с химиотерапией у больных деструктивным туберкулезом легких с полирезистентностью МБТ оказалось существенно эффективнее по показателям прекращения бактериовыделения и заживления каверн в легких в сравнении с пациентами, которым назначалась только химиотерапия, что позволяет нам рекомендовать ИП как обязательный метод лечения у данной категории больных туберкулезом.

У больных 3А и 4А подгрупп с МЛУ МБТ к основным и к сочетанию основных ПТП также установлена более высокая эффективность лечения по сравнению с пациентами 3Б и 4Б подгрупп (табл. 1).

Через 12 мес. лечения у больных 3А подгруппы, где ИП применялся в сочетании с комбинацией резервных ПТП, прекращение бактериовыделения было установлено в 100 % случаев и закрытие каверн — в 71 %, а у больных 3Б подгруппы, где применялись только резервные ПТП, — в 73,3 % и 60 % соответственно ($p < 0,05$).

Через 12 мес. лечения в 4А подгруппе, где применялся фактически только ИП и химиотерапия носила ограниченный характер, а у 25 больных химиотерапия не проводилась в виду тотальной устойчивости ко всем ПТП, прекращение бактериовыделения было отмечено у 96,9 % больных и закрытие каверн — у 62,5 %, в то время как в 4Б подгруппе, где были аналогичные проблемы с химиотерапией, — у 45,2 % и 29 % пациентов соответственно, т. е. в 2 раза меньше, чем у больных, которым применялся ИП ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные нами данные установили, что способность ИП повышать эффективность лечения и ускорять темпы прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких существенно отличает группу больных с МЛУ МБТ к основным и резервным ПТП от группы таких же пациентов, где ИП не применялся. При этом разница была тем сильнее, чем больше была степень МЛУ. Так, применение ИП повысило частоту прекращения бактериовыделения при МЛУ к основным и к основным и резервным ПТП на 26,7 % и 54,7 % соответственно, а частоту заживления каверн — на 11 % и 33,5 %. Это позволяет рассматривать ИП в качестве основного, а зачастую единственного метода лечения данной категории больных. При этом следует особо подчеркнуть, что ИП показан не только по клиническим, но и по эпидемиологическим показаниям, т. к. позволяет абациллировать практически 100 % наиболее опасных и заразных больных.

Значимым фактором, влияющими на эффективность ИП, является размер каверн. Так, каверны размером до 2 см в диаметре через 6–8 мес. лечения ИП заживали в 100 % случаев, независимо от характера лекарственной чувствительности МБТ. Каверны размером 3–4 см в диаметре через 10–12 мес. закрылись у 66,7 % больных с полирезистентностью МБТ, у 41,7 % — с МЛУ к основным ПТП и у 22,2 % — с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП. Каверны > 4 см в диаметре практически не закрывались даже через 12 мес. лечения.

Следовательно, эффективное применение ИП требует дифференцированных сроков лечения. Так, при кавернах до 2 см в диаметре оптимальный срок ИП должен составлять 6 мес., при кавернах размером 2–4 см в диаметре — 8–10 мес. Большие и гигантские каверны являются противопоказанием для лечения ИП.

Эффективность ИП по критерию закрытия каверн также существенно зависела от наличия плевропульмональных спаек. Общая частота спаек, выявленных у больных 1А–4А подгрупп, составила 45,7; 68,7; 51,6 и 75 % соответственно, т. е. увеличивалась параллельно с длительностью предшествующей химиотерапии и нарастанием степени лекарственной устойчивости МБТ.

В отсутствие плевральных спаек через 12 мес. лечения закрытие каверн в легких наступало в 1А подгруппе у 100 % пациентов, во 2А — у 90 %, в 3А — у 86 %, в 4А — у 75 %. Напротив, при наличии плевропульмональных спаек через 12 мес. заживление каверн было достигнуто у 71,4 % больных с сохраненной чувствительностью и в 44–60 % случаев — при различном характере лекарственной устойчивости МБТ, но только благодаря оперативному пережиганию плевропульмональных сращений.

Следовательно, наличие плевропульмональных спаек, выявляемых при первичном наложении ИП, является прямым показанием для оперативного пережигания данных образований, т. к. только при этом удастся добиться высокой эффективности по показателю закрытия каверн в легких.

Осложнения были немногочисленны и не требовали отмены ИП. Так, среди 126 больных, у которых в комплексном лечении применялся ИП, у 21 (16,7 %) был реактивный плеврит, купированный применением противовоспалительных и нестероидных препаратов, у 16 (12,6 %) — подкожная эмфизема и у 7 (5,6 %) — ограниченный травматический пневмоторакс, не требующий удаления воздуха из плевральной полости.

Характер остаточных изменений в легких, сформировавшихся у больных в наблюдаемых группах после 12 мес. комплексного лечения, представлен в табл. 2.

Как видно из табл. 2 применение ИП у больных деструктивным туберкулезом легких позволяло добиться более стойкого излечения с меньшей выраженностью остаточных изменений в легких и при отсутствии проявлений активного туберкулезного воспаления.

У больных 1А подгруппы с сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ при применении ИП закрытие каверн происходило в 42,9 % случаев очагами, в 40 % — рубцом, в 11,4 % — туберкулемой, в 5,7 % — санированной тонкостенной полостью; у больных 1Б подгруппы при химиотерапии основными ПТП эти показатели составляли: 20,0; 36,7; 13,3 и 30,0 % соответственно ($p > 0,05$).

У больных 2А подгруппы с полирезистентностью МБТ закрытие каверн при применении ИП происходило в 31,2 % случаев очагами, в 28,1 % — рубцом,

Таблица 2

Характер изменений в легких, сформировавшихся у больных наблюдаемых групп, после 12 мес. комплексного лечения ($M \pm m$)

Группа больных		n	Характер изменений в легких				
			очаг	рубец	туберкулема	тонкостенная полость, МБТ–	каверна, МБТ+
1-я	А	35	15 (42,9 ± 8,3)	14 (40,0 ± 8,2)	4 (11,4 ± 5,3)	2 (5,7 ± 3,9)	–
	Б	30	6 (20,0 ± 7,3)	11 (36,7 ± 8,7)	4 (13,3 ± 6,2)	9 (30,0 ± 8,3)	–
2-я	А	32	10 (31,2 ± 8,2)	9 (28,1 ± 7,9)	4 (12,5 ± 5,8)	6 (18,8 ± 6,9)	3 (9,4 ± 5,3)
	Б	30	6 (19,4 ± 7,1)	8 (25,8 ± 7,8)	4 (12,9 ± 6,0)	8 (25,8 ± 7,8)	5 (16,1 ± 6,6)
3-я	А	31	9 (29,0 ± 8,1)	8 (25,8 ± 7,8)	5 (16,1 ± 6,6)	9 (29,0 ± 8,1)	–
	Б	30	2 (6,7 ± 4,5)	8 (26,7 ± 8,0)	8 (26,7 ± 8,0)	4 (13,3 ± 6,2)	8 (26,7 ± 8,0)
4-я	А	32	5 (15,6 ± 6,4)	7 (21,8 ± 7,3)	8 (25,0 ± 7,6)	11 (34,4 ± 8,3)	1 (3,1 ± 3,1)
	Б	31	–	8 (25,8 ± 7,8)	1 (3,2 ± 3,2)	5 (16,1 ± 6,6)	17 (54,8 ± 8,9)

в 12,5 % – туберкулемой, в 18,8 % – санированной тонкостенной полостью, у 9,4 % пациентов оставались активные каверны с бактериовыделением, а у больных 2Б подгруппы при химиотерапии соответственно – в 19,4; 25,8; 12,9; 25,8 и 16,1 % случаев.

У больных 3А подгруппы с МЛУ МБТ к основным ПТП закрытие каверн при применении ИП происходило в 29 % случаев очагами, в 25,8 % – рубцом, в 16,1 % – туберкулемой, в 29 % оставалась санированная тонкостенная полость, а у больных 3Б подгруппы при химиотерапии резервными ПТП соответственно у 6,7; 26,7; 26,7; 13,3 и у 26,7 % пациентов оставались активные каверны с бактериовыделением ($p > 0,01$).

У больных 4А подгруппы с МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных ПТП закрытие каверн при применении ИП происходило в 15,6 % случаев очагами, в 21,8 % – рубцом, в 25 % – туберкулемой, в 34,4 % – санированной тонкостенной полостью и у 3,1 % пациентов оставались активные каверны с бактериовыделением, а у больных 4Б подгруппы при вынужденной химиотерапии соответственно – в 0; 25,8; 3,2; 16,7 и 54,8 % случаев ($p > 0,01$).

Следовательно, анализ остаточных изменений, формирующихся у больных деструктивным ТЛ показал, что при применении ИП, как правило, формируются менее выраженные изменения с более стойким характером излечения, чем при использовании только химиотерапии, когда по мере нарастания степени лекарственной устойчивости МБТ и снижения эффективности ПТП, формируются выраженные изменения с сохраняющейся активностью туберкулезного воспаления.

Таким образом, проведенное рандомизированное клиническое исследование применения ИП у больных деструктивным ТЛ с различным характером чувствительности МБТ к ПТП показало его высокую эффективность.

Следует отметить, что начинать лечение ИП больных деструктивным ТЛ с различным характером лекарственной устойчивости МБТ рекомендуется в противотуберкулезных учреждениях, имеющих торакальное хирургическое отделение, где возможно осуществление оперативного пережигания плевральных спаек. В дальнейшем, при сформированном газовом пузыре, лечение ИП может осуществляться

в городских и районных противотуберкулезных диспансерах, для чего необходима организация качественного обучения всех фтизиатров этому эффективному методу лечения.

Заключение

На основании полученных данных установлено, что показаниями для лечения ИП больных ТЛ являются следующие факторы:

- деструктивный ТЛ с бактериовыделением и лекарственной устойчивостью МБТ;
- свежие или формирующиеся каверны размером ≤ 4 см в диаметре;
- неустраняемые побочные реакции на ПТП;
- рецидивирующее кровохарканье или легочное кровотечение.

При наличии плевропульмональных спаек необходимо обязательное хирургическое пережигание их в плевральной полости. Длительность применения ИП определяется размером каверн в легких и характером лекарственной устойчивости МБТ: при кавернах малого размера (до 2 см в диаметре), полирезистентности и МЛУ к основным ПТП лечение проводится в течение 6–8 мес.; при кавернах среднего размера (до 4 см в диаметре), полирезистентности и МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных препаратов – в течение 1–3 лет.

Противопоказаниями для лечения ИП являются следующие факторы:

- гигантские каверны в легких (> 4 см в диаметре);
- массивные плевральные спайки (при невозможности их хирургического пережигания);
- специфическое поражение бронхов и тяжелая сопутствующая патология (психические заболевания, органические поражения ЦНС, хронические обструктивные болезни легких, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, врожденные пороки легких и сердца, деформация грудной клетки).

Литература

1. Алексеева Г.С., Михайлова Ю.В., Скачкова Е.И. и др. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2007–2008 гг.: Стат. материалы. М.: ТРИАДА; 2009.

2. Андренко А. А., Федорова М. В., Грищенко Н. Г., Таджикиев Н. В. Роль искусственного пневмоторакса в комплексной терапии деструктивного туберкулеза легких. Пробл. туб. 1995; 1: 43–45.
3. Баранчукова А. А. Возможности 2–4-месячного коллапса легкого при внутривенной интермиттирующей терапии больных распространенным деструктивным туберкулезом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 1998.
4. Кильдюшева Е. И. Эффективность комбинированной химиотерапии деструктивного туберкулеза легких в сочетании с краткосрочным искусственным пневмотораксом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
5. Краснов В. А., Андренко А. А., Белявский В. Е. и др. Возможности искусственного пневмоторакса в хирургии прогрессирующего двустороннего деструктивного туберкулеза легких. Пробл. туб. 1994; 6: 31–34.
6. Мишин В. Ю., Чуканов В. И. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Пробл. туб. 2002; 12: 18–23.
7. Мишин В. Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
8. Михайлов Ф. А. Теория и практика лечебного пневмоторакса. М.: Медицина; 1952.
9. Приказ МЗ РФ от 21.03.03 № 109. "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации". М.; 2003.
10. Рабухин А. Е. Химиотерапия больных туберкулезом легких. М.: Медицина; 1970.
11. Хоменко А. Г. Химиотерапия туберкулеза легких. М.: Медицина; 1980.
12. Перельман М. И. (ред.). Фтизиатрия. Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
13. Шебанов Ф. В. Коллапсотерапия легочного туберкулеза. М.: Медицина; 1950.
14. Шилова М. В. Туберкулез в России в 2008 году. М.: РПЦ-Прима; 2009.
15. Штернберг А. Я. Искусственный пневмоторакс при туберкулезе легких. М.: Медицина; 1921.
16. Эйнис В. Л. Коллапсотерапия при туберкулезе легких. Пробл. туб. 1945; 2: 12–14.

Информация об авторах

Мишин Владимир Юрьевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail: mishin.vy@mail.ru
 Мякишева Татьяна Владимировна – к. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail: mishin.vy@mail.ru
 Амареева Лариса Владимировна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail: mishin.vy@mail.ru
 Андрианова Анна Юрьевна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail: mishin.vy@mail.ru
 Боровицкий Владислав Семенович – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail: mishin.vy@mail.ru
 Ломова Людмила Александровна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail: mishin.vy@mail.ru
 Лузина Наталья Владимировна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail: mishin.vy@mail.ru
 Осинцева Ирина Юрьевна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail: mishin.vy@mail.ru
 Чурина Елена Григорьевна – аспирант кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail: mishin.vy@mail.ru
 Мишина Анастасия Владимировна – ординатор кафедры фтизиопульмонологии МГМСУ; тел.: 8-910-436-56-88; e-mail: mishin.vy@mail.ru

Поступила 18.05.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-002.5-08:616.25-003.219

Особенности секреции про- и противовоспалительных цитокинов *in vitro* у туберкулиноотрицательных пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких

ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 634050, Томск, Московский тракт, 2

E.G.Churina, O.I.Urazova, V.V.Novitsky, O.V.Voronkova, I.O.Naslednikova, E.L.Nikulina

Production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines *in vitro* in patients with various clinical variants of pulmonary tuberculosis and negative tuberculin reaction

Summary

In this article, production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines was investigated *in vitro* in tuberculin negative patients with infiltrative, disseminated or fibrocavernous pulmonary tuberculosis. Along with basal hypersecretion of IFN- γ , patterns of change in basal and BCG-induced production of IL-2, IL-4, IL-10 and TGF- β related to Th1-dependent and Th2-dependent immune responses have been described in several clinical variants of tuberculosis. Negative tuberculin skin reaction due to Th1-lymphocytes hypoergy was also caused by multidirectional changes in IL-4 and IL-10 production in infiltrative and disseminated pulmonary tuberculosis and by TGF- β hypersecretion in patients with disseminated and fibrocavernous pulmonary tuberculosis.

Key words: pulmonary tuberculosis, cytokines production, immune response.

Резюме

В работе исследована продукция про- и противовоспалительных цитокинов *in vitro* у туберкулиноотрицательных пациентов с инфильтративным, диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ТЛ). Наряду с базальной гиперсекрецией IFN- γ описаны варианты изменений базальной и BCG-индуцированной секреции IL-2, IL-4, IL-10 и TGF- β при отдельных клинических формах туберкулезной инфекции, характеризующие активность Th1- и Th2-зависимого иммунного ответа. При этом показано, что отрицательная кожная реакция на введение туберкулина в связи с гипоергией Th1-лимфоцитов обуславливается также разнонаправленными изменениями продукции IL-4 и IL-10 при инфильтративном и диссеминированном ТЛ и гиперсекрецией TGF- β у больных диссеминированным и фиброзно-кавернозным ТЛ.

Ключевые слова: туберкулез легких, продукция цитокинов, иммунный ответ.

Туберкулез сегодня является одной из самых серьезных медико-социальных проблем. Среди инфекционных заболеваний туберкулез легких (ТЛ) прочно удерживает одно из ведущих мест по заболеваемости и смертности. Важную роль в повышении заболеваемости туберкулезом играют иммунодефицитные состояния, в т. ч. инфекционной этиологии (при вирусных инфекциях, таких как корь, герпетическая и ВИЧ-инфекция), которые способствуют формированию иммуносупрессии [1–3]. Туберкулезная инфекция протекает достаточно длительное время и также постепенно приводит к истощению пула клеток – участников иммунного ответа [4, 5].

Исследование цитокинового профиля имеет большое значение для оценки состояния иммунной системы при заболеваниях различного генеза, в т. ч. при туберкулезе. Важнейшими провоспалительными цитокинами являются интерферон- γ (IFN- γ) и интерлейкин-2 (IL-2), которые продуцируются Т-хелперами 1-го типа (Th1), Т-регуляторными клетками (Treg), естественными киллерами (NK) и активируют пролиферацию, дифференцировку и функции

Т-лимфоцитов, бактерицидные свойства макрофагов. Противоположную роль играют цитокины, обладающие иммуносупрессивными функциями, – IL-4, IL-10, трансформирующий фактор роста (TGF- β). Именно им отводится важная роль в реализации механизмов супрессии иммунного ответа при ТЛ. IL-10 и TGF- β способны дезактивировать макрофаги против *Mycobacterium tuberculosis*, снижать чувствительность Т-лимфоцитов к IL-2, а также угнетать продукцию IFN- γ и фактора некроза опухолей (TNF- α) макрофагами. IL-10 и TGF- β обладают более выраженным супрессорным эффектом по сравнению с IL-4, эффект которого опосредован активацией Т-хелперов 2-го типа (Th2) [6–8].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня базальной и BCG-стимулированной продукции про- и противовоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови в условиях *in vitro* у больных инфильтративным, диссеминированным и фиброзно-кавернозным ТЛ с отрицательной реакцией на внутрикожное введение туберкулина.

Материал и методы

Были обследованы 23 пациента (13 мужчин и 10 женщин) со впервые выявленным инфильтративным (8 человек), диссеминированным (8) и фиброзно-кавернозным (7) ТЛ в возрасте от 18 до 55 лет. Контрольную группу составили 10 здоровых доноров с аналогичными поло-возрастными характеристиками. Всем обследованным проводилась внутрикожная проба Манту с 2 ТЕ (туберкулиновыми единицами). Результат пробы Манту оценивался через 72 ч путем измерения размера инфильтрата в миллиметрах.

Материалом исследования служили мононуклеары периферической крови, взятой утром натощак из локтевой вены, до начала проведения курса специфической противотуберкулезной терапии. Мононуклеары периферической крови выделяли методом градиентного центрифугирования. Культивирование клеток проводили в полной питательной среде, состоящей из среды RPMI-1 640 (90 %), инактивированной телячьей сыворотки (10 %), L-глутамин (0,3 мг / мл), гентамицина (100 мкг / мл), NEPES (2 ммоль / мл). Количество лимфоцитов в суспензии стандартизировали до $2,5 \times 10^6$ / мл. Определяли базальный и стимулированный вакциной BCG (50 мкг / мл) уровень продукции цитокинов IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-10, TGF- β . Содержание цитокинов в культуральных супернатантах оценивали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) в соответствии с инструкцией, прилагаемой производителями. Исследование проводили с использованием наборов ООО "Протеиновый контур" (Россия) — для определения IL-2, ЗАО "Вектор-Бест" (Россия) — для определения IL-4, IL-10, и BCM Diagnostics (США) — для определения TGF- β и IFN- γ .

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы *Statistica 6.0*. Для оценки нормальности распределения в выборке применяли критерий Колмогорова—Смирнова. Для каждой выборки, распределение которой отличалось от нормального, вычисляли медиану (*Me*), 1-й и 3-й

квартили ($Q_{25\%}$, $Q_{75\%}$). Проверку достоверности различий для зависимых выборок осуществляли с помощью непараметрического критерия Уилкоксона, для независимых выборок — с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни. Различие 2 сравниваемых величин считали достоверным при уровне значимости $< 5\%$ ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Как показало проведенное нами исследование, у туберкулиноотрицательных пациентов с инфильтративной и диссеминированной формами ТЛ отмечается повышение продукции провоспалительных цитокинов — IL-2 и IFN- γ — относительно соответствующих показателей у здоровых индивидов. У больных с фиброзно-кавернозной формой ТЛ уровень секреции IFN- γ превышает контрольные значения, а уровень образования IL-2 — существенно ниже (практически в 4 раза), чем у здоровых лиц (табл. 1).

При инкубации клеток с вакцинным штаммом BCG отмечался прирост уровня продукции IFN- γ по сравнению с базальной секрецией цитокина как в контрольной группе (в 2 раза), так и у пациентов с ТЛ (в 1,5–4,1 раза). Со стороны IL-2 картина была иной — 3-кратный прирост уровня образования данного цитокина выявлялся лишь у здоровых лиц, в то время как у пациентов с диссеминированным и фиброзно-кавернозным ТЛ увеличения секреции IL-2 не обнаруживалось, а у пациентов с инфильтративной формой заболевания уровень продукции данного цитокина достоверно (в 5,4 раза) снижался (табл. 1).

Изменение интенсивности продукции противовоспалительных цитокинов, обладающих иммуносупрессивными функциями, носило еще более неоднозначный характер (табл. 2). Так, у больных инфильтративным ТЛ устанавливалось угнетение базальной продукции IL-4 на фоне увеличения секреции IL-10, а у больных диссеминированным ТЛ — наоборот, дефицит базальной секреции IL-10 — при одновременном повышении образования IL-4. Уровень секреции данных цитокинов у больных

Таблица 1
Базальный и BCG-стимулированный уровень секреции IL-2 и IFN- γ (пг / мл) у туберкулиноотрицательных больных с различными клиническими формами ТЛ, Me ($Q_{25\%}$: $Q_{75\%}$)

Концентрация цитокина, пг / мл		Группы обследованных			
		Здоровые доноры	Больные инфильтративным ТЛ	Больные диссеминированным ТЛ	Больные фиброзно-кавернозным ТЛ
IL-2	Спонтанная (базальная)	22,65 (9,32 : 120,16)	29,47 (23,56 : 55,31); $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$	27,54 (9,95 : 53,80); $p_1 < 0,05$	5,57 (4,45 : 6,76); $p_1 < 0,005$, $p_3 < 0,005$, $p_4 < 0,001$
	При инкубации клеток с BCG	69,34 (14,51 : 165,87); $p_2 < 0,05$	5,46 (4,43 : 30,33); $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,005$	28,72 (15,69 : 42,34); $p_1 < 0,005$, $p_3 < 0,005$	7,73 (1,73 : 13,71); $p_1 < 0,001$, $p_3 < 0,005$, $p_4 < 0,001$
IFN- γ	Спонтанная (базальная)	31,92 (16,35 : 40,66)	141,48 (123,97 : 159,73); $p_1 < 0,001$	139,24 (119,08 : 142,02); $p_1 < 0,001$	46,65 (42,16 : 52,71); $p_1 < 0,05$, $p_3 < 0,001$, $p_4 < 0,005$
	При инкубации клеток с BCG	60,09 (50,94 : 85,25); $p_2 < 0,05$, $p_2 < 0,05$	206,46 (189,47 : 252,57); $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,005$	573,55 (341,08 : 610,01); $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,005$	104,94 (89,68 : 115,13); $p_1 < 0,005$, $p_2 < 0,005$, $p_3 < 0,05$, $p_4 < 0,005$

Примечание: p_1 — достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у здоровых доноров; p_2 — достоверность различий показателей по сравнению с базальным уровнем секреции цитокина; p_3 — достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у больных инфильтративным ТЛ; p_4 — достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у больных диссеминированным ТЛ.

Таблица 2
Базальный и BCG-стимулированный уровень секреции IL-4, IL-10 и TGF- β (пг / мл)
у туберкулиноотрицательных больных с различными клиническими формами ТЛ, Me (Q_{25%} : Q_{75%})

Концентрация цитокина, пг / мл		Группы обследованных			
		Здоровые доноры	Больные инфильтративным ТЛ	Больные диссеминированным ТЛ	Больные фиброзно-кавернозным ТЛ
IL-4	Спонтанная (базальная)	39,99 (21,143 : 55,096)	26,02 (16,15 : 48,33); $p_1 < 0,05$	57,94 (36,49 : 70,51); $p_1 < 0,05, p_3 < 0,05$	31,85 (18,02 : 109,17)
	При инкубации клеток с BCG	43,68 (26,05 : 68,64)	10,72 (9,29 : 46,03); $p_1 < 0,005, p_2 < 0,05$	59,16 (43,27 : 209,01); $p_1 < 0,05, p_3 < 0,005$	40,09 (32,74 : 72,52); $p_3 < 0,05$
IL-10	Спонтанная (базальная)	25,85 (22,12 : 33,78)	48,29 (33,02 : 54,56); $p_1 < 0,05$	16,48 (6,73 : 19,37); $p_1 < 0,005, p_3 < 0,005$	20,89 (11,63 : 39,05); $p_3 < 0,005$
	При инкубации клеток с BCG	156,85 (66,58 : 202,24); $p_2 < 0,05, p_2 < 0,001$	63,93 (54,06 : 78,42); $p_1 < 0,005, p_2 < 0,05$	33,77 (22,24 : 92,03); $p_1 < 0,001, p_2 < 0,005, p_3 < 0,05$	26,64 (10,81 : 42,58); $p_1 < 0,001, p_3 < 0,05, p_4 < 0,05$
TGF- β	Спонтанная (базальная)	934,25 (746,62 : 1 487,26)	907,08 (516,64 : 1 250,17)	1459,94 (750,02 : 2466,27); $p_1 < 0,05, p_3 < 0,05$	1 360,71 (1 097,73 : 2 000,68); $p_1 < 0,05, p_3 < 0,05$
	При инкубации клеток с BCG	997,26 (500,08 : 1 412,62)	833,66 (207,43 : 960,06)	735,09 (623,71 : 807,05); $p_1 < 0,05, p_2 < 0,05$	1 345,47 (721,82 : 1 696,08); $p_3 < 0,05, p_4 < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у здоровых доноров; p_2 – достоверность различий показателей по сравнению с базальным уровнем секреции цитокина; p_3 – достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у больных инфильтративным ТЛ; p_4 – достоверность различий показателей по сравнению с их значениями у больных диссеминированным ТЛ.

с фиброзно-кавернозным ТЛ сохранялся без видимых изменений.

После инкубации клеток с BCG у здоровых доноров наблюдался 6-кратный прирост уровня секреции IL-10, тогда как у пациентов с ТЛ эффект стимуляции не был столь значительным. Кроме того, у больных инфильтративным ТЛ уровень секреции IL-4 при культивировании мононуклеарных лейкоцитов с BCG, напротив, оказался ниже показателя его базальной продукции в 2,4 раза (табл. 2). Со стороны образования TGF- β *in vitro* различия между группами исследования были иными. Отмечалось существенное увеличение уровня спонтанной продукции TGF- β у пациентов с диссеминированным и фиброзно-кавернозным ТЛ. При этом у здоровых доноров и больных инфильтративным и фиброзно-кавернозным ТЛ вакцина BCG не оказывала стимулирующего эффекта в отношении секреции TGF- β , а у больных диссеминированным ТЛ – угнетала ее (табл. 2).

В иммунопатогенезе ТЛ защитную роль играют Th1-лимфоциты, секретирующие IFN- γ , TNF- α и IL-2, тогда как секреция IL-4, IL-10 и TGF- β Th2-лимфоцитами и (избыточная) Treg-клетками, напротив, способствует развитию и хроническому течению заболевания. Согласно Th1/Th2-парадигме, невозможность элиминации *Mycobacterium tuberculosis* из организма может быть связана с неадекватным уровнем реагирования клеточного звена иммунитета, т. е. преимущественной реализацией иммунного ответа по гуморальному типу [9].

Включение в исследование туберкулиноотрицательных пациентов было обусловлено тем, что при туберкулиновой анергии механизм неэффективного иммунного ответа состоит, по-видимому, в нарушении баланса продукции как Th1-, так и Th2-зависимых иммунорегуляторных цитокинов. Следует отметить, что отрицательная реакция Манту у пациентов с ТЛ является прогностически неблагоприятным признаком и способствует развитию бактериемии, диссеминации инфекции, что приводит к формиро-

ванию более тяжелых клинических форм заболевания, как правило, протекающих на фоне выраженного вторичного иммунодефицита и устойчивых к действию противотуберкулезных препаратов [5, 10, 11].

Обнаруженное нами увеличение базальной и BCG-индуцированной продукции IFN- γ у туберкулиноотрицательных пациентов с инфильтративной, диссеминированной и фиброзно-кавернозной формами ТЛ является универсальной защитной реакцией иммунной системы против *Mycobacterium tuberculosis* и может указывать на интерферогенную активность возбудителя [12, 13]. В виду того, что уровень IFN- γ в плазме крови у больных туберкулезом в активную фазу заболевания значительно увеличивается, большинство авторов склонно считать это показателем активности специфического воспаления [8, 14–16]. IFN- γ секретируют Th1- и CD8⁺-Т-лимфоциты, а также $\gamma\delta$ -Т-клетки, NK- и NKT-лимфоциты [2]. Роль цитокина в антимикобактериальном иммунитете обуславливается его активирующим влиянием на фагоцитарную активность макрофагов и цитотоксичность самих CD8⁺-лимфоцитов и NK-клеток [17]. Он играет ведущую роль в формировании гранулемы в ткани легкого посредством индукции экспрессии адгезивных молекул и хемокинов, необходимых для рекрутирования моноцитов / макрофагов в очаг воспаления [12].

Зарегистрированное у туберкулиноотрицательных пациентов с инфильтративной и диссеминированной формами заболевания повышение базальной продукции IL-2 относительно соответствующих показателей у здоровых лиц также является признаком опосредованной инфектогеном активации иммунной системы. Снижение уровня секреции IL-2 у больных фиброзно-кавернозным ТЛ и отсутствие увеличения продукции данного цитокина в ответ на действие BCG характеризует гипоэргию Th1-зависимого ответа, возможно, вследствие функционального истощения клеток или иммуносупрессорного

влияния цитокинов, обладающих противовоспалительной активностью.

Многочисленными экспериментальными исследованиями показано, что недостаточная продукция IL-2 ведет к неспособности организма ограничивать рост и размножение внутриклеточных микобактерий, в связи с этим заболевание протекает тяжело, нередко с осложнениями, и имеет неблагоприятный исход. В то же время повышенный уровень спонтанной и индуцированной продукции IFN- γ и IL-2 предопределяет благоприятный исход туберкулезного процесса [7].

Известно, что высокий уровень образования TGF- β в организме имеет принципиальное значение для перехода острой воспалительной реакции в хроническую форму. По-видимому, этим объясняется высокий уровень образования цитокина *in vitro* в группе больных фиброзно-кавернозным ТЛ. Гиперпродукция TGF- β устанавливалась также при диссеминированной форме заболевания, однако при действии BCG уровень секреции фактора снижался, что является показателем истощения функционального резерва TGF- β -продуцирующих клеток (макрофаги, Treg, γ d-T-лимфоциты). В целом полученные результаты могут свидетельствовать о том, что TGF- β является ключевым цитокином в формировании и реализации механизмов иммуносупрессии у туберкулиноотрицательных пациентов с фиброзно-кавернозным ТЛ, хотя при отрицательной реакции Манту нельзя также исключить заболевание туберкулезом на фоне исходной супрессии иммунного ответа.

Что касается диссеминированной формы ТЛ, то супрессия Th1-зависимого иммунного ответа у данной группы больных (по результатам оценки BCG-индуцированной секреции IL-2), как показывают результаты исследования, может быть обусловлена гиперсекрецией не только TGF- β , но и IL-4. Из данных литературы следует, что диссеминация *Mycobacterium tuberculosis* в ткани легких сопровождается IL-4-опосредованным запуском каскада иммунологических реакций гуморального типа и увеличением антителопродукции, что приводит к неконтролируемому течению иммунопатологического процесса, утяжеляет клиническое течение заболевания и способствует деструктивным изменениям и некрозу легких [2].

Вместе с этим, у больных инфильтративным ТЛ выраженное угнетение BCG-индуцированной секреции IL-2 *in vitro* сочеталось с гипосекрецией IL-4 в условиях высокой базальной продукции IL-10, уровень образования которого при действии на клетки BCG еще более увеличивался. Показано, что IL-10 является универсальной иммунорегуляторной биомолекулой и в зависимости от клеточного окружения может выполнять функцию как супрессора, так и активатора иммунных реакций. Однако большинство исследователей склонно расценивать гиперпродукцию IL-10 как фактор неблагоприятного прогноза инфекционного процесса, учитывая его способность подавлять секреторную активность

Th1-лимфоцитов, продукцию провоспалительных цитокинов и реактивных интермедиатов кислорода и азота моноцитами и макрофагами, дифференцировку моноцитов в тканевые макрофаги и дендритные клетки и антиген-представляющую функцию последних [2, 8].

Таким образом, становится очевидным, что причиной формирования вторичной иммунологической недостаточности при ТЛ может быть индуцированная возбудителем поляризация иммунного ответа в направлении Th2. Вирулентные штаммы *Mycobacterium tuberculosis* способны прямо или опосредованно, через стимуляцию продукции иммуносупрессорных цитокинов, подавлять функции Th1-лимфоцитов и антиген-презентирующих клеток, усугубляя иммунную недостаточность и детерминируя неблагоприятный прогрессирующий характер течения ТЛ [11, 18]. При этом нельзя четко разграничить значение биологических свойств *Mycobacterium tuberculosis* и иммунной системы макроорганизма в формировании иммунного ответа. Исход туберкулезной инфекции, с одной стороны, определяется вирулентными свойствами возбудителя, с другой — адекватным (в т. ч. генетически детерминированным) противоинфекционным ответом со стороны иммунной системы. Ключевым моментом, определяющим исход данной патологии, является баланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками [1].

Заключение

1. У туберкулиноотрицательных пациентов с инфильтративной и диссеминированной формами заболевания отмечается повышение продукции ведущих провоспалительных цитокинов — IL-2 (базальной) и IFN- γ (базальной и BCG-индуцированной) — относительно соответствующих показателей у здоровых индивидов. У больных фиброзно-кавернозным ТЛ уровень секреции IL-2, напротив, ниже, чем у здоровых лиц, что свидетельствует об угнетении Th1-ответа.
2. Базальная гиперсекреция IL-4 (при диссеминированном ТЛ), IL-10 (при инфильтративном ТЛ) и TGF- β (при фиброзно-кавернозном и диссеминированном ТЛ) характеризуют активацию гуморального иммунного ответа, что может быть причиной деструктивных изменений в легких и тяжелого течения инфекционного процесса, а при фиброзно-кавернозном туберкулезе — иметь принципиальное значение для перехода острой воспалительной реакции в хроническую.
3. В основе туберкулиновой анергии при ТЛ лежит дисбаланс секреции как Th1-зависимых, так и Th2-зависимых цитокинов. Она сопряжена с низкой реактивностью Th1-лимфоцитов (снижением резерва секреции IL-2) в условиях реализации иммуносупрессорного эффекта гиперсекреции IL-10 (в сочетании с гипопродукцией IL-4) при инфильтративной и IL-4, TGF- β (в сочетании с гипопродукцией IL-10) при диссеминированных

формах заболевания. У больных фиброзно-кавернозным ТЛ отрицательная проба Манту связана с гипоэргией Th1-лимфоцитов, которая опосредована TGF- β .

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и образованию в рамках ФЦП "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013" и одобрена этическим комитетом ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию".

Литература

1. Еремеев В.В., Майоров К.Б. Взаимодействие макрофаг-микобактерия в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию. Пробл. туб. 2002; 3: 54–57.
2. Чепель Э., Хейни М., Мисбах С., Сновден Н. Основы клинической иммунологии: Пер. с англ. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
3. Maher D., Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. Clin. Chest Med. 2005; 26: 167–169.
4. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелас А.К. Иммунопатология туберкулеза легких. Томск: Изд-во Томск. ун-та; 2007.
5. Ерохин В.В., Земскова З.С. Современные представления о туберкулезном воспалении. Пробл. туб. 2003; 3: 11–21.
6. Рыдловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм TNF- α и патология. Цитокины и воспаление 2005; 4 (3): 4–9.
7. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Продукция ИФН- γ мононуклеарными клетками крови больных при разных типах течения туберкулезного процесса. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2004; 10: 19–21.
8. Шкарин А.В., Белоусов С.С., Аникина О.А. Уровень цитокинов в плазме крови у больных активным инфильтративным туберкулезом легких. Пробл. туб. 2008; 8: 34–38.
9. Co D.O., Hogan L.H., Kim S.I., Sandor M. Mycobacterial granulomas: keys to a long-lasting host-pathogen relationship. Clin. Immunol. 2004; 113 (2): 130–136.
10. Онищенко Г.Г. Эпидемическая ситуация в Российской Федерации и меры по ее стабилизации. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2003; 11: 4–9.
11. Pedroza-Gonzalez A., Garcia-Romo G.S., Aguilar-Leon D. et al. In situ analysis of lung antigen-presenting cells during murine pulmonary infection with virulent Mycobacterium tuberculosis. Int. J. Exp. Pathol. 2004; 85 (3): 135–145.
12. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Интерферон- γ и IgG-антитела к Mycobacterium tuberculosis в сыворотке крови больных активным туберкулезом легких. Пробл. туб. 2004; 11: 43–45.
13. Сахарова И.Я., Ариэль Б.М., Скворцова Л.А. и др. Показатели иммунитета и биологические свойства микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких. Пробл. туб. 2005; 11: 14–18.
14. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Кунавецова Е.А. и др. Цитокиновый профиль при гранулематозных болезнях легких. Пробл. туб. 2006; 6: 10–13.
15. Pereira C.B., Palaci M., Leite O.H. et al. Interferon- γ -Receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guerin infection. Microb. Infect. 2004; 6: 25–33.
16. Taramelli D., Malabarba M.G., Sala G. et al. Production of cytokines by alveolar and peritoneal macrophages stimulated by Aspergillus fumigatus conidia or hyphae. J. Med. Vet. Mycol. 1996; 34 (1): 49–56.
17. Новицкий В.В., Сеницина В.А., Воронкова О.В. и др. Цитокинпродуцирующая активность мононуклеарных лейкоцитов периферической крови у больных туберкулезом легких до лечения и на фоне химиотерапии. Пробл. туб. 2005; 6: 39–42.
18. Quesniaux V., Fremont C., Jacobs M. et al. Toll-like receptor pathways in the immune responses to mycobacteria. Microb. Infect. 2004; 6 (10): 946–959.

Информация об авторах

Чурина Елена Георгиевна – к. м. н., докторант кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ, тел.: (3822) 526325; 913-806-07-00; факс: (3822) 51-29-90; e-mail: lena1236@yandex.ru
Уразова Ольга Ивановна – д. м. н., проф. кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ; тел.: (3822) 52-63-25, факс: (3822) 51-29-90
Новицкий Вячеслав Викторович – акад. РАМН, д. м. н., проф., зав. кафедрой патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ; тел.: (3822) 52-63-25, факс: (3822) 51-29-90
Колосова Анна Евгеньевна – аспирант кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ; тел.: (3822) 52-63-25, факс: (3822) 51-29-90
Воронкова Ольга Владимировна – д. м. н., проф. кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ; тел.: (3822) 52-63-25, факс: (3822) 51-29-90
Наследникова Ирина Олеговна – д. м. н., проф. кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ; тел.: (3822) 52-63-25, факс: (3822) 51-29-90
Никулина Евгения Леонидовна – аспирант кафедры патофизиологии ГОУ ВПО СибГМУ; тел.: (3822) 52-63-25, факс: (3822) 51-29-90

Поступила 24.05.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-002.5-092:612.017.01

Д.Т.Леви¹, А.С.Позднякова², И.В.Бабченко³

Диаскинтест® в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулезной инфекции

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

2 – ФГБУ "Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов" Минздравсоцразвития России: 119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, 41;

3 – ГУ "РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии": 220035, Республика Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 157

D.T.Levi, A.S.Pozdnyakova, I.V.Babchenok

Use of Diaskintest® for diagnosis and differentiation of TB infection

Summary

Experience of application of Diaskintest® has been presented in this article. Diaskintest is a new medical tool for diagnosis and differentiation of TB infection. Sensitivity and specificity of Diaskintest were studied in an experimental research and a clinical trial. A comparative analysis of responses to the Diaskintest vs tuberculin in 70 children and adolescents both TB patients and healthy persons vaccinated with BCG was done.

Key words: Diaskintest, tuberculin, sensitivity, specificity, children, adolescents, TB patients.

Резюме

Представлены результаты оценки эффективности использования нового диагностического препарата Диаскинтест® для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулезной инфекции. Проведено экспериментальное и клиническое исследование по изучению чувствительности и специфичности препарата, а также сравнительный анализ ответа на туберкулин и Диаскинтест у 70 детей и подростков: тубинфицированных, больных туберкулезом и здоровых, вакцинированных БЦЖ.

Ключевые слова: Диаскинтест®, туберкулиновая чувствительность, дети, подростки, больные туберкулезом.

Период эпидемического неблагополучия по туберкулезу всегда характеризуется ухудшением структуры клинических форм туберкулеза. На современном этапе у детей это проявляется ростом внелегочных форм туберкулеза с преобладанием менингита, поражения костно-суставной системы и периферических лимфатических узлов [1–3]. Многие авторы отмечают также и рост БЦЖ-осложнений с более частыми проявлениями их в виде БЦЖ-оститов и БЦЖ-лимфаденитов [4–6]. Туберкулезное поражение и БЦЖ-осложнения с данной локализацией требуют своевременной диагностики для определения правильной тактики лечения. Однако своевременная дифференциальная диагностика затруднительна, что связано не только со схожестью клинико-морфологических признаков туберкулеза и БЦЖ-осложнений, но и со сложностью интерпретации результата туберкулиновой пробы Манту, которая на протяжении долгого времени является единственным методом ранней диагностики туберкулезной инфекции. Сенсибилизация организма вакцинированного ребенка антигенами БЦЖ или патогенных штаммов микобактерий туберкулеза проявляется в обоих случаях как положительный ответ на пробу. По этой же причине затруднительно и раннее выявление туберкулеза на этапе первичного инфицирования по результату туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ очищенного туберкулина ППД-Л [2, 4, 6, 7].

Одним из направлений оптимизации ранней диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза является использование специфичных для *Mycobacterium tuberculosis* антигенов. Сравнительный анализ и расшифровка геномов разных видов микобактерий позволили исследователям выделить у *M. tuberculosis* область RD1, которая отсутствует у штамма БЦЖ. В этой области *M. tuberculosis* кодируется синтез 2 секреторных белков ESAT-6 (*early secreted antigenic target*) и CFP-10 (*culture filtrate protein*). В лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М.Сеченова совместно с ЗАО "Мастерклон" был разработан на основании этих пептидов новый генно-инженерный комплексный реагент ESAT-6/CFP-10, который выявляет гиперчувствительность замедленного типа при инфицировании организма патогенным штаммом комплекса *M. tuberculosis* и не вызывает реакции у вакцинированных БЦЖ. На основании этих исследований фармацевтической фирмой "Лекко" был освоен выпуск препарата Диаскинтест® (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении).

Материалы и методы

На базе Государственного института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А.Тарасевича проводилось экспериментальное

изучение чувствительности и специфичности Диаскинтеста. Животные (морские свинки альбиносы массой 350 ± 50 г) содержались в одинаковых условиях окружающей среды и на постоянном пищевом рационе. Их сенсибилизацию проводили путем заражения 19-дневной культурой вирулентного штамма *M. tuberculosis* H37Rv подкожно в область внутренней поверхности бедра (по 0,1 мг микобактерий в 0,2 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия на 1 животное), этой же культурой, убитой нагреванием (по 0,5 мг в 0,2 мл неполного адьюванта Фрейнда на 1 животное внутрикожно в 2 места), или вакцинацией БЦЖ (по 0,5 мг в 0,4 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия на 1 животное внутрикожно в 4 места).

Свинок использовали для постановки проб в период 30–40 сут. после сенсибилизации. За 24 ч до постановки туберкулиновых проб шерсть на спине или боках морских свинок удаляли сплошной полосой шириной 3–4 см. Препараты – туберкулин и Диаскинтест – вводили внутрикожно в объеме 0,1 мл, кодируя шприц с препаратом и место укола на животном. Реакцию учитывали через 24 ч, после чего расшифровывали кодирование эксперимента.

Клиническое исследование по изучению чувствительности и специфичности препарата проводилось на базе детско-подросткового отделения НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ Республики Беларусь и Минского областного противотуберкулезного диспансера. Были обследованы 70 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет, которые были разделены на 4 группы: 1-я группа – 35 больных туберкулезом детей и подростков; 2-я группа – 21 инфицированный микобактериями туберкулеза ребенок или подросток, находящиеся в контакте с больным туберкулезом; 3-я группа – 6 детей с предполагаемым диагнозом БЦЖ-осложнения; 4-я группа – 9 детей раннего возраста с предварительным диагнозом первичное инфицирование микобактериями туберкулеза (выраж туберкулиновой реакции).

Каждому пациенту с уже известным результатом пробы Манту в поверхностный слой кожи внутренней поверхности левого предплечья вводили по 0,1 мл раствора Диаскинтест в стандартном разведении, содержащего 0,2 мкг в 1 дозе. Результат учитывали через 72 ч согласно прилагаемой к препарату инструкции. Чувствительность и специфичность нового диагностического препарата определяли при сравнительной оценке результатов постановки Диаскинтеста и пробы Манту с 2 ТЕ туберкулина в различных группах пациентов.

Результаты и обсуждение

По результатам экспериментальных исследований было установлено, что препарат безвреден, не токсичен, не обладает сенсибилизирующими свойствами. Исследование чувствительности Диаскинтеста проводили на животных, зараженных вирулентным штаммом микобактерий туберкулеза, которым вводили эквивалентные дозы туберкулина и Диаскинтеста (табл. 1). Реакция на туберкулин появлялась

в более ранние сроки после заражения, что вполне объяснимо тем фактом, что туберкулин содержит практически весь спектр антигенов микобактерий туберкулеза, а Диаскинтест только 2 антигена. Через 4 нед. после заражения ответная реакция стала равнозначной, зависимость доза–эффект также была практически одинаковой для обоих препаратов. Использование низких доз показало, что реакция зараженных животных на 0,2 мкг Диаскинтеста равна по размерам реакции на 2 ТЕ туберкулина, что позволяет сделать вывод о высокой чувствительности обоих коммерческих препаратов.

Изучение специфичности Диаскинтеста проводили на БЦЖ-вакцинированных морских свинках с использованием высоких (20 мкг) и низких (0,2 мкг) доз Диаскинтеста и 2 ТЕ туберкулина. Все 6 животных реагировали на туберкулин положительно и не давали реакции ни на низкую, ни на высокую дозы Диаскинтеста. Полученные результаты позволяют сделать заключение о высокой специфичности этого препарата. Интересно отметить, что морские свинки, сенсибилизированные убитой нагреванием культурой *M. tuberculosis* H37Rv, отвечали на введение 2 ТЕ туберкулина реакцией, соответствующей по размеру (8–12 мм) реакции на эту дозу у животных, зараженных живыми клетками этого штамма. Реакция на эквивалентную дозу Диаскинтеста была отрицательной, а на очень высокую (20 мкг) – сомнительной или слабоположительной.

Клиническое исследование по изучению чувствительности препарата проводилось с участием 35 пациентов. В структуре клинических форм туберкулеза преобладал инфильтративный туберкулез – у 20 человек (57,1 %), было зарегистрировано по 3 случая очагового туберкулеза (8,4 %), первичного туберкулезного комплекса (8,4 %) и туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (8,4 %), по 2 случая диссеминированного туберкулеза (5,7 %), туберкулеза почек (5,7 %) и туберкулезного плеврита (5,7 %). Все больные туберкулезом дети и подростки находились на стационарном лечении, однако имели различный период развития туберкулезного процесса, т. е. находились в различных фазах основного курса противотуберкулезного лечения (интенсивная фаза, фаза продолжения и фаза окончания основного курса лечения – клиническое излечение туберкулеза). Начальный этап – интенсивную фазу противотуберкулезного лечения – проходили 23 пациента, 3 из них с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Анализ

Таблица 1
Ответная реакция вакцинированных, зараженных и сенсибилизированных животных на Диаскинтест и туберкулин ППД-Л

Группы животных	Реакция на туберкулин ППД-Л	Реакция на Диаскинтест
БЦЖ-вакцинированные	положительная	отрицательная
Зараженные <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	положительная	отрицательная
Сенсибилизированные убитой культурой <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	положительная	отрицательная

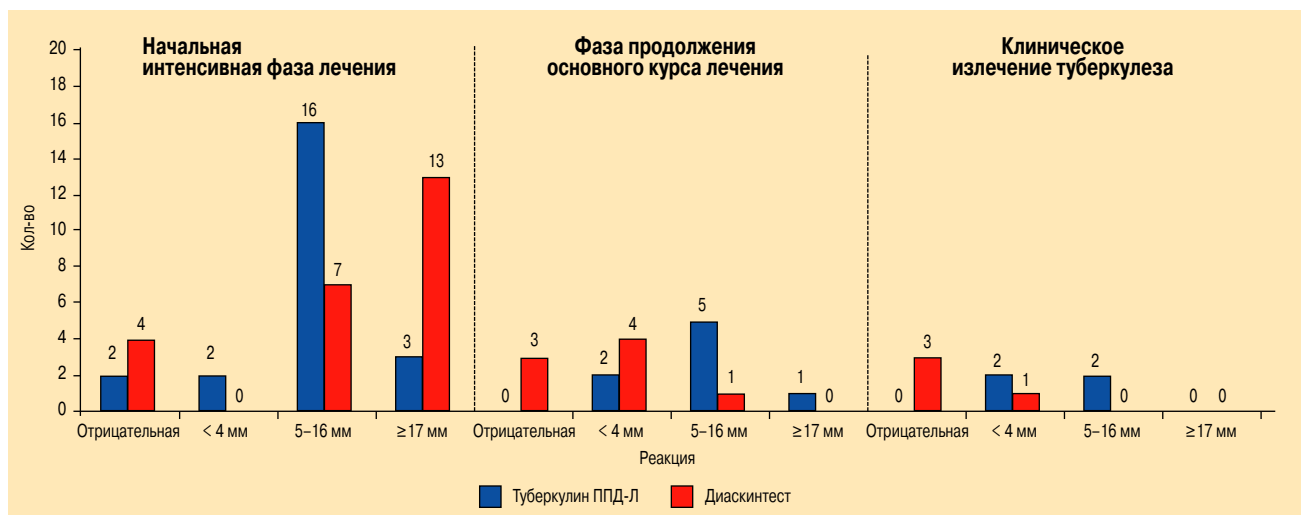


Рисунок. Результаты постановки Диаскинтеста и пробы Манту у больных, находившихся в различных фазах основного курса лечения

ответной реакции показал, что у данной категории больных преобладает гиперергическая реакция на Диаскинтест (> 17 мм) — у 13 пациентов (56,5 %), в то время как на туберкулин — только у 3 (13,0 %) (рисунок). При ответе на туберкулин преобладала реакция размером от 5 до 16 мм — у 16 больных (69,5 %). Реакция такого размера на Диаскинтест отмечена только у 7 пациентов (30,4 %). Больных с сомнительным ответом на Диаскинтест на начальном этапе лечения зарегистрировано не было, на туберкулин сомнительной реакцией в виде гиперемии ответили 2 (8,6 %). Отрицательный ответ на Диаскинтест имели 4 пациента, находившиеся в начальной фазе интенсивной терапии, 3 из них — с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Один больной с диагнозом очаговый туберкулез, получавший в течение месяца интенсивную противотуберкулезную терапию, на Диаскинтест реагировал отрицательно. Это побудило нас к проведению контрольного рентгенологического обследования больного, которое засвидетельствовало полное рассасывание воспалительных изменений в легких, что позволило снять диагноз туберкулез. Диагностика очагового туберку-

леза, который относится к малой форме туберкулеза из-за зачастую слабо выраженных клинко-морфологических проявлений специфического поражения, всегда вызывает у фтизиатров определенное затруднение. Отсутствие явных, характерных для туберкулеза клинко-рентгенологических данных, часто требует проведения противотуберкулезной тест-терапии, что создает дополнительную медикаментозную нагрузку на растущий организм ребенка. В описываемом случае применение Диаскинтеста помогло избежать такого негативного влияния и поставить правильный диагноз — пневмония.

В группе детей, которые находились в фазе продолжения основного курса лечения по поводу активного туберкулеза (8 пациентов) или имели клинически излеченный туберкулезный процесс (4 человека), преобладали отрицательный ответ на Диаскинтест или сомнительная реакция (гиперемия) — у 6 (50,0 %) и 5 (41,7 %) пациентов соответственно. Это указывало на угасание или отсутствие активности туберкулезного процесса. Следует отметить, что пациенты с клинически излеченным туберкулезом, также как и больные на этапе окончания основного курса

Таблица 2
Результативность внутрикожных проб с Диаскинтестом и с туберкулином ППД-Л

Категория	Препарат	Внутрикожная реакция					
		Гиперергическая (≥ 17 мм)	Положительная (15–16 мм)	Положительная (10–14 мм)	Положительная (5–9 мм)	Сомнительная (2–4 мм)	Отрицательная
Больные туберкулезом (n = 35)	Диаскинтест	12 (34,3 ± 8,0)	5 (14,3 ± 5,9)	3 (8,6 ± 4,7)	2 (5,7 ± 3,9)	7 (20,0 ± 6,7)	6 (17,1 ± 6,3)
	туберкулин	2 (5,7 ± 3,9)	5 (14,3 ± 5,9)	16 (45,7 ± 8,4)	5 (14,3 ± 5,9)	5 (14,3 ± 5,9)	2 (5,7 ± 3,9)
p		< 0,01		< 0,001			
Тубинфицированные (n = 17) (n = 21)	Диаскинтест	1 (5,9 ± 5,8)	0	3 (17,6 ± 9,5)	2 (11,8 ± 8,0)	7 (41,2 ± 12,3)	4 (23,5 ± 10,6)
	туберкулин	1 (5,9 ± 5,8)	2 (11,8 ± 8,0)	7 (41,2 ± 12,3)	6 (35,3 ± 11,0)	3 (17,6 ± 9,5)	0
p		< 0,05					
Дети с БЦЖ-осложнениями (n = 6)	Диаскинтест	0	0	0	0	2 (33,3 ± 21,0)	4 (66,7 ± 21,0)
	туберкулин	1 (16,7 ± 16,6)	1 (16,7 ± 16,6)	3 (50,0 ± 22,3)	1 (16,7 ± 16,6)	0	0
p		< 0,05		< 0,01			
Дети с неустановленным характером туберкулиновой аллергии (n = 11)	Диаскинтест	0	0	4 (36,4 ± 15,2)	0	2 (18,2 ± 12,2)	5 (45,5 ± 15,7)
	туберкулин	3 (27,3 ± 14,0)	5 (45,5 ± 15,7)	1 (9,1 ± 9,0)	2 (18,2 ± 12,2)	0	0
p		< 0,01		< 0,01			

лечения, реагировали на Диаскинтест отрицательной или сомнительной реакцией, что достоверно отличается от результатов пробы Манту (табл. 2). На туберкулин у 7 (58,3 %) из 12 пациентов этой группы зарегистрирована нормергическая реакция, отрицательной реакции не отмечалось.

Все тубинфицированные дети из контакта с больным туберкулезом также имели ответ на Диаскинтест, однако он проявлялся у большей части детей (54,0 %) сомнительной реакцией (< 5 мм) (табл. 2). Гиперергическая реакция (20 мм) была зарегистрирована только у 1 ребенка 10 лет из туберкулезного очага смерти (мать ребенка 3 мес. назад умерла от туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью) и совпадала с гиперергическим ответом на туберкулин. Такой ответ на оба препарата определил необходимость проведения дополнительного обследования ребенка и комплексной химиопрофилактики с использованием 2 противотуберкулезных препаратов в сочетании с иммуномодулятором.

В группе тубинфицированных детей нормергический ответ на Диаскинтест имели 5 человек (23,8 %), в то время как на туберкулин такая реакция отмечалась в 3 раза чаще — у 15 (71,4 %). Выраженную нормергическую реакцию (14–16 мм) на туберкулин имели 9 детей с диагнозом инфицирование микобактериями туберкулеза, что определяло необходимость проведения им повторного курса химиопрофилактики. На Диаскинтест такая реакция была только у 3 детей. Применение Диаскинтеста позволило сократить число пациентов, нуждающихся в повторном курсе превентивной терапии, до 3 человек. Отрицательно реагирующих на туберкулин среди тубинфицированных детей не было, однако на Диаскинтест не отвечали 4 ребенка (23,5 %), что позволило избежать проведения им химиопрофилактики. Учитывая существенную разницу в реакции на Диаскинтест у тубинфицированных и больных туберкулезом детей и подростков, данный тест может быть использован при обследовании на туберкулез детей из групп риска (контактных с больными туберкулезом и тубинфицированными лицами), а также для отбора детей и подростков для проведения химиопрофилактики и, особенно, для повторного ее курса в условиях контакта с больными туберкулезом.

Обследование лиц с осложнениями на БЦЖ-вакцинацию выявило у 2 из 6 обследованных детей положительную реакцию на Диаскинтест. Это были дети в возрасте 3 и 4 лет, прооперированные по поводу левостороннего подмышечного лимфаденита. Лимфаденит был выявлен у них при обследовании по поводу выраженной туберкулиновой реакции, который проявлялся гиперергической реакцией на туберкулин, что предполагало возможность развития у них периферического туберкулезного лимфаденита на фоне тубинфицирования. У 4 детей в возрасте до 2 лет реакция на Диаскинтест была отрицательной, что указывало на поствакцинальную чувствительность к туберкулину с развитием осложнений на прививку БЦЖ в виде регионарного левостороннего подмышечного лимфаденита.

У 11 детей раннего возраста (группа дифференциальной диагностики) решался вопрос о первичном инфицировании микобактериями туберкулеза и необходимости назначения химиопрофилактики, причем 3 из них — с использованием 2 противотуберкулезных препаратов в связи с гиперергической реакцией на туберкулин.

При постановке Диаскинтеста отрицательная реакция была засвидетельствована у 5 из 11 детей (45,5 %), что позволило не назначать им химиопрофилактику. В анамнезе 3 детей была отмечена пищевая и медикаментозная аллергия. У 2 из них получена положительная реакция на Диаскинтест, что свидетельствовало об инфицировании микобактериями туберкулеза. У годовалого ребенка с аллергическим фоном в анамнезе и с гиперергической реакцией на туберкулин реакция на Диаскинтест была отрицательной. Это обстоятельство, по-видимому, указывает на поствакцинальный характер гиперчувствительности замедленного типа к туберкулину и отсутствие инфицирования микобактериями туберкулеза.

Заключение

1. Полученные данные свидетельствуют о высокой степени чувствительности препарата Диаскинтест® (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении): все зараженные вирулентным штаммом микобактерий животные в эксперименте и все больные туберкулезом при клиническом исследовании реагировали на Диаскинтест положительно.
2. У больных туберкулезом детей с активными проявлениями заболевания (начальная интенсивная фаза лечения) отмечалась выраженная (15–24 мм) реакция на Диаскинтест, в 40 % случаев она была гиперергической (папула — 17–24 мм).
3. Больные туберкулезом с длительным (4–6 мес.) противотуберкулезным лечением и клинически излеченным туберкулезом реагировали на Диаскинтест сомнительной (гиперемия или папула 3–5 мм) или отрицательной реакцией.
4. Иммунокомпрометированные больные с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом при постановке Диаскинтеста дают отрицательный результат.
5. Реакция на Диаскинтест у тубинфицированных детей менее выражена, чем у больных туберкулезом.
6. Дети, вакцинированные БЦЖ и неинфицированные микобактериями туберкулеза, а также дети с осложнениями на прививку БЦЖ на Диаскинтест не реагируют.

Таким образом, новый диагностический препарат Диаскинтест является высоко информативным и может быть использован для ранней диагностики туберкулеза и определения его активности, а также для дифференцирования поствакцинальной и инфекционной гиперчувствительности замедленного типа, дифференциальной диагностики туберкулеза и осложнений на прививку БЦЖ.

Литература

1. Аксенова В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей, как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России. Пробл. туберкулеза 2002; 1: 6–9.
2. Васильева Е.Б., Мосина А.В. Клиническая и эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей раннего возраста. Пробл. туб. и бол. легких 2008; 11: 24–28.
3. Мушкин А.Ю. Костно-суставной туберкулез: современная ситуация и прогноз. Пробл. туб. и бол. легких 2007; 1: 13–16.
4. Аксенова В.А., Мушкин А.Ю., Коваленко К.Н. и др. БЦЖ-оститы у детей: эпидемиологические показатели некоторых регионов Российской Федерации. Пробл. туб. и бол. легких 2007; 1: 9–12.
5. Васильев А.В. Детский туберкулез – отражение проблем современности. Пробл. туб. 1995; 5: 3–5.
6. Позднякова А.С., Гуревич Г.Л., Скрыгина Е.М., Гуз Р.А. Туберкулез у детей раннего возраста. В кн.: VIII Съезд педиатров РБ: Сборник науч. трудов. Минск; 2006.
7. Король О.И., Лозовский М.Э. (ред.). Туберкулез у детей и подростков: Руководство. СПб.: Питер; 2005.

Информация об авторах

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

Позднякова Анастасия Семеновна – к. м. н., доцент кафедры фтизиопульмонологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, глав. внештатный фтизиопедиатр Министерства здравоохранения Республики Беларусь; тел. (375-17) 265-20-91, факс (375-17) 231-20-45; e-mail: info@belmapo.by

Бабченко Ирина Васильевна – врач детского отделения РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии; тел.: (375-17) 289-89-54, факс: (375-17) 289-89-50; e-mail: niipulm@users.med.by

Поступила 09.09.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.24-002.5-078

Влияние тиотропия бромида на морфофункциональные свойства нейтрофилов и макрофагов бронхиального дерева при хронической обструктивной болезни легких стабильного течения

1 – ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Росздрава", кафедра госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины: 634050, Томск, Московский тр., 2;

2 – ФГОУ ВПО "Военно-медицинский институт МО РФ", цитологическая лаборатория: 634041, Томск, пр. Кирова, 49

S.V.Fedosenko, G.E.Chernogoryuk, E.P.Roslyakova

Influence of tiotropium bromide on morphofunctional properties of neutrophils and macrophages in the airways of patients with stable chronic obstructive lung disease

Summary

The aim of this study was to investigate the influence of tiotropium bromide on morphofunctional parameters of neutrophils and macrophages in the airways of patients with stable COPD. This stratified prospective open comparative controlled study involved 21 patients with GOLD stage II COPD (the group 1) and 30 patients with stage III–IV COPD (the group 2) who had not received any maintenance therapy before the study and 27 patients with stage III–IV COPD treated with a fixed combination fluticasone propionate / salmeterol (the group 3). All the patients were given tiotropium bromide for 3 months. Neutrophil and macrophage number in the induced sputum, cell size, areas of cytoplasm and the nucleus, concentration of myeloperoxidase and cationic protein in the neutrophil cytoplasm were measured before and after the treatment course.

Results. After 3 months of the therapy, neutrophils and macrophages in the induced sputum of all the patients were characterized by larger size, increased cytoplasm area, decreased ratio of nucleus and cytoplasm, accumulation of myeloperoxidase and cationic protein in the cytoplasm of neutrophils. In conclusion, 3-month course of tiotropium could improve qualitative parameters of the key effector cells. These changes were observed in all groups of patients irrespective of previous treatment of COPD.

Key words: chronic obstructive lung disease, neutrophils, macrophages, myeloperoxidase, cationic protein.

Резюме

Целью стратифицированного открытого контролируемого проспективного сравнительного исследования было определение влияния тиотропия бромида на морфофункциональные свойства нейтрофилов и макрофагов бронхиального региона при хронической обструктивной болезни легких. Были обследованы 21 пациент с ХОБЛ II стадии без предшествующей терапии (1-я группа), 30 больных ХОБЛ III–IV стадии без предшествующей терапии (2-я группа) и 27 пациентов с ХОБЛ III–IV стадии, применявшие ранее фиксированную комбинацию флутиказона пропионат / салметерол (3-я группа). Пациентам был назначена 3-месячная терапия тиотропия бромидом. До и после курса лечения в индуцированной мокроте определяли содержание нейтрофилов и макрофагов, размер клеток, площадь цитоплазмы и ядра, содержание миелопероксидазы и катионного протеина в нейтрофилах. Через 3 мес. терапии тиотропия бромидом в индуцированной мокроте всех групп пациентов нейтрофилы и макрофаги характеризовались более крупным размером, отмечалось увеличение площади цитоплазмы в клетках и снижение ядерно-цитоплазматического отношения. Также наблюдалось накопление миелопероксидазы и катионного протеина в цитоплазме нейтрофилов. Применение тиотропия бромида в течение 3 мес. позволило существенно улучшить качественные характеристики ключевых эффекторных клеток. Выявленные изменения наблюдались во всех группах больных независимо от предшествующего режима лечения ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, нейтрофилы, макрофаги, миелопероксидаза, катионный протеин.

Известно, что тиотропия бромид воздействует на основные патофизиологические вентиляционные механизмы: обладает длительным бронхорасширяющим действием, уменьшает гиперинфляцию. Вместе с тем есть все основания полагать, что постоянная терапия больных ХОБЛ тиотропия бромидом сопровождается уменьшением воспаления в бронхах. Механизмы этого эффекта раскрыты не полностью.

В сложной иерархии клеточных отношений при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ключевым элементом является нейтрофил [1]. Зрелый нейтрофил выбрасывается в циркуляцию, где имеет короткий период жизни, на протяжении которого, он либо привлекается в регион воспаления, либо стареет

и устраняется [2]. Известно, что у больных ХОБЛ размер нейтрофилов в индуцированной мокроте меньше, чем у здоровых лиц [3]. Процесс миграции связан с активацией нейтрофилов, проявляющейся мобилизацией азурофильных гранул и их экзоцитозу с выделением энзимного содержимого [4]. Это подтверждается обнаружением в супернатанте мокроты повышенной концентрации миелопероксидазы (МПО) и катионных протеинов [5]. МПО – один из основных биомаркеров, отражающих активность нейтрофильного воспаления [6]. В целом содержание МПО в нейтрофилах индуцированной мокроты у пациентов с ХОБЛ выше, чем у здоровых некурящих добровольцев, что отражает высокий воспалительный потенциал фагоцитарной

системы. Однако по мере прогрессирования болезни активность МПО в них снижается, одновременно с этим наблюдается увеличение внеклеточно расположенного фермента [7]. Обилие опустошенных мелких нейтрофилов, практически не содержащих миелопероксидазы и катионного протеина, — типичная картина в индуцированной мокроте при тяжелом / очень тяжелом течении ХОБЛ. Последующая судьба таких клеток — гибель путем апоптоза или некроза. Апоптозные клетки редко обнаруживаются в здоровых легких человека [8]. Их количество возрастает при хронических воспалительных болезнях легких, в большей степени — по причине уменьшения удаления клеток (эффероцитоза) [9].

При ХОБЛ эффероцитоз подвергшихся апоптозу нейтрофилов является дефектным [10]. В норме для резидентных макрофагов легких с ультраструктурными признаками выраженного фагоцитоза характерны наиболее крупные размеры и низкое ядерно-цитоплазматическое отношение. Однако именно этот пул фагоцитов страдает при ХОБЛ, несмотря на то, что в целом количество макрофагов в индуцированной мокроте и лаважной жидкости у больных увеличивается. Клиническая группа под руководством *M. Frankenger* идентифицировала особую популяцию макрофагов индуцированной мокроты больных ХОБЛ, обладающих меньшими размерами [11]. У здоровых эта популяция "малых макрофагов" составляет только около 7 % от всех макрофагов, в то время как у больных ХОБЛ она может повышаться до 90 % в период острых эпизодов. В ответ на персистентное легочное воспаление на смену зрелым макрофагам приходят рекрутированные из периферической крови моноциты. Но их фагоцитарная активность оказывается значительно более низкой, по сравнению с резидентными макрофагами [11]. Таким образом, процессы апоптоза нейтрофилов и своевременное удаление апоптозных клеток макрофагами определяют сохранность легочной структуры.

Целью исследования было определение влияния тиотропия бромидом на морфофункциональные свойства нейтрофилов и макрофагов бронхиального дерева при ХОБЛ.

Материалы и методы

Исследование проводилось в дизайне стратифицированного открытого контролируемого проспективного сравнительного исследования с курсом терапии тиотропия бромидом длительностью 3 мес. в параллельных группах.

Методом случайной выборки в исследование были включены 78 пациентов обоего пола (15 женщин и 63 мужчины), страдающих стабильной ХОБЛ II–IV стадии. Из них 21 человек с ХОБЛ II стадии, ранее не получавшие поддерживающей терапии (1-я группа), 30 больных ХОБЛ III–IV стадии, также ранее не получавшие поддерживающей терапии (2-я группа), и 27 пациентов с ХОБЛ III–IV стадии, получавшие ранее фиксированную комбинацию флутиказона пропионат / салметерол на протяже-

нии ≥ 6 мес. (3-я группа). Пациентам всех групп назначался 3-месячный курс тиотропия бромидом в стандартной дозе — 18 мкг ингаляционно 1 раз в сутки. Пациентам 3-й группы тиотропия бромид был назначен в дополнение к комбинации флутиказона пропионат / салметерол.

У всех пациентов до и после курса лечения тиотропия бромидом по стандартной методике проводился забор индуцированной мокроты для приготовления мазков. Окраска мазков на МПО осуществлялась бензидином по методу Грэхема–Кнолля. Для определения катионного протеина мазки окрашивались прочным зеленым по модифицированному методу *В.Е. Пигаревского*. Определение содержания цитотрофинов, измерение размеров нейтрофилов и макрофагов, площади цитоплазмы и ядра в них проводилось методом компьютерной цитоморфометрии в программе *Adobe Photoshop*. В рамках цитохимического исследования нейтрофилов индуцированной мокроты содержание миелопероксидазы (МПО) и катионного протеина (КП) определялось дважды: до и после терапии тиотропия бромидом. Содержание МПО и КП в клетке оценивалось по результатам цитохимической реакции исследуемого вещества с реагентами в единицах оптической плотности — большему значению показателя соответствовала меньшая концентрация фермента.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ *Statistica 6.0* (*StatSoft, USA*). Для сравнения групп показателей использовались непараметрические методы. Пороговый уровень статистической значимости принимался при значении критерия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результатом лечения тиотропия бромидом были морфологические изменения нейтрофилов бронхиального дерева. После 3-месячной терапии тиотропия бромидом произошло увеличение средних размеров нейтрофилов индуцированной мокроты у больных ХОБЛ II стадии, ранее не получавших поддерживающей терапии, и в группе больных с III–IV стадией ХОБЛ, которым тиотропия бромид был добавлен к ранее начатому лечению комбинацией флутиказона пропионат / салметерол (табл. 1).

Возрастание средних размеров нейтрофилов произошло вследствие увеличения площади цитоплазмы. Различные условия терапии тиотропия бромидом, такие как степень тяжести болезни, предшествующая терапия флутиказона пропионатом / салметеролом и последующая сочетанная терапия тиотропия бромидом + флутиказона пропионат / салметерол не влияли на направленность изменений морфометрических показателей нейтрофилов — во всех группах в результате лечения тиотропия бромидом произошло увеличение средних размеров цитоплазмы этих клеток и, соответственно, уменьшение ядерно-цитоплазматического соотношения.

После 3-месячного лечения тиотропия бромидом больных ХОБЛ наряду с морфометрическими

Таблица 1
Морфометрические показатели нейтрофилов индуцированной мокроты в стабильный период ХОБЛ до и после терапии тиотропия бромидом в течение 3 мес. (M ± t)

Показатель		1-я группа n = 21	2-я группа n = 28	3-я группа n = 22	p ₁₋₂ , p ₂₋₃
Площадь клетки, мкм ²	до лечения	59,5 ± 3,4*	58,9 ± 3,6	53,1 ± 2,1*	> 0,05
	после	68,2 ± 3,6*	61,6 ± 3,0	64,6 ± 2,4*	> 0,05
Площадь цитоплазмы, мкм ²	до лечения	29,9 ± 2,0**	29,3 ± 1,9*	25,2 ± 1,7**	> 0,05
	после	43,4 ± 2,5**	37,8 ± 2,1*	41,9 ± 2,2**	> 0,05
Площадь ядра, мкм ²	до лечения	29,6 ± 2,1	29,6 ± 2,1	27,9 ± 1,3	> 0,05
	после	24,7 ± 1,9	24,3 ± 1,8	23,1 ± 1,3	> 0,05
Ядерно-цитоплазматический индекс	до лечения	1,1 ± 0,1*	1,1 ± 0,1*	1,2 ± 0,1*	> 0,05
	после	0,6 ± 0,1*	0,7 ± 0,1*	0,6 ± 0,1*	> 0,05

Примечание к табл. 1–3: * – различия морфометрических показателей до и после лечения пациентов тиотропия бромидом статистически значимы; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

изменениями нейтрофилов произошло увеличение содержания миелопероксидазы в цитоплазме этих клеток, о чем свидетельствует снижение показателей оптической плотности цитоплазмы после окрашивания цитохимическими реактивами на МПО. Подобные изменения наблюдались и в отношении катионного протеина – увеличилось внутриклеточное содержание катионных протеинов (табл. 2).

В результате лечения тиотропия бромидом в индуцированной мокроте стал преобладать пул нейтрофилов с высокой внутриклеточной концентрацией МПО и катионных протеинов. В целом можно констатировать тот факт, что после проведенного лечения в бронхолегочном регионе сформировалась среда, свойства которой не инициируют экзоцитоз нейтрофильными лейкоцитами таких цитотоксических субстанций, как миелопероксидаза и катионные протеины.

Ядерно-цитоплазматическое отношение является ключевым фактором, определяющим возможность и активность фагоцитоза бронхолегочными макрофагами. После курса терапии тиотропия бромидом обнаруживалось увеличение размера макрофагов в мокроте во всех группах пациентов ($p < 0,05$). Это объясняется, прежде всего, существенным увеличением площади их цитоплазмы во всех 3 группах (табл. 3).

Исходно макрофаги индуцированной мокроты у всех пациентов не различались по значению ядерно-цитоплазматического отношения ($p > 0,05$). После лечения тиотропия бромидом значение данного показателя уменьшилось во всех группах. Динамика ядерно-цитоплазматического отношения между группами в конце исследования статистически значимо не различалась ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таким образом, применение тиотропия бромидом в течение 3 мес. позволило существенно изменить качественные характеристики ключевых эффекторных клеток. Исчерпывая вследствие экзоцитоза свой ферментативный запас, нейтрофилы бронхиального дерева не только создают условия для воспалительного ответа в тканях, но и фактически теряют собственную функциональную активность. Увеличение содержания миелопероксидазы и катионного протеина в цитоплазме нейтрофилов, увеличение объема цитоплазмы и размеров самих клеток может свидетельствовать о повышении функциональной активности и жизнеспособности нейтрофилов в связи с уменьшением интенсивности экзоцитоза и преимущественным содержанием цитоферментов внутри клетки [12]. Эти процессы, происходящие на фоне оптимальной и длительной терапии тиотропия бромидом, способствуют стабилизации состояния больного вследствие уменьшения деструктивного потенциала нейтрофилов и снижения интенсивности местного воспаления.

Полноценный дренаж вследствие адекватного расширения бронхов и нормализации качества и реологии мокроты позволяет улучшить санацию бронхиального дерева, следствием чего является снижение бактериальной нагрузки. В результате – уменьшается активность нейтрофилов в легких, снижается интенсивность экзоцитоза биологически активных продуктов клетки, тем самым прерывается цепь деструктивных последствий персистирующего воспаления и, возможно, создаются условия для предотвращения дальнейшего прогрессирования болезни.

Таблица 2
Содержание миелопероксидазы и катионного протеина в нейтрофилах индуцированной мокроты больных ХОБЛ до и после терапии тиотропия бромидом (M ± t)

Показатель, Ед. опт. плотн.		1-я группа n = 21	2-я группа n = 27	3-я группа n = 27	p ₁₋₂ , p ₂₋₃
Миелопероксидаза	до лечения	121,6 ± 7,4**	126,4 ± 5,1**	129,9 ± 6,01**	> 0,05
	после	92,3 ± 5,6**	94,23 ± 6,9**	84,7 ± 6,7**	> 0,05
Динамика активности миелопероксидазы		-29,3 ± 5,7**	-30,8 ± 7,2**	-45,2 ± 4,1**	> 0,05
Катионный протеин	до лечения	82,6 ± 3,5**	89,2 ± 2,7**	86,3 ± 4,3**	> 0,05
	после	61,2 ± 2,3**	71,2 ± 2,9*	65,7 ± 3,4**	> 0,05
Динамика активности катионного протеина		-18,7 ± 1,7**	-17,9 ± 3,03*	-20,9 ± 4,1**	> 0,05

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 титропия на функцию легких

† Дополнительные первичные точки оценки степени снижения функции легких (пре- и постбронходилатационный ОФВ1), были статистически не достоверны. Вторичные конечные точки включали улучшение функции легких, качества жизни, обострений ХОБЛ, приводящих к госпитализации и 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. Tashkin DP, Cell 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 титропия на течение ХОБЛ, Справочник легочного врача, 2008, №14-15, стр.30-36.



Московское представительство
Прайвэр Интернационал ЗнЗнСн
105004 Москва, Талейская ул., 21
Телефон (495) 258-5585



**Boehringer
Ingelheim**

Московское представительство
Борингер Ингельхайм Фарма ГмбХ
119049 Москва, Делегатская ул., 29/3, стр. 1
Телефон (495) 411-7801

SPIRIVA®
(tiotropium)

Жизнь. Продолжение следует.



Имеются противопоказания, 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 №014100/01 от 18.11.2007. Ограничено в России. SP-1, 2008. Не распространяется.

Таблица 3

Морфометрические показатели макрофагов индуцированной мокроты в стабильный период ХОБЛ до и после терапии тиотропия бромидом в течение 3 мес. ($M \pm t$)

Показатель		1-я группа $n = 21$	2-я группа $n = 28$	3-я группа $n = 22$	$p_{1-2, 3}; p_{2-3}$
Площадь клетки, мкм ²	до лечения	256,6 ± 27,8**	213,9 ± 13,0**	265,8 ± 17,3*	$p_{1-2, 3} > 0,05; p_{2-3} = 0,03$
	после	339,5 ± 32,9**	283,9 ± 18,2**	338,4 ± 17,8*	$p_{1-2, 3} > 0,05; p_{2-3} = 0,026$
Площадь цитоплазмы, мкм ²	до лечения	168,7 ± 24,3**	131,1 ± 9,7**	166,6 ± 12,1**	$p_{1-2, 3} > 0,05; p_{2-3} = 0,028$
	после	263,45 ± 29,9**	210,9 ± 13,9**	272,1 ± 13,6**	$p_{1-2, 3} > 0,05; p_{2-3} = 0,0029$
Площадь ядра, мкм ²	до лечения	87,9 ± 6,04	82,8 ± 4,7*	99,5 ± 6,2**	$p_{1-2, 3} > 0,05; p_{2-3} = 0,015$
	после	75,45 ± 4,2	70,2 ± 4,1*	71,3 ± 3,4**	$> 0,05$
Ядерно-цитоплазматический индекс	до лечения	0,62 ± 0,04**	0,68 ± 0,04**	0,65 ± 0,05**	$> 0,05$
	после	0,32 ± 0,02**	0,34 ± 0,02**	0,28 ± 0,01**	$p_{1-2, 3} > 0,05; p_{2-3} = 0,013$

Следствием применения тиотропия бромида в течение 3 мес. стало появление в бронхах популяции макрофагов большей величины. Данные изменения — важный фактор снижения активности воспаления в дыхательных путях. Снижение активности воспаления в бронхах, с одной стороны, уменьшает приток функционально неспособных к эффективному фагоцитозу моноцитов, с другой — создает условия для созревания и полноценной дифференцировки локального пула макрофагов, что обеспечивает завершённый эффероцитоз клеток (включая нейтрофилы) [13]. Ведь, если макрофаги не способны удалять апоптотические нейтрофилы, последние могут подвергаться вторичному (постапоптотическому) некрозу и высвобождать большое количество нейтрофильных деструктивных протеиназ и оксидантов [14].

Важно отметить, что указанные качественные изменения в индуцированной мокроте на фоне лечения тиотропия бромидом наблюдались во всех группах пациентов с ХОБЛ II–IV стадии независимо от предшествующего лечения.

Заключение

Назначение тиотропия бромида в качестве длительной поддерживающей терапии при отсутствии противопоказаний патогенетически обоснованно для всех пациентов с клинически значимой ХОБЛ, в т. ч. для больных, получающих лечение фиксированной комбинацией флутиказона пропионат / салметерол.

Литература

1. Шмелев Е.И. Воспаление — ключевой элемент прогрессирования хронической обструктивной болезни легких. Consilium medicum 2003; 7 (4): 5–7.
2. Barnes P.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: molecular and cellular mechanisms. Eur. Respir. J. 2003; 22: 672–688.
3. Hogg J.C., Walker B.A. Polymorphonuclear leucocyte traffic in lung inflammation. Thorax 1995; 50: 819–820.
4. Owen C.A., Campbell M.A., Sannes P.L. et al. Cell-surface-bound elastase and cathepsin G in human neutrophils: a novel non-oxidative mechanism by which neutrophils focus and preserve catalytic activity of serine proteinases. J. Cell Biol. 1995; 131: 775–789.

5. Чучалин А.Г. Система оксиданты—антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции. Пульмонология 2004; 4: 111–115.
6. Barczyk A. Decreased levels of MPO in induced sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease after treatment with oral glucocorticoids. Chest 2005; 127: 407–415.
7. Peleman R.A., Ryttilä P.H., Kips J.C. et al. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1999; 13: 839–843.
8. Teder P., Vandivier R.W., Jiang D. et al. Resolution of lung inflammation by CD44. Science 2002; 296: 155–158.
9. Kasahara Y., Tuder R.M., Cool C.D. et al. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 737–744.
10. Odaka C., Mizuochi T., Yang J. et al. Murine macrophages produce secretory leukocyte protease inhibitor during clearance of apoptotic cells: implications for resolution of the inflammatory response. J. Immunol. 2003; 171: 1507–1514.
11. Liu C.Y. Apoptotic neutrophils undergoing secondary necrosis induce human lung epithelial cell detachment. J. Biomed. Sci. 2003; 10: 746–756.
12. Teder P., Vandivier W.R., Jiang D. et al. Resolution of lung inflammation by CD44. Science 2002; 296 (1): 155–158.
13. Hodge S., Hodge G., Scicchitano R. et al. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells. Immunol. Cell Biol. 2003; 8: 289–296.
14. Frankenberger M., Betz R., Weber N. et al. Characterization of a population of small macrophages in induced sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy volunteers. Clin. Exp. Immunol. 2004; 138 (3): 507–516.
15. Vandivier R.W., Henson P.M., Douglas I.S. Burying the dead. The impact of failed apoptotic cell removal (efferocytosis) on chronic inflammatory lung disease. Chest 2006; 129: 1673–1682.

Информация об авторах

Федосенко Сергей Вячеславович — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины; тел.: (3822) 56-06-38; e-mail: s-fedosenko@mail.ru
 Черногорюк Георгий Эдинович — д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины; тел.: (913)-852-23-36, e-mail: chernogoryuk@yandex.ru
 Елена Петровна Рослякова — к. м. н., врач-цитолог; тел.: (905) 992-59-75; e-mail: rep-69@sibmail.com

Поступила 27.09.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК [616.12-008.331.1-06:616.24-036.12]-085.2

И.С.Шпагин¹, А.В.Шабалин¹, Л.А.Шпагина¹, О.Н.Герасименко¹, Н.В.Шляхтина^{1,2}

Структурно-функциональное состояние сердца и периферических сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в динамике лечения

1 – Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава: 630091, Новосибирск, Красный пр-т, 52;

2 – МУЗ "Городская клиническая больница № 2": 630051, Новосибирск, ул. Ползунова, 21

I.S.Shpagin, A.V.Shabalin, L.A.Shpagina, O.N.Gerasimenko, N.V.Shlyakhtina

Structural and functional changes in the heart and peripheral vessels in patients with co-existing essential hypertension and chronic obstructive lung disease

Summary

In patients with co-existing essential hypertension and chronic obstructive lung disease, administration of telmisartan and Seretid for 6 months allowed improvements in blood pressure, clinical symptoms, bronchial obstruction, and clinical and functional status of the heart and peripheral vessels. The authors observed reverse heart and vessel remodeling, improvements in both right and left ventricular diastolic function, pulmonary haemodynamics, and peripheral circulation.

Key words: essential hypertension, chronic obstruction lung disease, remodeling of heart and vessels, endothelial dysfunction, effectiveness of treatment.

Резюме

Целью исследования стало изучение структурно-функционального состояния сердца, периферических сосудов и микроциркуляции при артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и оценка эффективности лечения больных. В исследовании, включавшем в себя специальные функциональные и ультразвуковые методы, приняли участие 161 больной АГ в сочетании с ХОБЛ. Изучено структурно-функциональное состояние сердца, периферических сосудов и микроциркуляции. Доказана эффективность лечения больных АГ в сочетании с ХОБЛ с использованием телмисартана и сальметерола / флутиказона пропионата.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, ремоделирование сердца и сосудов, эндотелиальная дисфункция, эффективность терапии.

Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляют одно из частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней и являются предметом конструктивного взаимодействия интернистов, кардиологов, пульмонологов [1]. Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживают не менее чем у 50 % больных ХОБЛ. Распространенность АГ у больных ХОБЛ колеблется в довольно широком диапазоне — от 6,8 до 76,3 %, в среднем составляя 34,3 % [2]. Патологические изменения структуры и функции сердца и сосудов у больных ХОБЛ формируются уже на ранних этапах заболевания [3]. Взаимное отягощение и прогрессирование при сочетании бронхолегочных заболеваний и сердечно-сосудистой патологии основано на общности некоторых звеньев патогенеза (нарушение легочной и сердечной микроциркуляции, развитие гипоксемии, легочная гипертензия). Это может приводить к ускоренному прогрессированию коронарной и сердечной недостаточности, раннему развитию жизнеугрожающих кардиореспираторных осложнений [4].

Не вызывает сомнения, что в лечении АГ при ХОБЛ оправдано назначение антигипертензивных препаратов, которые должны не только эффективно снижать артериальное давление (АД), но положительно влиять на функцию эндотелия, уменьшать легочную гипертензию, возможно, косвенно уменьшать степень системной воспалительной реакции при отсутствии негативных воздействий на респираторную систему. Однако исследования последних лет показали, что высокий процент сердечно-сосудистой патологии у таких пациентов открывает огромную проблему, касающуюся профилактики и трудностей терапии в условиях сформировавшейся ХОБЛ [5].

Материалы и методы

Комплексное клинико-функциональное и лабораторное исследование проведено в условиях терапевтического отделения на базе МУЗ "Городская клиническая больница № 2" г. Новосибирска. В исследование были включены 186 человек.

Таблица 1
Общая характеристика больных АГ и ХОБЛ

Показатель	Контрольная группа (n = 25)	1-я группа – больные АГ (n = 27)	2-я группа – больные ХОБЛ (n = 30)	3-я группа – больные АГ и ХОБЛ (n = 104)	
				1-я подгруппа СДЛА < 30 мм рт. ст. (n = 53)	2-я подгруппа СДЛА > 30 мм рт. ст. (n = 51)
Средний возраст, лет	50,1 ± 5,3	52,3 ± 6,9	53,0 ± 6,1	51,2 ± 4,3	54,6 ± 5,3
СДЛА, мм рт. ст.	18,0 ± 2,3	18,2 ± 2,7	30,2 ± 2,9*	24,6 ± 3,4*	35,6 ± 3,2*
Длительность ХОБЛ, лет	–	–	6,7 ± 3,6	7,7 ± 6,2	7,3 ± 5,9
Длительность АГ, лет	–	7,1 ± 5,7	–	6,8 ± 4,6	7,2 ± 6,2
Индекс курения, пачек–лет	10,2 ± 3,3	13,0 ± 4,9	12,9 ± 3,5	14,8 ± 5,1	10,1 ± 3,9

Примечание: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; * – величины, достоверно отличающиеся от группы контроля, $p < 0,05$.

В зависимости от наличия патологии и легочной гипертензии (уровня систолического давления в легочной артерии) все больные были разделены на группы (табл. 1).

Все пациенты, включенные в исследование, были мужского пола, группы сопоставимы по возрасту, длительности заболеваний и индексу курения. Группа больных ХОБЛ представлена пациентами со средними значениями систолического давления в легочной артерии (СДЛА) – в пределах $30,2 \pm 2,9$ мм рт. ст., что соответствовало умеренной легочной гипертензии без клинических признаков АГ и другой сердечно-сосудистой патологии.

В группу больных АГ в сочетании с ХОБЛ среднетяжелой и тяжелой стадии (по классификации GOLD 2007) вошли 104 человека. Больные этой группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия легочной гипертензии по данным доплероэхокардиографии. В 1-ю подгруппу были включены 53 пациента с показателем СДЛА < 30 мм рт. ст., во 2-ю подгруппу – 51 человек с СДЛА > 30 мм рт. ст., что соответствует умеренной легочной гипертензии.

Критерии включения

- АГ I–II степени, риск 2–3 в соответствии с рекомендациями ESH 2007, ВНОК 2004;
- ХОБЛ II и III стадии в период ремиссии (GOLD, 2007);
- согласие больного участвовать в исследовании;
- способность пациента адекватно оценивать свое состояние.

В комплекс обязательного обследования входили общие исследования крови и мочи, определение глюкозы крови натощак, продуктов белкового обмена (остаточный азот, мочевины, креатинин), общего холестерина. Всем пациентам проводилось исследование сосудов глазного дна, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), спирография, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек. Все больные были осмотрены терапевтом, офтальмологом и другими специалистами.

Для верификации обструктивных изменений бронхов применялась спирография. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялась на спирографе *Microlab* (Германия). Исследование про-

водилось в условиях относительного покоя в положении сидя. Измерялись жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ, пиковая и максимальные объемные скорости выдоха (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅).

Критерии исключения

- ишемическая болезнь сердца;
- врожденные и приобретенные пороки сердца, воспалительные заболевания миокарда;
- перманентная и персистирующая формы фибрилляции предсердий;
- заболевания печени и почек;
- сердечная недостаточность III и IV функционального класса;
- бронхиальная астма, туберкулез легких, а также больные, получающие пероральную стероидную терапию.

Больные АГ в сочетании с ХОБЛ III стадии при легочной гипертензии получали телмисартан (Микардис, *Boehringer Ingelheim*) в дозе 80 мг в сутки, сальметерол / флутиказона пропионат (Серетид, *GlaxoSmithKline*) в дозе 100 / 1 000 мкг 2 раза в сутки с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора (25 / 250 мкг) и β_2 -агонист короткого действия по требованию в течение 6 мес.

Специальные методы исследования

1. ЭхоКГ-исследование в 2-мерном и М-модальном режимах на универсальном эхокардиографе *Vivid 3 Expert* (GE Medical Systems, США) в 1-мерном, 2-мерном, импульсно-волновом доплеровском режимах из апикальной 4-камерной, парастернальной по длинной оси позиции при частоте сканирования 3,5–4 МГц.
2. Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) периферических артерий (внутренних сонных, плечевых, лучевых, бедренных, подколенных, заднеберцовых) проведена на аппарате *Logic-400* (США) методом 2-мерного сканирования с помощью линейного датчика 7,5 МГц в режиме реального времени. Состояние комплекса "интимедиа" оценивалась по следующим параметрам: толщина (ТИМ), диаметр (Д). ТИМ / Д – интегральный показатель ремоделирования сосудис-

той стенки; индекс, характеризующий степень утолщения "интима-медиа". Оценивались скоростные ($V_{\max}$) параметры кровотока, определялись пульсаторный (PI) и резистивный (RI) индексы, характеризующие гемодинамические нарушения [6].

- Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) выполнена на лазерном анализаторе скорости поверхностного капиллярного кровотока (ЛАКК-01) для неинвазивного измерения скорости движения крови в капиллярах и диагностики состояния микроциркуляции в тканях и органах при различных патологических процессах. Метод ЛДФ основан на регистрации частотной характеристики лазерного луча, отраженного от компонентов крови. Изменение частоты отраженного лазерного излучения (эффект Доплера) прямо пропорционально скорости движения клеток крови в измеряемом объеме ткани ($1-1,5 \text{ мм}^3$). Величина показателя микроциркуляции (ПМ) измеряется в условных единицах и пропорциональна скорости движения эритроцитов, величине гематокрита в микрососудах и количеству функционирующих капилляров в исследуемом участке кожи [7].

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ *StatSoft – Statistica 6.0, 2000*. Использовался метод вариационной статистики: определялась средняя арифметическая (M), ее ошибка ($\pm m$), критерий Стьюдента (t) при различных уровнях значимости (p). Достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Для анализа взаимосвязи 2 и более признаков применялся корреляционный анализ по Спирмену: рассчитывался коэффициент линейной корреляции (r)

и его достоверность, приняты коэффициенты корреляции выше табличных, при уровне значимости $p < 0,05$. Наличие высокой и средней корреляционной взаимосвязи считали при r – от 0,3 до 1,0.

Результаты и обсуждение

Во всех группах больных были изучены показатели гемодинамики (частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и среднее гемодинамическое АД). Результаты представлены в табл. 2.

Проведенный анализ клинической симптоматики (общая характеристика, факторы риска, жалобы, показатели гемодинамики и ФВД) в основных группах больных подтверждает сложность дифференциальной диагностики кардиореспираторного синдрома при данных формах патологии и обосновывает поиск более надежных диагностических критериев. Широкая субъективная и объективная симптоматика ХОБЛ стусевывает клиническую картину АГ, что влечет за собой позднюю диагностику заболевания и несвоевременное начало лечения [4].

Всем пациентам ($n = 186$), включенным в исследование проводилось ЭхоКГ-обследование для оценки систолической и диастолической функций левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков. Изучение показателей механической активности сердца и центральной гемодинамики у больных с изолированными ХОБЛ и АГ и сочетанием ХОБЛ и АГ ($n = 161$) позволило выявить изменения систолической и диастолической функции как ПЖ, так и ЛЖ во всех исследуемых группах. В табл. 3 представлены наиболее значимые параметры, характеризующие изменения структурно-функциональных показателей ПЖ.

Таблица 2
Показатели гемодинамики у больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
				1-я подгруппа	2-я подгруппа
ЧСС	66,5 ± 9,3	70,9 ± 9,2	76,5 ± 10,6	84,6 ± 9,5	86,5 ± 10,2
САД, мм рт. ст.	112,5 ± 8,9	143,1 ± 7,8*	113,9 ± 8,4	139,4 ± 10,6*	148,6 ± 10,9*
ДАД, мм рт. ст.	78,1 ± 6,8	104,5 ± 8,6*	76,5 ± 8,1	101,5 ± 9,2*	105,2 ± 7,9*
Среднее гемодинамическое давление, мм рт. ст.	94,4 ± 4,1	112,3 ± 4,2*	90,2 ± 6,4	110,3 ± 5,9*	112,3 ± 7,2*

Примечание: * – величины, достоверно отличающиеся от группы контроля, $p < 0,05$.

Таблица 3
ЭхоКГ-показатели ПЖ у больных АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
				1-я подгруппа	2-я подгруппа
ТПС ПЖ, см	0,38 ± 0,02	0,39 ± 0,01	0,61 ± 0,03*	0,69 ± 0,03*^	0,78 ± 0,02*^
КДР ПЖ, см	2,07 ± 0,04	2,02 ± 0,03	3,13 ± 0,03*	3,40 ± 0,02*^	3,86 ± 0,04*^
КСР ПЖ, см	1,40 ± 0,4	1,41 ± 0,5	1,97 ± 0,05*	2,30 ± 0,03*^	2,70 ± 0,02*^
КДР ПП, см	3,29 ± 0,5	3,23 ± 0,4	4,36 ± 0,4*	4,42 ± 0,5*^	4,65 ± 0,4*^
PV $V_{\max}$, м / с	0,91 ± 0,03	0,89 ± 0,05	0,94 ± 0,04	0,99 ± 0,03	1,01 ± 0,04

Примечание: ТПС – толщина передней стенки; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ПП – правое предсердие; * – величины, достоверно отличающиеся от показателей группы контроля, $p < 0,05$; ^ – величины, достоверно отличающиеся от группы ХОБЛ, $p < 0,05$.

Отмечено нарастание изменений структурно-функциональных показателей ПЖ сердца у больных АГ в сочетании с ХОБЛ в условиях легочной гипертензии. Так, выявлено достоверное увеличение толщина передней стенки правого желудочка (ТПС ПЖ) в сравнении с группой контроля в 2,1 и 1,28 раза по сравнению с больными ХОБЛ ($p < 0,05$).

У больных с сочетанием АГ и ХОБЛ с легочной гипертензией конечно-систолический размер правого желудочка (КДР ПЖ) был увеличен в среднем в 1,87 раза относительно группы контроля и в 1,23 раза – относительно группы ХОБЛ ($p < 0,05$). Величина конечно-систолического размера правого желудочка (КСР ПЖ) отличалась от контрольной группы в 1,93 раза, а от больных ХОБЛ – в 1,37 раза ($p < 0,05$). Показатель конечно-диастолического размера правого предсердия (КДР ПП) также достоверно увеличился в 1,4 раза относительно группы контроля ($p < 0,05$).

Сочетание АГ и ХОБЛ даже без легочной гипертензии характеризуется более выраженной гипертрофией и дилатацией правых полостей сердца, чем изолированная форма ХОБЛ. ТПС и КДР ПЖ у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ были больше, чем при ХОБЛ. Увеличение размеров полостей ПЖ не сопровождалось ухудшением его систолической функции, о чем свидетельствовало отсутствие изменений степени передне-заднего укорочения ПЖ, а также максимальной скорости потока в легочной артерии (PV Vmax). Наибольшая выраженность структурно-функциональных изменений правых отделов сердца определена у больных АГ в сочетании с ХОБЛ в условиях легочной гипертензии.

При оценке функционального состояния ПЖ у больных с изолированной ХОБЛ и при сочетании ХОБЛ и АГ была выявлена диастолическая дисфункция по типу замедленной релаксации (табл. 4).

В группе больных с сочетанием АГ и ХОБЛ на фоне легочной гипертензии более выражены нарушения диастолической функции ПЖ. Так, отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ПЖ (Е / А) снизилось в 1,15 раза относительно группы контроля, а времена изоволюметрического расслабления ПЖ (IVRT) увеличилось в 1,95 и 1,15 раза относительно группы контроля и больных ХОБЛ, $p < 0,05$. При этом не отмечено достоверных отличий от группы больных АГ и ХОБЛ без легочной гипертензии. Полученные данные сви-

детельствуют о более выраженном нарушении диастолической функции ПЖ по типу замедленной релаксации при сочетанных вариантах АГ и ХОБЛ в сравнении с изолированным вариантом ХОБЛ.

Состояние ЛЖ у больных АГ в сочетании с ХОБЛ характеризовалось увеличением массы миокарда ЛЖ, нарастанием индекса массы миокарда (ИММ ЛЖ) в сравнении с группой больных изолированной АГ. У больных с сочетанием АГ и ХОБЛ в условиях легочной гипертензии показано увеличение ИММ ЛЖ относительно группы контроля в 1,34 раза, относительно группы АГ – в 1,14 раза, $p < 0,05$. Кроме того, не получено достоверных различий между показателями ИММ ЛЖ в подгруппах больных с сочетанием АГ и ХОБЛ. Полученные данные свидетельствуют о том, что ремоделирование левых отделов сердца зарегистрировано у больных при сочетанном варианте АГ и ХОБЛ, не зависимо от наличия легочной гипертензии, что, вероятно, связано с влиянием системных (гипоксических, эндотелиальных, иммуновоспалительных, окислительно-метаболических) механизмов ремоделирования [5].

Показатели, характеризующие сократительную способность миокарда ЛЖ не имели достоверных различий во всех группах.

Нарушение диастолической функции ЛЖ по релаксационному типу установлено в 66,7 % случаев у больных ХОБЛ (20 человек), в 81,5 % – у больных АГ (22 пациента) и в 91,4 % случаев – при сочетанном варианте АГ и ХОБЛ. При оценке диастолической функции ЛЖ у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ было выявлено нарушение по типу замедленной релаксации. Полученные данные свидетельствуют о напряженности процессов диастолического наполнения ЛЖ, что характеризуется снижением скорости кровотока в раннюю диастолу и увеличением вклада предсердной систолы и, следовательно, формированием диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных при сочетанных вариантах АГ и ХОБЛ. При этом более выраженные изменения выявлены при АГ в сочетании с ХОБЛ в условиях легочной гипертензии.

Таким образом, по результатам ЭхоКГ-исследования выявлены изменения в структурно-функциональном состоянии сердца у больных ХОБЛ и в сочетании с АГ. Ремоделирование сердца у больных ХОБЛ характеризовалось гипертрофией ПЖ с уве-

Таблица 4
Показатели диастолической функции ПЖ по данным доплерэхокардиографии у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
				1-я подгруппа	2-я подгруппа
Е, м / с	0,53 ± 0,02	0,59 ± 0,02	0,53 ± 0,02	0,46 ± 0,03	0,42 ± 0,01
А, м / с	0,52 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,58 ± 0,02	0,57 ± 0,01	0,52 ± 0,02
Е / А, м / с	1,01 ± 0,03	1,47 ± 0,04	0,91 ± 0,03*	0,80 ± 0,03*	0,79 ± 0,04*
DT, мс	177,6 ± 4,3	175,3 ± 3,2	209,6 ± 4,3*	219,6 ± 3,5*	224,6 ± 4,6*
IVRT, мс	60,9 ± 4,1	61,8 ± 3,1	95,2 ± 3,1*	113,3 ± 4,3**	118,9 ± 3,1**

Примечание: * – величины, достоверно отличающиеся от показателей группы контроля, $p < 0,05$; ^ – величины, достоверно отличающиеся от группы ХОБЛ, $p < 0,05$; DT, мс – время замедления потока.

личением размеров, нарушением диастолической функции по I типу. При АГ выявлены признаки гипертрофии миокарда ЛЖ и нарушение диастолической функции ЛЖ. В группе больных с сочетанием АГ и ХОБЛ определены признаки ремоделирования как правого, так и левого желудочков (увеличение размеров и толщины стенок ЛЖ и ПЖ, увеличение массы миокарда ЛЖ, ИМ ЛЖ), нарушения диастолической функции как ПЖ, так и ЛЖ по I типу с удлинением времени изоволюметрического расслабления (IVRT) ПЖ и ЛЖ. При этом более выраженные изменения наблюдались у пациентов в условиях легочной гипертензии.

Процессы, приводящие к развитию ремоделирования, нарушению структуры и функции сосудов и сердца, быстро прогрессируют в осложнения (инфаркт, инсульт, тромбоэмболию). В связи с этим крайне важно оценивать структурно-функциональное состояние сосудов и кровотока на ранних стадиях заболевания.

Изучение периферических сосудов, включая сонные артерии, сосуды верхних конечностей, с помощью УЗДГ у больных АГ и ХОБЛ позволило определить принципиальные отличия в показателях комплекса "интима-медиа", гемодинамических параметрах в различных регионах кровотока. Так, во всех группах больных показано преимущественное сосудистое поражение плечевых артерий, частота ремоделирования сосудов выявлена в группе больных АГ в 63,0 % случаев, у больных ХОБЛ — в 46,7 %, тогда как при сочетанном варианте АГ и ХОБЛ — в 64,2 и 75,5 % случаев соответственно, в зависимости от наличия легочной гипертензии. При анализе поражения периферических сосудов у больных ХОБЛ показано преимущественное ремоделирование дистальных сосудов верхних и нижних конечностей. Так, в 56,7 % случаев встречалось поражение лучевых артерий и в 50,0 % — заднеберцовых артерий.

При анализе УЗ-показателей структурного состояния сосудистой стенки и доплерографических параметров кровотока у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ выявлено нарастание изменений в дистально-проксимальных отделах сосудистого русла. Отмечено увеличение степени ремоделирования, ухудшение кровотока в лучевых и заднеберцовых артериях, что свидетельствует о "взаимном отягощении" при сочетанных заболеваниях. Так, при более тяжелом варианте течения АГ и ХОБЛ (СДЛА > 30 мм рт. ст.) показано нарастание структурно-функциональных изменений в периферических сосудах: отмечено увеличение ТИМ / Д в плечевых артериях — в 2,55 раза, ($p < 0,05$). При этом нарастает выраженность ремоделирования в лучевых артериях — ТИМ / Д выше, чем в группе контроля в 3,48 раза ($p < 0,05$). Изменения сосудистого сопротивления в лучевых артериях (рис. 1) определены по показателям V_{max} / V_{min} в 1,56 раза, RI — в 1,36, а PI — в 1,36 ($p < 0,05$). Аналогичные изменения выявлены в сосудах нижних конечностей. Так, в подколенной артерии определено увеличение ТИМ / Д в 3,0 раза ($p < 0,05$). В заднеберцовых артериях ТИМ / Д был в 3,27, ин-

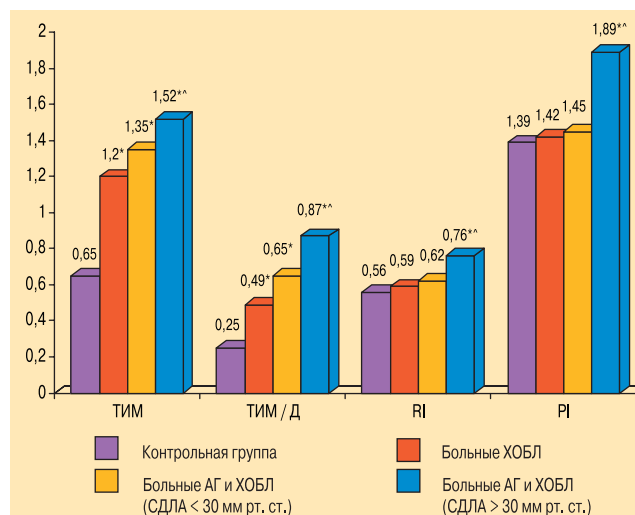


Рис. 1. Показатели структурно-функционального состояния лучевых артерий у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ

Примечание: * — величина, достоверно отличающаяся от группы контроля, $p < 0,05$; ^ — величины, достоверно отличающиеся от группы ХОБЛ, $p < 0,05$.

декс PI — в 1,24, RI — в 1,21 раза выше контрольных значений ($p < 0,05$).

Таким образом, при изучении показателей ремоделирования периферических артерий при АГ и в сочетании с ХОБЛ определена закономерность, которая выражалась в нарастании частоты и тяжести поражения при сочетанном течении ХОБЛ и АГ. Показаны преимущественные изменения в дистальных периферических сосудах верхних и нижних конечностей, в частности в лучевых и заднеберцовых артериях, с нарастанием выраженности ремоделирования сосудов при сочетанном течении АГ и ХОБЛ и присоединением более крупных артерий, в частности плечевых и подколенных. Сочетание АГ и ХОБЛ на фоне легочной гипертензии является наиболее неблагоприятным вариантом по показателям ремоделирования и гемодинамическим параметрам в сравнении с изолированными формами АГ и ХОБЛ.

Известно, что процессы ремоделирования периферических сосудов тесно связаны с нарушением микроциркуляции [6]. ЛДФ была выполнена больным всех групп. С целью оценки гемодинамики, в т. ч. резервного кровотока, выполнены функциональные (дыхательная, окклюзионная, тепловая) пробы. Результаты представлены в табл. 5.

При анализе показателей микроциркуляции у больных АГ и ХОБЛ на фоне легочной гипертензии выявлены значительные нарушения в микроциркуляторном русле, как по сравнению с группой контроля, так и с больными ХОБЛ. Показано снижение исходных параметров микроциркуляции (ПМ) в 2,27 раза, с изменением амплитуды колебательных движений (значения LF и CF ниже в 2,68 и 2,64 раза соответственно, $p < 0,05$). Величины ПМ в динамике функциональных проб значительно отличались от контрольных значений. Так, в дыхательной пробе реакция кожного кровотока (ДП РКК) выше в 2,4 раза; в окклюзионной пробе биологический ноль уменьшился в 1,21 раза, а резервный кровоток (ОП РК) возрос в 1,74 раза, период восстановления ОП Т $1/2$

Таблица 5

Показатели базальной микроциркуляции и функциональных проб у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
				1-я подгруппа	2-я подгруппа
ПМ исх., перф. ед.	5,10 ± 0,09	4,05 ± 0,13*	3,69 ± 0,24*	2,91 ± 0,21**	2,25 ± 0,18**
LF, перф. ед.	0,99 ± 0,06	1,01 ± 0,01	0,75 ± 0,03*	0,60 ± 0,03**	0,37 ± 0,02**
CF, перф. ед.	0,50 ± 0,01	0,39 ± 0,02*	0,29 ± 0,03*	0,28 ± 0,03*	0,19 ± 0,03**
ДП РКК, %	21,88 ± 0,62	26,15 ± 0,77*	29,28 ± 1,12*	42,8 ± 1,07**	52,62 ± 1,25**
ОП биол. ноль, перф. ед.	2,38 ± 0,07	2,80 ± 0,07*	2,62 ± 0,09*	2,83 ± 0,025	1,97 ± 0,02*
ОП РК, %	267,69 ± 4,36	286,22 ± 1,31	295,45 ± 2,15*	315,16 ± 5,64*	465,13 ± 5,69*
ОП Т ^{1/2} , с	31,73 ± 1,22	23,35 ± 1,29*	20,40 ± 1,35*	14,31 ± 1,88**	10,06 ± 0,56**
ТП ПМ наг. / ПМ исх.	10,20 ± 0,15	8,72 ± 0,01*	7,61 ± 0,04*	5,92 ± 0,10**	3,82 ± 0,12**

Примечание: * – величины, достоверно отличающиеся от показателей группы контроля, $p < 0,05$; ^ – величины, достоверно отличающиеся от группы больных ХОБЛ, $p < 0,05$.

ниже в 3,15 раза; в пробе с нагреванием ПМ вырос всего в 1,7 раза и оставался ниже контрольных значений в 2,67 раза ($p < 0,05$).

Представленные данные свидетельствуют о более выраженных нарушениях микроциркуляции у больных АГ и ХОБЛ на фоне легочной гипертензии и о значительном снижении резервных возможностей кровотока.

Изучение показателей базальной микроциркуляции в сочетании с результатами функциональных проб позволило определить различные гемодинамические типы микроциркуляции (ГТМ) в группах больных АГ и в сочетании с ХОБЛ. Так, в группе больных с сочетанием АГ и ХОБЛ без легочной гипертензии (СДЛА < 30 мм рт. ст.) преобладающим ГТМ определен застойно-спастический тип, который диагностирован у 29 пациентов (54,7 %). Наряду с застойно-спастическим типом в 30 % случаев определен спастический вариант, в 9,4 % – спастико-стазический, в 5,9 % – гиперемический.

При наличии легочной гипертензии у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ выявлены более выраженные нарушения микроциркуляции, характерные для наиболее неблагоприятного типа МЦ: спастико-стазический – в 68,6 %, застойно-спастический – в 19,6 %, спастический – в 7,8 % и гиперемический – в 4 % случаев (рис. 2).

Таким образом, функциональное состояние микроциркуляции у больных ХОБЛ и в сочетании с АГ характеризовалось изменениями параметров и формированием различных патологических типов гемодинамики. Так, у больных ХОБЛ преобладал спастический вариант, при сочетании с АГ без легочной

гипертензии – застойно-спастический, а на фоне легочной гипертензии – спастико-стазический. Исходные параметры кровотока и данные функциональных проб свидетельствуют о нарушениях микроциркуляции с формированием наиболее неблагоприятных (застойно-спастического и спастико-стазического) вариантов у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ. Наиболее выраженные нарушения микроциркуляции и высокая частота неблагоприятных типов характерны для больных с сочетанием АГ и ХОБЛ на фоне легочной гипертензии.

Современные подходы в лечении АГ, в т. ч. на фоне ХОБЛ, должны быть направлены, прежде всего, на уменьшение ремоделирования периферических сосудов и сердца [8]. Оценка и коррекция ремоделирования сердечно-сосудистой системы в настоящее время является новым и наиболее перспективным направлением в клинике внутренних болезней. Выявленные изменения структурно-функционального состояния сердца, периферических сосудов, нарушения кровотока и микроциркуляции явились основанием для использования в лечении больных с сочетанием АГ и ХОБЛ селективного блокатора рецепторов ангиотензина II типа I (телмисартана) и комбинированного препарата (высокоселективного агониста β_2 -адренорецепторов сальметерола и глюкокортикостероида флутиказона пропионата) [9].

Критерии эффективности лечения основаны на результатах комплексного исследования и включают в себя показатели комплекса "интима-медиа" (ТИМ, ТИМ / Д), кровотока (PI, RI) лучевых артерий, структурно-функциональные показатели ПЖ и ЛЖ и легочной гемодинамики (ТПС ПЖ и СДЛА, ИММ ЛЖ), оценку диастолической функции (Е / А, IVRT), параметры микроциркуляции (ПМ).

Проведено исследование по оценке эффективности лечения больных сочетанием АГ и ХОБЛ III стадии при легочной гипертензии. В исследование были включены 35 пациентов, средний возраст – $52,6 \pm 4,9$ года, СДЛА > 30 мм рт. ст., показатель СДЛА составил $34,7 \pm 3,4$ мм рт. ст., что соответствует умеренной легочной гипертензии. В динамике лечения, наряду со снижением частоты общих жалоб, показано улучшение клинической специфической симптоматики в виде уменьшения кашля (в 1,26 раза), улучшения отхождения мокроты (в 1,24 раза),

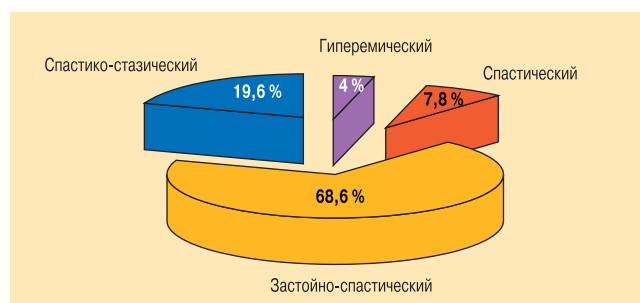


Рис. 2. Структура и частота гемодинамических типов МЦ у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ (СДЛА > 30 мм рт. ст.)

уменьшения одышки (в 1,33 раза), приступов удушья (в 1,43 раза), хрипов (в 1,32 раза), показатели достоверны относительно показателей до лечения ($p < 0,05$). При этом в 1,40 раза снизилась средняя частота жалоб в группе больных с сочетанием АГ и ХОБЛ после лечения ($p < 0,05$).

В течение первых 2 мес. отмечена нормализация артериального давления у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ, получающих терапию телмисартаном в дозе 80 мг в сутки. При оценке ФВД в динамике лечения показано значительное улучшение клинко-функционального состояния респираторного тракта. Следует отметить, что, несмотря на эффективность лечения, не было достигнуто полного восстановления, показатели спирографии оставались ниже контрольных значений (табл. 6).

Проанализированы показатели структурно-функционального состояния сердца и легочной гемодинамики в процессе полного курса лечения телмисартаном и серетидом — до и спустя 6 мес. В целом отмечена положительная динамика. Так, ТПС ПЖ уменьшилась в 1,21 раза относительно исходных параметров и была выше контрольных значений в 1,74 раза ($p < 0,05$). ИММ ЛЖ снизился относительно исходных данных в 1,19 раза и был выше контрольной группы в 1,13 раза ($p < 0,05$). Величина СДЛА уменьшилась относительно исходных данных в 1,28 раза и оставалась выше контрольных параметров в 1,6 раза ($p < 0,05$).

В динамике лечения показано улучшение диастолической функции ПЖ и ЛЖ в виде повышения величины E/A в 1,15 и 1,11 раза соответственно относительно данных до лечения ($p < 0,05$). Кроме того, отмечено снижение времени изоволюмического расслабления правых и левых отделов сердца, величины IVRT ПЖ и ЛЖ в 1,32 и 1,20 раза соответственно относительно данных до лечения ($p < 0,05$). При этом не было достигнуто полного восстановления диастолической функции ПЖ и ЛЖ относительно контроля.

Результаты изучения структурно-функционального состояния периферических сосудов и микроциркуляции у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ на фоне легочной гипертензии были оценены после полного курса лечения и свидетельствуют о положительном эффекте. У больных с сочетанием АГ и ХОБЛ в динамике 6 мес. лечения телмисартаном

Таблица 6
Показатели ФВД у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ в динамике лечения

Показатель	Контрольная группа (n = 25)	Больные АГ и ХОБЛ (n = 35)	
		До лечения	После лечения
ФЖЕЛ, %	96,5 ± 7,8	64,2 ± 1,6*	81,2 ± 1,4*
ОФВ ₁ , %	87,6 ± 7,4	56,3 ± 3,0*	70,1 ± 2,7*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	89,5 ± 8,4	71,2 ± 1,7*	86,2 ± 1,9*
МОС ₂₅	63,1 ± 3,8	48,9 ± 3,1*	60,2 ± 3,2*
МОС ₅₀	61,3 ± 4,1	42,2 ± 4,1*	54,5 ± 3,9*
МОС ₇₅	59,1 ± 3,5	44,1 ± 3,1*	52,1 ± 2,8*

Примечание: * — величины, достоверно отличающиеся от группы контроля, $p < 0,05$; ^ — величины, достоверно отличающиеся от показателей до лечения, $p < 0,05$.

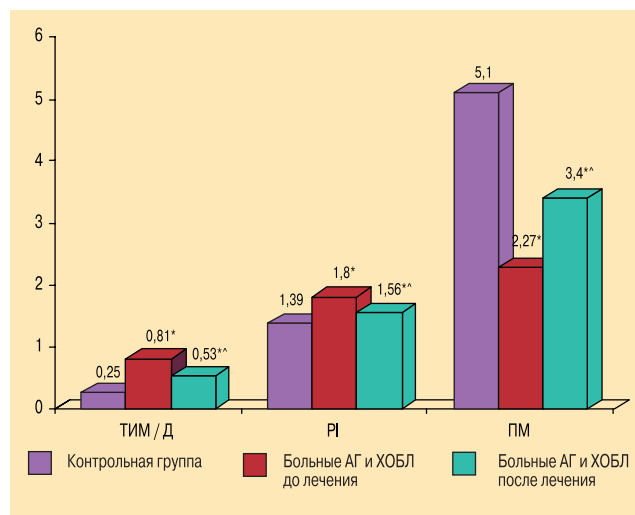


Рис. 3. Показатели ремоделирования периферических сосудов и микроциркуляции у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ (СДЛА > 30 мм рт. ст.) в динамике лечения

Примечание: * — величины, достоверно отличающиеся от показателей контроля, $p < 0,05$; ^ — величины, достоверно отличающиеся от показателей до лечения, $p < 0,05$.

и серетидом показано улучшение показателей ремоделирования (рис. 3).

Так, уменьшились показатели комплекса "интима-медиа" в лучевых артериях, в частности отношение ТИМ / Д — в 1,53 раза относительно исходных данных до лечения ($p < 0,05$). Отмечено улучшение периферического кровотока, в виде снижения сосудистого сопротивления, индекс PI в лучевых артериях уменьшился в 1,17 раза относительно исходных данных до лечения ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание стойкость сосудистых нарушений: показатели ремоделирования даже после курса лечения оставались выше контрольных параметров (ТИМ / Д — в 2,12, PI — в 1,12 раза; $p < 0,05$). Показатель базальной микроциркуляции возрос от исходных данных в 1,49 раза, но оставался ниже контрольных значений в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, лечение в течение 6 мес. телмисартаном и серетидом больных с сочетанием АГ и ХОБЛ на фоне легочной гипертензии позволило нормализовать АД, улучшить клиническую симптоматику, уменьшить бронхообструкцию, улучшить клинко-функциональное состояние сердца и периферических сосудов в виде снижения ремоделирования, улучшения диастолической функции ПЖ и ЛЖ, легочной гемодинамики, периферического кровотока и микроциркуляции.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании "ГлаксосмитКляйн". Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

Литература

1. Чучалин А.Г. Белая книга: Пульмонология. Пульмонология 2004; 1: 7–36.
2. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии

- у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Рус. мед. журн. 2003; 11 (9): 535–538.
3. Кобалава Ж.Д., Дмитрова Т.Б. Кардиоренальный синдром. Рус. мед. журн. 2003; 11 (12): 699–702.
 4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003: Пер. с англ. М.; 2003.
 5. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Мацевич М.В. и др. Артериальная гипертензия и ХОБЛ – рациональный выбор терапии. Рус. мед. журн. 2006; 14 [10 (262)]: 795–800.
 6. Куперберг Е.Б., Гайдашев А.Э., Лаврентьев А.В. Клиническая доплерография окклюзирующих поражений артерий мозга и конечностей: Учеб.-метод. руководство. М.: изд-во НЦССХ РАМН им. Бакулева, 1997.
 7. Маколкин В.И., Подзолков В.И. Гипертоническая болезнь. М., 2000.
 8. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 449–456.
 9. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. Br. Med. J. 2000; 320: 1297–1303.
- Информация об авторах**
- Шпагин Илья Семенович – аспирант кафедры госпитальной терапии НГМУ, врач-терапевт; тел.: (383) 279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru
- Шабалин Алексей Васильевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой ФПК и ПП НГМУ, заслуженный врач РФ
- Шпагина Любовь Анатольевна – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии НГМУ, заслуженный врач РФ; тел.: (383) 279-01-65, e-mail: mkb2_adm@mail.ru
- Герасименко Оксана Николаевна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии НГМУ, врач-терапевт высшей квалификационной категории; тел. / факс: (383) 279-01-65, e-mail: ger@muzgkb2.ru
- Шляхтина Наталья Викторовна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней НГМУ, врач функциональной диагностики высшей квалификационной категории МУЗ "Городская клиническая больница № 2"; тел.: (383) 291-40-86, факс: (383) 279-01-67
- Поступила 19.08.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК [616.12-008.331.1-06:616.24-036.12]-085.2

Новые подходы к раннему выявлению atopических состояний у детей

1 – Кафедра биохимии Владимирского государственного университета им. А.Г. и Н.Г. Столетовых: 600000, Владимир, ул. Горького, 87;

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

E.A.Zaprudnova, I.A.Klimanov, S.K.Soodaeva

Novel approach to early detection of atopical disorders in children

Summary

The aim of this work was to develop a screening method to select children with a high risk for atopical disorders. 189 school children without known atopy were evaluated using a questionnaire and measuring nitrates / nitrites in the exhaled breath condensate (EBB). These tests allowed selection of children with signs of atopy and increased EBB concentration of NO metabolites. The more signs of atopy detected, the higher and more significant EBB concentration of NO metabolites. Atopic dermatitis or allergic rhinitis alone did not accompanied by a reliable increase in EBB nitrate / nitrite concentrations but the latter became significant with combination of these disorders and signs of asthma.

Key words: nitric oxide, nitrates, nitrites, exhaled breath condensate, bronchial asthma, atopy, children.

Резюме

Целью настоящей работы была разработка метода выявления групп риска по atopии в ходе массовых скрининговых исследований среди школьников. Были обследованы 189 детей-школьников без диагностированных форм atopии, среди которых проводилось анкетирование по выявлению признаков atopии и анализ содержания нитратов и нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). При сопоставлении данных анкетирования и определения метаболитов оксида азота (NO) в КВВ выделяются группы детей с признаками atopии и повышенными концентрациями метаболитов NO в КВВ, причем с ростом количества выявленных признаков и при сочетании форм atopии увеличение концентрации нитратов и нитритов становится более явным и носит достоверный характер. Наличие у ребенка atopического дерматита и atopического ринита не сопровождается достоверным увеличением концентрации нитратов и нитритов в КВВ, но в случаях сочетания этих atopических заболеваний с признаками БА повышение продукции метаболитов NO становится достоверным.

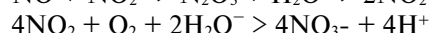
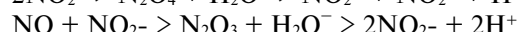
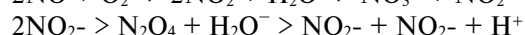
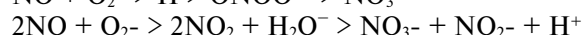
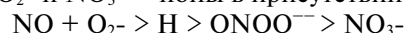
Ключевые слова: оксид азота, нитраты и нитриты, конденсат выдыхаемого воздуха, бронхиальная астма, atopия, дети.

Каждое 10-летие наблюдается примерно 2-кратное увеличение числа atopических заболеваний [1–4]. Особое место, в связи с тяжестью заболевания, наносимым уроном здоровью и полноценному развитию личности ребенка, его способности к труду и обучению, занимает бронхиальная астма (БА) [4–6].

Рост числа atopических заболеваний стимулирует внедрение в практику новых методик ранней их диагностики [7–11]. Актуальной является разработка неинвазивных методов диагностики. Среди них перспективно исследование чувствительного биомаркера atopического воспаления, характерного для БА, — оксида азота (NO) и его метаболитов в легких [8, 12–17].

В организме оксид азота образуется из L-аргинина с участием ферментов NO-синтаз (NOS). Оценка продукции NO производится на основе хемилюминесцентного определения его концентрации в выдыхаемом воздухе. Однако внедрение метода определения выдыхаемого NO с помощью хемилюминесцентного анализатора затруднено из-за дорогостоящей аппаратуры. В то же время, нитраты и нитриты — стабильные метаболиты оксида азота, также являющиеся маркерами БА, более доступны для широкого использования [18].

NO является короткоживущей молекулой, ее период полураспада составляет, по разным источникам, 4–30 с. Оксид азота достаточно быстро выводится путем превращения в менее активные вещества NO_2^- и NO_3^- — ионы в присутствии O_2 и H_2O .



В настоящее время распространенность atopии как таковой, подтвержденной положительными кожными пробами хотя бы к 1 из аэроаллергенов, оказывается высокой и отмечается у 40–45 % населения, а распространенность БА, по данным международной программы по исследованию БА — ISAAC, колеблется от 2,6 до 48 % обследованных детей. Все статистические данные, как правило, базируются на показателях, полученных при обращении пациентов в лечебные учреждения [7]. Данные, полученные таким образом, не соответствуют истинной распространенности заболевания, т. к. многие больные не обращаются в медицинские учреждения по разным причинам, особенно на ранних стадиях болезни и в легких случаях.

Для адекватного контроля БА чрезвычайно важно своевременное выявление детей группы риска с ранними стадиями заболевания, что затруднительно из-за высоких материальных затрат на имеющиеся методы диагностики, либо из-за других проблем, связанных с их использованием (недостаточная чувствительность и др.). В результате, за границей учета остаются ранние проявления астмы. Однако многие исследователи показали, что одним из важнейших факторов формирования бронхиальной гиперреактивности является именно атопия [19–21].

Целью настоящей работы была разработка метода выявления групп риска БА в ходе массовых скрининговых исследований среди школьников.

Материалы и методы

Были обследованы 189 детей-школьников без диагностированных форм астмы, среди которых проводилось анкетирование по выявлению признаков астмы (жалоб, характерных для астмы) и анализ содержания нитратов и нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). В качестве основы использованной анкеты применялся стандартизованный опросник ISSAC. В исследовании также участвовали 35 некурящих больных среднетяжелой БА (20–30 лет), у которых проводилась сравнительная оценка продукции NO и его метаболитов.

Определение NO в выдыхаемом воздухе проводили хемилюминесцентным анализатором *Logan Research 2149* (Великобритания). Определение нитратов и нитритов в КВВ проводилось спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса. Для оценки суммарной концентрации метаболитов NO нитраты восстанавливались из нитритов с помощью кадмиевого редуктора нитратов.

Результаты и обсуждение

Исследованиями, проведенными нами ранее, было доказано, что уровень нитратов и нитритов при обострении БА возрастает в 3–4 раза по сравнению со здоровыми испытуемыми. Поскольку для оценки продукции оксида азота нами предлагается использование метода определения его метаболитов, была проведена сравнительная оценка образования NO в выдыхаемом воздухе хемилюминесцентным методом и нитратов / нитритов — в КВВ спектрофотометрическим методом.

Сравнение образования NO в выдыхаемом воздухе и нитратов, нитритов — в КВВ

В рамках исследования был проведен сравнительный анализ содержания NO в выдыхаемом воздухе и нитратов / нитритов — в КВВ у больных БА и здоровых пациентов из группы контроля. У 32 здоровых некурящих добровольцев и 35 больных среднетяжелой БА проводилась одновременная оценка концентрации NO и нитратов / нитритов.

Как видно на рис. 1, у больных БА при обострении заболевания возрастает образование оксида азо-

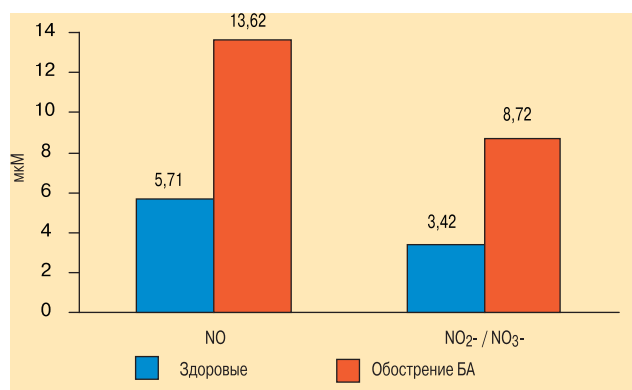


Рис. 1. Изменение показателей выдыхаемого NO и нитратов / нитритов в КВВ при обострении БА

та до 13,62 ppb, что отличается от здоровых — 5,71 ppb ($p < 0,001$).

У этих же пациентов было отмечено возрастание уровня нитратов / нитритов в КВВ при обострении БА ($8,74 \pm 0,31$ мкМ) по сравнению со здоровыми ($3,42 \pm 0,24$ мкМ); $p < 0,001$.

Таким образом, в результате сравнительного анализа было установлено повышение содержания метаболитов оксида азота в КВВ при обострении БА (в 2,6 раза) и аналогичное возрастание концентрации выдыхаемого NO (в 2,4 раза). Исходя из того, что и тот, и другой показатель (NO и NO₂ / NO₃) достоверно увеличиваются при обострении астматического заболевания по сравнению с контрольной группой, оправдано использование более доступного способа оценки NO-продуцирующей функции легких.

Особенности продукции нитратов / нитритов в КВВ у детей с астмой

В результате проведенного анализа из 189 учащихся без диагностированных форм астмы нами были выявлены дети, имеющие следующие жалобы, характерные для БА: шумное дыхание и хрипы (60 человек) и затрудненное дыхание и хрипы при физической нагрузке (52), затрудненное дыхание по ночам (18) и сухой кашель по ночам (16). Известно, что при наличии астматического воспаления происходит увеличение NO-продуцирующей функции легких. Увеличение образования NO связано с активацией индуцибельной изоформы NOS в результате транскрипции ядерного фактора карра-В под действием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов [5, 22–25]. При анализе содержания метаболитов NO было обнаружено повышение уровня нитратов / нитритов в КВВ у детей с наличием затрудненного дыхания и кашля по ночам в 1,6 раза по сравнению со здоровыми детьми без признаков астмы. Результаты представлены в табл. 1.

Затрудненное дыхание и хрипы были обнаружены у значительного числа (31,7 %) детей, затруднение дыхания при физической нагрузке также встречалось у 27,5 % школьников. У детей этих групп не было обнаружено повышения содержания нитратов и нитритов в КВВ. Однако известно, что у многих

Таблица 1

Содержание суммарной концентрации нитратов и нитритов в КВВ у детей с признаками БА, мкМ

Показатели	Здоровые	Признаки БА			
		шумное дыхание и хрипы	затрудненное дыхание по ночам	затрудненное дыхание и хрипы при физической нагрузке	сухой кашель по ночам
<i>n</i>	61	60	18	52	16
<i>M</i>	4,294	5,16	7,04	5,01	6,805
<i>m</i>	0,21	0,42	1,23	0,42	1,28
<i>p</i>		–	<0,001	–	<0,01

детей, больных атопической БА, приступы провоцируются физической нагрузкой. Развитие бронхиальной гиперреактивности, бронхоспазма, появление гиперсекреции слизи после нагрузки связывают с липидными медиаторами аллергии, в свою очередь, инициирующими образование оксида азота [4, 16, 22, 24, 26, 27]. Установлен факт повышенной способности к высвобождению лейкотриена C4 у больных БА после физической нагрузки, приводящего к немедленному бронхоспазму [7]. Следовательно, наличие затрудненного дыхания при физической нагрузке может быть связано с протеканием именно таких процессов, отсутствие же повышения содержания метаболитов NO в КВВ свидетельствует о вмешательстве и других факторов в возникновение хрипов и затруднение дыхания при физической нагрузке. Например, подобным фактором может быть низкий уровень физической тренированности. Таким образом, наличие у детей хрипов и затрудненного дыхания при физической нагрузке в меньшей степени связано с атопическим воспалением.

При сопоставлении данных анкетирования и определения метаболитов NO в КВВ выделяются группы детей с признаками атопии и повышенными концентрациями метаболитов NO в КВВ, причем с ростом количества выявленных признаков и при сочетании форм атопии, увеличение концентрации нитратов и нитритов становится более явным и носит достоверный характер (рис. 2).

Как видно из рис. 2, наличие 1–2 признаков БА не сопровождается достоверными изменениями в содержании нитратов и нитритов в КВВ у детей ($4,72 \pm$

$0,75$ мкмоль / л, по сравнению с $4,29 \pm 0,21$ мкмоль / л в контрольной группе). При наличии 3–4 признаков БА у детей отмечается достоверное увеличение концентрации нитратов и нитритов в КВВ ($M = 6,82$ мкм / л, по сравнению с $M = 4,29$ мкм / л в контрольной группе). Дети, отмечающие у себя 3–4 признака БА (6,3 % (12 человек) из всех обследованных школьников) составляют группу риска БА, поскольку проявления БА сопровождаются повышенным образованием метаболитов NO в нижних дыхательных путях, что свидетельствует о запуске молекулярных механизмов патогенеза БА. На рис. 2 также видно, что более высокие показатели суммарной концентрации нитратов и нитритов наблюдаются у мальчиков. Среди мальчиков с признаками БА наиболее часто встречалось одновременно 3–4 признака (11,54 %), тогда как для девочек такое количество признаков менее характерно (10,7 %). Подобное распределение признаков согласуется с общей статистической картиной респираторной заболеваемости, показывающей преобладающее развитие заболеваний дыхательной системы среди мальчиков. Так, некоторыми авторами указывается, что детская и подростковая астма наблюдается преимущественно у мальчиков и лишь в 20–40 лет распространенность становится одинаковой [28].

В результате исследования у школьников были обнаружены также и признаки других форм атопии – атопического дерматита (АД) и аллергического ринита (АР). Результаты анкетирования показали, что признаки АД (наличие зудящей сыпи без поставленного диагноза дерматита) встречались у 19 девочек и 15 мальчиков. Признаки АР (чихание, насморк, когда нет простуды, а также зуд в глазах и слезотечение) были отмечены у 110 школьников, 54 из них – мальчики, 56 – девочки. Результаты анализа уровня нитратов и нитритов в КВВ в этих группах представлены в табл. 2.

Определение концентрации метаболитов NO в этих группах детей не показало достоверных отличий от контрольной группы школьников. Эти данные подтверждают тот факт, что наличие метаболитов NO в КВВ является биомаркером атопического воспаления именно в легких.

Наличие у ребенка АД и АР не сопровождается достоверным увеличением концентрации нитратов и нитритов в КВВ, но в случае сочетания этих атопических заболеваний с признаками БА повышение продукции метаболитов NO становится достовер-

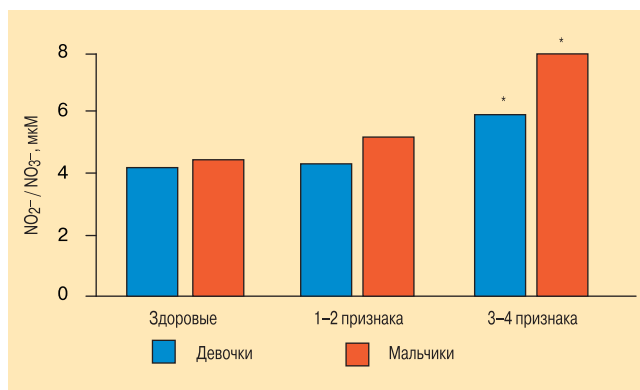


Рис. 2. Уровень нитратов и нитритов в КВВ в зависимости от количества признаков БА

Примечания: * – отличия достоверны по сравнению со здоровыми, $p < 0,05$

Таблица 2
Содержание суммарной концентрации нитратов
и нитритов в КВВ у детей с признаками
АД и АР, мкМ

Показатели	Здоровые	Признаки АД	Признаки АР
n	61	34	110
M ± m	4,29 ± 0,21	5,17 ± 0,46	4,59 ± 0,23

Примечание: различия при сравнении со здоровыми не достоверны.

ным ($6,75 \pm 0,79$ мкМ / л, по сравнению с $4,29 \pm 0,21$ мкМ / л — в контрольной группы).

Таким образом, неинвазивный метод определения метаболитов NO в КВВ является чувствительным и информативным для выявления детей с высоким риском формирования БА и может быть рекомендован для использования в практике медицинских обследований.

Литература

- Петровская Ю.А., Петровский Ф.И., Кулманакова И.М., Огородова Л.М. Взаимосвязь синтеза оксида азота с некоторыми количественными показателями atopического воспаления в семьях детей, больных бронхиальной астмой. Биол. и мед. 2000; 129 (прил. № 1): 38–39.
- Хаитов Р.М., Лусс Л.В., Арипова И.В. и др. Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC. Аллергия, астма и клин. иммунол. 1998; 9: 58–69.
- Чучалин А.Г., Сулаквелидзе И.В. Проблемы аспириновой астмы. Тер. арх. 1988; 10: 92–97.
- Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.; 1997; т. 1, 2.
- Невзорова В.А., Елисеева Е.В., Зуга М.В. Нитрооксидергические механизмы регуляции бронхов и их значение в патогенезе бронхиальной астмы. Тер. арх. 1998; 3: 13–18.
- Cookson W. Polygenes. Asthma, and atopy. In from genetics to quality of life. In: XV World congress of asthmology. Seattle; 1996. 15–19.
- Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил.
- Вознесенский Н.А. Выдыхаемый оксид азота — биомаркер бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
- Barnes P.J., Liu S. Regulation of pulmonary vascular tone. Physiol. Rev. 1995; 47: 87–131.
- Uchida Y., Endo T., Iijima H. et al. Increased production of nitric oxide in the immediate and late asthmatic responses in models of guinea pig experimental asthma. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1995; (Suppl. 33): 190–192.
- Gustafsson L.E., Leone A.M., Persson M.G. et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991; 181 (2): 852–857.
- Alving K., Weitzberg E., Lundberg J.M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. Eur. Respir. J. 1993; 6 (9): 1368–1370.
- Goldstein J.A. Nitroglycerin therapy of asthma. Chest 1984; 85 (3): 449.
- Kharitonov S.A., Yates D., Barnes P.J. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. Eur. Respir. J. 1995; 8: 295–297.
- Liew F.Y., Cox P.P. Nonspecific resistance mechanisms: the role of nitric oxide. Immunol. Today 1991; 12: 17–21.
- Persson M.G., Wikiund N.P., Gustafsson L.E. Endogenous nitric oxide in single exhalation, and the change during exercise. Rev. Respir. Dis. 1993; 148: 1210–1214.
- Ueno T., Kataoka M., Hirano A. et al. Inflammatory markers in exhaled breath condensate from patients with asthma. Respirology. 2008; 13 (5): 654–663.
- Реутов В.П., Сорокина Е.Г. NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота. Биохимия 1998; 63 (7): 1029–1040.
- Смоленов И.В., Машукова Н.Г. Первичная профилактика бронхиальной астмы у детей. Consilium medicum 2001; Прил.: 17–21.
- Елисеева Е.В. Реакция нитрооксидазы и тучных клеток органов дыхания на вещества адренергического действия в норме и при экспериментальной БА: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток; 1997.
- Каганов С.Ю., Дюрин В.М., Вельтищев Ю.Е. и др. (ред.). Организация работы пульмонологического педиатрического центра. М.: Медицина; 1982.
- Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. М.; 1998.
- Barnes P.J. Transcription factors in airway diseases. Lab. Invest. 2006; 86 (9): 867–872.
- Nathan C., Xie Q. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. J. Biol. Chem. 1994; 269 (3): 13725–13728.
- Raychaudhuri B., Dweik K., Connors M.J. et al. Nitric oxide blacks nuclear factor-kappa B activation in alveolar macrophages. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999; 21 (3): 311–316.
- Beck K.C. Control of airway function during and after exercise in asthmatics. J. Med. Sci. Sports Exerc. 1999; 31 (Suppl. 1): S4–S11.
- Kharitonov S.A., Barnes P.J. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. Eur. Respir. J. 2000; 16 (4): 781–792.
- Огородова Л.М., Астафьева Н.Г. Факторы риска астмы. Consilium Medicum 2001; Прил.: 4–8.

Информация об авторах

Запруднова Елена Александровна — к. б. н., доцент кафедры биологии Владимирского государственного университета; тел.: (4922) 47-97-85; e-mail: eazaprudnova@mail.ru
 Соодаева Светлана Келдибековна — д. м. н., проф., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru
 Климанов Игорь Александрович — к. м. н., ст. науч. сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Поступила 27.09.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616-056.3-053.2-07:616.24-008.7-074

Роль мукоцилиарной недостаточности в контроле бронхиальной астмы

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

A.N.Odireev, V.P.Kolosoov, M.T.Lutsenko, A.B.Pirogov, A.V.Kolosoov

A role of mucociliary insufficiency in the control of bronchial asthma

Summary

The aim of this work was to establish a prognostic value of mucociliary insufficiency (MCI) for the control of bronchial asthma and development of a prognostic model of pharmacological control of asthma. During 48 weeks 92 asthma patients received the basic therapy according to GINA. Initially and after the treatment course, integral parameters of mucociliary clearance were defined in all patients using dynamic inhalation pulmonary scintigraphy. Bronchoscopy and morphofunctional investigation of bronchial mucosa biopsy were also performed as well as the examination of viscoelastic properties of tracheobronchial secret. Mucociliary activity was found to be one of factors contributing to the achievement asthma control. Probability of uncontrolled asthma in patients with MCI was three times higher than that in patients not having the MCI. Moderate to severe MCI was detected in 60 % of patients with uncontrolled asthma and was a significant predictive factor for occurrence the resistance to a standard basic therapy. A presumptive level of pharmacotherapeutic asthma control could be predicted by baseline integral indices of mucociliary clearance or by activity of endobronchitis which was closely correlated to the former and also by ciliary beat frequency and viscoelastic properties of tracheo-bronchial secret. Probabilistic predictive models based on discriminant equations have been proposed for use in clinical practice.

Key words: mucociliary clearance, mucociliary insufficiency, pharmacotherapeutic control, bronchial asthma.

Резюме

Цель работы состояла в определении прогностического значения мукоцилиарной недостаточности (МЦН) в контроле течения бронхиальной астмы (БА), разработке модели прогнозирования уровня фармакотерапевтического контроля астмы. В течение 48 нед. 92 больных БА получали базисную терапию в соответствии с GINA. У всех пациентов исходно и по окончании наблюдения определялись параметры интегрального показателя мукоцилиарного клиренса методом динамической ингаляционной пульмоноскintiграфии, проводилась бронхоскопия, комплексное морфофункциональное исследование бронхобиоптатов слизистой оболочки бронхов, изучение вязкоэластических свойств трахеобронхиального секрета. Установлено, что деятельность мукоцилиарной системы может являться одним из факторов, определяющих достижение контроля БА. Вероятность развития неконтролируемой астмы у больных с МЦН в 3 раза выше, чем у пациентов с отсутствием МЦН. У 60 % больных с неконтролируемой астмой определяется МЦН II–III степени, которая является существенным прогностическим фактором развития резистентности к стандартной базисной терапии. Предполагаемый уровень фармакотерапевтического контроля астмы можно прогнозировать по исходным значениям интегрального показателя мукоцилиарного клиренса или тесно связанным с ним параметрам активности эндобронхита, частоты биения ресничек мерцательного эпителия бронхов, вязкоэластических свойств трахеобронхиального секрета. К использованию в клинической практике предлагаются вероятностные прогнозные модели, основанные на решении дискриминантных уравнений.

Ключевые слова: мукоцилиарный клиренс, мукоцилиарная недостаточность, фармакотерапевтический контроль, бронхиальная астма

Тяжелое, фармакотерапевтически неконтролируемое течение бронхиальной астмы (БА) приводит к ранней инвалидизации и высокой смертности больных не только в России, но и во всем мире [1]. Механизмы развития фармакотерапевтически неконтролируемой астмы гетерогенны и изучены недостаточно. К факторам, препятствующим достижению контроля заболевания и не зависящим от пациента, относят первичную кортикостероидную резистентность, но наиболее часто снижение эффективности кортикостероидов ассоциируют с высокими темпами воспаления, развитием неуправляемой гиперреактивности дыхательных путей (ДП), тяжелым ремоделированием (РМ) бронхов [2–4]. Кроме того, существенное влияние на течение болезни оказывают нарушения важнейшего неиммунологического защитного механизма — деятельности мукоцилиарной системы (МЦС), проявляющиеся снижением эффективности бронхиального мукоцилиарного клиренса (МЦК)

и формированием патофизиологического феномена мукоцилиарной недостаточности (МЦН). Результатом стойкой МЦН и мукостаза является неэффективная эвакуация из ДП аллергенов и вирусно-бактериальных агентов, развитие хронического воспаления и фиброзных изменений в мелких ДП, что приводит к уменьшению обратимости бронхиальной обструкции, ослаблению действия ингаляционных препаратов для базисной терапии астмы [5–8]. Вместе с тем в клинической пульмонологии вклад МЦН в формирование фармакотерапевтически неконтролируемой БА изучен недостаточно. Отсутствуют доступные в пульмонологической практике подходы к прогнозированию контроля астмы с позиции оценки деятельности МЦС.

Целью работы было изучение роли МЦН в формировании фармакотерапевтически неконтролируемой БА, определение прогностического значения МЦН в контроле течения заболевания, разработка

модели прогнозирования уровня фармакотерапевтического контроля астмы.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 92 пациента. Из них — 24 больных с легким течением заболевания, 48 — с астмой средней степени тяжести, 20 пациентов — с тяжелой БА. Согласно Международной классификации болезней Всемирной организации здравоохранения (МКБ-10), у всех больных диагностирована смешанная (J 45.8) форма астмы. Предшествующая базисная терапия у 40 (43 %) пациентов носила нерегулярный характер, 19 (20 %) больных принимали ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) только в периоды обострения болезни, у 5 % — диагноз БА был установлен впервые.

При поступлении в стационар лечение подвергалось корректировке с учетом тяжести клинико-функциональных симптомов астмы. Все пациенты получали базисную терапию в соответствии с рекомендациями GINA (2006–2008 гг.), основанную на ступенчатом или пошаговом подходе. У 56 (60 %) больных в качестве препаратов выбора для базисной иГКС-терапии были использованы бекламетазона дипропионат, флутиказона пропионат или будесонид, остальные 36 (40 %) пациентов получали комбинированный препарат сальметерол / флутиказона пропионат. У части пациентов с тяжелым течением БА, в соответствии с отечественной формулярной системой, иГКС сочетали с системными глюкокортикостероидами (сГКС). Пациентов со стероидорезистентностью исключали из исследования. Использовали бронхолитические препараты короткого действия (фенотерол, сальбутамол) или фенотерол / ипратропия бромид, у 27 (29 %) пациентов бронхолитическая терапия осуществлялась пролонгированным β_2 -агонистом сальметеролом. В качестве критериев фармакотерапевтического контроля использовали уровни контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА [1].

Обследование пациентов осуществляли исходно, через 12 и 48 нед. наблюдения. Исследования были проведены с учетом нормативных документов и одобрены Комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН. У всех больных было получено информированное согласие.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на спироанализаторе *Ultrascreeen* (Erich Jaeger, Германия), вентиляционную функцию легких оценивали по данным кривой поток–объем форсированного выдоха. Интегральный показатель мукоцилиарного клиренса (МЦК — в % за 1 ч) определяли радиологическим методом [9] при помощи ингаляционной динамической пульмоноскентиграфии с мечеными ^{99m}Tc микросферами альбумина из стандартного набора ТСК-5 (*Cea Ire Sorin*, Франция). Распределение ингалированных частиц в ДП и их эвакуацию анализировали с использованием γ -камеры MB 9100-9101/A (Венгрия) и компьютер-

ной системы сразу же после ингаляции и через 1 ч. Степень МЦН устанавливали на основании разработанных нами ранее и статистически обоснованных градаций "нормы" и "отклонения от нормы" для МЦК [10].

При бронхофиброскопии выраженность воспаления в ДП оценивали по системе баллов [11] путем расчета индекса активности эндобронхита (ИАЭ, %max). Катетером, введенным через канал бронхофиброскопа BF-1T20 (*Olympus*, Япония) в среднедолевой бронх, выполняли забор секрета. Вязкоэластические свойства (ВЭС) образцов секрета бронхов определяли методом утончающейся нити [12] путем измерения времени релаксации — ВР (с) секрета прибором "Реотестер" (Россия). Для изучения функциональной активности ресничек мерцательного эпителия (МЭ) биоптат со шпоры среднедолевого бронха помещали в питательную среду Хенкса, частоту биения ресничек МЭ (Гц) фиксировали с помощью микроскопа *Micros* MC-10 (Австрия), телевизионной камеры SK-2134 AIP (*Sony*, Япония), монитора, прибора регистрации движения биологических объектов и компьютера. Биоптаты для морфологического исследования фиксировали в жидкости Карнуа, после обезживания заливали в парафин. Срезы толщиной 4–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Полутонкие срезы толщиной до 1 мкм готовили на ультрамикротоме LKB-8800 (Швеция), окрашивали толуидиновым синим. Компьютерную морфометрическую оценку изображений биоптатов в виде микрофотографий выполняли в графическом редакторе *Adobe PhotoShop 7.0*, для каждого увеличения рассчитывали коэффициент соотношения пиксель / мкм [13]. Измеряли высоту ресниччатой каймы и эпителиального пласта, толщину базальной мембраны (мкм).

Статистический анализ полученного материала проводили с помощью экспертной системы [14] на основе стандартных методов вариационной статистики, с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента, критерию χ^2 Пирсона и с использованием корреляционного и дискриминантного анализа.

Результаты и обсуждение

В результате 48-недельного мониторинга 92 больных БА, полностью завершивших наблюдение, при анализе бронхиопсии установлено, что восстановление цилиарной активности МЭ наименее активно происходит преимущественно у пациентов с тяжелой БА, что связано с персистированием хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов, дискринией и отсутствием тенденции к снижению вязкости секрета бронхов. Неполное восстановление структуры слизистой оболочки бронхов и мукоцилиарного аппарата, в совокупности с выраженными патофизиологическими нарушениями, обуславливает недостаточную обратимость и исходно измененного интегрального МЦК. Так, в общей совокупности больных после 48 нед. лечения

количество пациентов с отсутствием МЦН (МЦК $\geq 37,0$ % за 1 ч) увеличилось с 14 до 25 ($\chi^2 = 3,93$; $p < 0,05$); число больных с МЦН I степени (МЦК = $36,9-29,7$ % за 1 ч) повысилось с 20 до 33 ($\chi^2 = 4,47$; $p < 0,05$); значительно снизилось количество пациентов с МЦН II степени (МЦК = $29,6-19,0$ % за 1 ч) — с 38 до 21 ($\chi^2 = 7,21$; $p < 0,01$). Вместе с тем число пациентов с МЦН III степени (МЦК $< 19,0$ % за 1 ч) уменьшилось с 20 только до 13 человек ($\chi^2 = 1,80$; $p > 0,05$), что свидетельствует о недостаточной эффективности изначально низкого МЦК в ответ на длительную базисную терапию.

В представленной совокупности определены значительные различия ответа пациентов на базисную терапию по параметрам количества дневных и ночных симптомов астмы, потребности в препаратах для купирования приступов, вариабельности ПСВ. Проведена оценка эффективности противоастматической терапии в зависимости от степени тяжести заболевания (табл. 1).

Полный или частичный контроль над симптомами астмы был получен у 23 (96 %) из 24 пациентов с исходно установленным легким течением БА, у 33 (69 %) из 48 больных среднетяжелой астмой и только у 9 (45 %) из 20 больных тяжелой БА. В итоге, у 65 (71 %) участников исследования установлена фармакотерапевтически контролируемая или частично контролируемая астма (1-я группа), у 27 (29 %) больных течение болезни расценено как неконтролируемое (2-я группа). Методом ретроспективного анализа у больных в указанных группах были зафиксированы

статистически значимые отличия параметров исходных клинико-функциональных симптомов и зарегистрирована динамика их изменения в течение 48 нед. терапии (табл. 2).

У больных 1-й группы в течение всего периода наблюдения преимущественно сохранялась клиническая ремиссия БА, показаний к госпитализации не возникало, коррекция лечения осуществлялась в амбулаторных условиях. Принципиально иной была картина течения заболевания у больных 2-й группы. Клинические проявления астмы у них отличались частыми и тяжелыми обострениями, требующими лечения в условиях стационара, необходимостью увеличения дозы иГКС и частого подключения сГКС. У 7 (26 %) больных оставалась потребность в постоянном приеме сГКС (средняя доза преднизолона по истечении 48 нед. составила $5,2 \pm 0,3$ мг в сут., начальная — $12,4 \pm 1,2$ мг в сут.), у 14 (52 %) пациентов, несмотря на использование максимально высоких доз иГКС, периодически возникала необходимость в назначении коротких курсов сГКС (от 7 до 14 дней) в дозе, не превышающей 15 мг преднизолона в сутки. Характерным для 19 (70 %) больных 2-й группы было постоянное наличие клинические признаки МЦН (хрипы при аускультации, непродуктивный кашель, выделение вязкой мокроты), поэтому к арсеналу медикаментозных средств дополнительно были подключены муколитические и мукоурегирующие препараты, лечебная бронхоскопия.

У больных 1-й группы к 12 нед. наблюдения параметры ОФВ₁ значительно увеличились по сравнению с исходными значениями и на протяжении всего периода исследования были достоверно выше, чем у пациентов 2-й группы (табл. 2). К завершению наблюдения у 30 (46 %) больных 1-й группы была достигнута полная ликвидация признаков обострения эндобронхита, у 28 (43 %) пациентов отмечалась существенная положительная динамика с сохранением остаточных явлений обострения воспалительного процесса, и только у 7 (11 %) больных не получено изменений в эндоскопической картине. В то же время у 8 (30 %) пациентов 2-й группы выявлялись

Таблица 1
Эффективность базисной терапии у больных с различной тяжестью БА

Показатели эффективности	Легкое течение, n = 24	Средней тяжести, n = 48	Тяжелое течение, n = 20
Полный контроль, n (%)	10 (41,6)	2 (4,2)	—
Частичный контроль, n (%)	13 (54,2)	31 (64,6)	9 (45,0)
Отсутствие контроля, n (%)	1 (4,2)	15 (31,3)	11 (55,0)

Таблица 2
Сравнительная характеристика средних значений основных клинико-функциональных и эндоскопических показателей в группах больных БА в процессе 12 и 48 нед. мониторинга

Показатели	Исходные		Через 12 нед.		Через 48 нед.	
	1-я группа, n = 65	2-я группа, n = 27	1-я группа, n = 65	2-я группа, n = 27	1-я группа, n = 65	2-я группа, n = 27
Дневные симптомы, кол-во в сутки	$3,82 \pm 0,79$	$7,21 \pm 1,20^*$	$0,85 \pm 0,14$	$4,91 \pm 1,33^{**}$	$0,11 \pm 0,09$	$3,15 \pm 1,02^{**}$
Ночные симптомы, кол-во в сутки	$0,80 \pm 0,11$	$1,42 \pm 0,27^*$	$0,28 \pm 0,10$	$1,12 \pm 0,39^*$	$0,03 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,14^{**}$
Препараты для купирования приступов, кол-во ингаляций в сутки	$3,39 \pm 0,14$	$5,72 \pm 0,91^*$	$1,01 \pm 0,22$	$3,93 \pm 0,85^{**}$	$0,10 \pm 0,03$	$2,04 \pm 0,68^{**}$
Вариабельность ПСВ, %	$26,2 \pm 3,1$	$52,3 \pm 5,1^{***}$	$12,6 \pm 1,0$	$38,7 \pm 4,9^{***}$	$6,1 \pm 0,3$	$36,2 \pm 5,0^{***}$
ОФВ ₁ , % доз.	$71,2 \pm 3,1$	$63,0 \pm 2,4^*$	$85,2 \pm 3,3$	$68,2 \pm 3,9^{**}$	$89,1 \pm 4,2$	$69,6 \pm 5,0^{**}$
ИАЭ, % _{max}	$26,0 \pm 3,0$	$55,4 \pm 4,2^{***}$	$14,8 \pm 2,2$	$25,0 \pm 2,6^{**}$	$15,1 \pm 2,9$	$25,0 \pm 3,4^*$

Примечание: ПСВ — пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю с; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — уровни значимости различий показателей между 1-й и 2-й группой на различных этапах наблюдения.

Таблица 3

Средние значения показателей, характеризующих деятельность МЦС в группах больных БА с различным ответом на 48-недельную терапию

Показатели	Исходные		Через 48 нед.		p_1	p_2
	1-я группа, $n = 65$	2-я группа, $n = 27$	1-я группа, $n = 65$	2-я группа, $n = 27$		
МЦК, % за 1 ч	$31,8 \pm 2,1$	$20,2 \pm 2,5^{**}$	$39,3 \pm 1,4$	$28,2 \pm 2,9^{**}$	$< 0,01$	$< 0,05$
ВР секрета, с	$0,042 \pm 0,012$	$0,074 \pm 0,006^*$	$0,035 \pm 0,005$	$0,053 \pm 0,007^*$	$> 0,05$	$< 0,05$
Частота биения ресничек МЭ, Гц	$4,30 \pm 0,41$	$2,75 \pm 0,12^{***}$	$6,15 \pm 0,24$	$3,97 \pm 0,89^*$	$< 0,001$	$> 0,05$
Высота реснитчатой каймы, мкм	$4,82 \pm 0,29$	$2,56 \pm 0,36^{***}$	$5,24 \pm 0,75$	$2,83 \pm 0,50^{**}$	$> 0,05$	$> 0,05$
Высота эпителия, мкм	$31,6 \pm 1,1$	$38,3 \pm 2,6^{**}$	$27,8 \pm 1,9$	$36,9 \pm 4,0^*$	$< 0,05$	$> 0,05$
Толщина базальной мембраны, мкм	$5,03 \pm 0,96$	$8,48 \pm 1,25^*$	$3,99 \pm 0,38$	$8,24 \pm 1,33^{**}$	$> 0,05$	$> 0,05$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – уровни значимости различий показателей между 1-й и 2-й группой на различных этапах наблюдения; p_1 – уровень значимости различий исходных показателей и через 48 нед. терапии в 1-й группе; p_2 – уровень значимости различий исходных показателей и через 48 нед. терапии во 2-й группе.

признаки обострения воспаления, частичная регрессия воспалительного процесса отмечена у 17 (63 %) больных, а у 2 (7 %) человек наблюдалась отрицательная динамика.

К завершению наблюдения между больными изучаемых групп сохранялись достоверно значимые различия практически по всем показателям, в той или иной мере характеризующим деятельность МЦС. Наиболее существенные сдвиги среди рассматриваемых параметров МЦС произошли в увеличении цилиарной активности МЭ у пациентов 1-й группы. У больных 2-й группы, наряду с отсутствием значимой динамики морфологических изменений, сохранялись выраженные нарушения цилиарной активности МЭ и оставались довольно высокими показатели ВЭС секрета бронхов. При этом средние значения МЦК у больных 2-й группы, хотя и достоверно повысились по сравнению с исходными показателями, но были ниже, чем у больных 1-й группы, что указывало на недостаточную обратимость МЦК в результате терапии (табл. 3).

В 1-й группе при завершении наблюдения доля пациентов с сохраняющимися признаками МЦН составляла 66 %, в то время как во 2-й группе МЦН определялась у 89 % больных ($\chi^2 = 4,98$; $p < 0,05$). Оценочный риск развития неконтролируемой БА в выборке пациентов с наличием МЦН составил 0,36, а в выборке больных с отсутствием МЦН – 0,12. Таким образом, оценочный относительный риск формирования неконтролируемой астмы, связанный с МЦН, составил 3,0 (другими словами, вероятность развития неконтролируемой астмы у больных, течение болезни которых подвержено влиянию МЦН, в 3 раза выше, чем у пациентов с от-

сутствием МЦН). При этом выраженность МЦН у больных неконтролируемой БА оставалась более высокой (табл. 4).

Действительно, если к завершению наблюдения в 1-й группе МЦН III и II степени сохранялась у 18 (28 %) больных, то во 2-й группе – уже у 16 (59 %) пациентов ($\chi^2 = 8,15$; $p < 0,01$). При этом относительный риск формирования неконтролируемой БА у пациентов с наличием МЦН III и II степени составил 2,61, а у больных с МЦН I степени – только 0,75. Таким образом, среди пациентов с наличием МЦН именно МЦН III и II степени оказывала существенное влияние на исход лечения. Атрибутивный риск развития неконтролируемой БА у пациентов с МЦН III и II степени составил 0,62. Следовательно, у 60 % больных с МЦН III и II степени формирование неконтролируемой БА было непосредственно связано с данным прогностическим фактором.

В результате дискриминантного анализа было установлено, что 1-я и 2-я группы изначально с достоверностью 99,0 % различались по интегральному показателю МЦК. На основании установленных закономерностей разработана модель прогнозирования предполагаемого уровня фармакотерапевтического контроля БА с использованием дискриминантного уравнения:

$$d = -0,651 \times \text{МЦК (\% за 1 ч)},$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой равно $-17,52$. Мы пришли к заключению, что при величине $d < -17,52$ можно прогнозировать фармакотерапевтически контролируемое или частично контролируемое течение БА, при $d > -17,52$

Таблица 4

Характер обратимости МЦН в группах больных БА с различным ответом на 48-недельную терапию

Показатели	Исходные		Через 48 нед.	
	1-я группа, $n = 65$	2-я группа, $n = 27$	1-я группа, $n = 65$	2-я группа, $n = 27$
МЦН отсутствует, n (%)	13 (20,0)	1 (3,7)*	22 (33,8)	3 (11,1)*
МЦН I степени, n (%)	18 (27,7)	2 (7,4)*	25 (38,5)	8 (29,6)
МЦН II степени, n (%)	27 (41,5)	11 (40,7)	15 (23,1)	6 (22,2)
МЦН III степени, n (%)	7 (10,8)	13 (48,1)**	3 (4,6)	10 (37,0)**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – уровни значимости различий показателей между 1-й и 2-й группой.

можно прогнозировать фармакотерапевтически неконтролируемое течение с вероятностью правильного прогноза 92,5 %.

При дискриминантном анализе между указанными группами были установлены не менее значимые различия по некоторым исходным параметрам, тесно взаимосвязанным с интегральным показателем МЦК. Для прогнозирования предполагаемого уровня фармакотерапевтического контроля БА предлагается применять дискриминантное уравнение:

$$d = -0,468 \times \text{ИАЭ (\%}_{\text{max}}) - 180,08 \times \text{ВР секрета (с)} + 0,513 \times \text{высота реснитчатой каймы (мкм)} + 0,210 \times \text{частота биения ресничек МЭ (Гц)},$$

где d – дискриминантная функция, граничное значение которой равно $-20,34$. Мы считаем, что при значении $d > -20,34$ можно прогнозировать фармакотерапевтически контролируемое или частично контролируемое течение БА, при $d < -20,34$ можно прогнозировать фармакотерапевтически неконтролируемое течение астмы с вероятностью правильного прогноза – 94,1 %.

Заключение

Таким образом, деятельность МЦС может являться одним из факторов, определяющих достижение контроля БА. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у 30 % больных БА, получающих стандартную базисную терапию в полном объеме в течение 48 нед., выявлено фармакотерапевтически неконтролируемое течение заболевания. На развитие терапевтической резистентности оказывает влияние характер течения астмы, степень выраженности воспалительных и бронхообструктивных нарушений в ДП, тяжесть структурной перестройки бронхов, степень нарушения функционального состояния МЦС. У 89 % пациентов с фармакотерапевтически неконтролируемым течением астмы после 48 нед. лечения сохраняется МЦН, в т. ч. у 60 % больных с неконтролируемой астмой определяется МЦН III и II степени, которая является существенным прогностическим фактором развития резистентности к стандартной базисной терапии. Недостаточное восстановление изначально низкого МЦК у больных с фармакотерапевтически неконтролируемой БА связано с неудовлетворительной динамикой регрессии воспаления и отсутствием улучшения морфофункциональной структуры слизистой оболочки бронхов. Предполагаемый уровень фармакотерапевтического контроля БА можно прогнозировать по исходному уровню МЦК или с учетом комплекса эндоскопической и морфофункциональной оценки состояния ДП.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. М.: Атмосфера; 2007.
2. Kiley J., Smith R., Noel P. Asthma phenotypes. Curr. Opin. Pulm. Med. 2007; 13 (1): 19–23.
3. Beckett P.A., Howarth P.H. Pharmacotherapy and airway remodeling in asthma. Thorax 2003; 58: 63–174.
4. Ward C., Walters H. Airway wall remodeling: the influence of corticosteroids. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2005; 5: 43–48.
5. Кобылянский В.И., Окунева Е.Ю. Коррекция мукоцилиарной недостаточности: возможности и перспективы. Тер. арх. 2006; 3: 74–84.
6. Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv. 2008; 21 (1): 13–24.
7. James A. Airway remodeling in asthma. Curr. Opin. Pulm. Med. 2005; 11 (1): 1–6.
8. Morcillo E.J., Cortijo J. Mucus and MUC in asthma. Curr. Opin. Pulm. Med. 2006; 12 (1): 1–6.
9. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И., Копьева Т.Н. и др. Особенности исследования мукоцилиарного транспорта у больных с хронической бронхолегочной патологией (модификация радиоизотопного метода). Пульмонология 1992; 4: 14–17.
10. Одирев А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т. Новый подход к диагностике мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой. Бюл. СО РАМН 2009; 139 (2): 77–82.
11. Овчаренко С.И., Шеянов М.В., Маколкин В.И. Факторы риска и пути предотвращения ранних неблагоприятных исходов бронхиальной астмы. Тер. арх. 1998; 70 (3): 18–22.
12. Добрых В.А., Базилевский А.В., Рожков А.Н. Изучение вязкоупругих свойств содержимого дыхательных путей методом утончающейся нити. Лаб. дело 1988; 7: 26–27.
13. Волкова Л.И., Будкова А.А., Будков С.Р. и др. Морфологическая оценка слизистой бронхов при разных формах бронхиальной астмы. Пульмонология 2002; 5: 68–72.
14. Ульянычев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания человека. Новосибирск: Наука; 1993.

Информация об авторах

Одирев Андрей Николаевич – к. м. н., ст. науч. сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких ДНЦ ФПД СО РАМН; тел. / факс: (4162) 44-12-27; e-mail: odir62@mail.ru.

Колосов Виктор Павлович – д. м. н., проф., директор и руководитель лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких ДНЦ ФПД СО РАМН; тел. / факс: (4162) 53-35-45; e-mail: kolosov@amur.ru.

Луценко Михаил Тимофеевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД СО РАМН; тел. / факс: (4162) 44-12-27; e-mail: cfpr@amur.ru

Пирогов Алексей Борисович – к. м. н., ст. науч. сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких ДНЦ ФПД СО РАМН; тел. / факс: (4162) 44-12-27; e-mail: cfpr@amur.ru.

Колосов Артем Викторович – к. м. н., ст. науч. сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких ДНЦ ФПД СО РАМН; тел. / факс: (4162) 44-12-27; e-mail: cfpr@amur.ru.

Поступила 24.05.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.248-092

И.Н.Виноходова², Ю.С.Ландышев¹, О.А.Мажарова²

Зависимость изменения показателей легочно-сердечной, почечной гемодинамики и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой при лечении глюкокортикостероидами

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

2 – ОГУЗ "Амурская областная клиническая больница Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 675028, Амурская обл., Благовещенск, ул. Воронкова, 26

I.N.Vinokhodova, Yu.S.Landyshev, O.A.Mazharova

A relationship between cardiorespiratory and renal haemodynamics and lung function in patients with bronchial asthma treated with inhaled corticosteroids

Summary

This research was aimed at comprehensive evaluation of clinical and functional features of cardiorespiratory and renal haemodynamics in patients with bronchial asthma of different severity treated with inhaled corticosteroids. Ninety six patients with confirmed diagnosis of mild, moderate or severe asthma were examined in comparison with 21 healthy individuals (the control group). Cardiorespiratory and renal haemodynamics and lung function were evaluated initially and then were monitored during the treatment with inhaled corticosteroids.

Results demonstrated no difference in pulmonary artery mean pressure and peripheral renal vascular resistance between mild asthma patients and the controls. In patients with moderate and severe asthma, peripheral renal vascular resistance was increased in the arch and in the interlobular arteries resulted from the increased pulmonary artery mean pressure. Treatment of moderate asthma patients led to renal hemodynamic parameters approached to those in the control group. In patients with severe asthma, parenchymatous vascular haemodynamics showed only a tendency to improvement. The results substantiated a reasonability of comprehensive evaluation of cardiorespiratory and renal haemodynamics and lung function in asthma patients that could provide timely diagnosis of early-stage disorders of renal haemodynamics, choice of adequate therapeutic approach and reduction in treatment duration.

Key words: bronchial asthma, renal hemodynamics, pulmonary artery mean pressure, lung function.

Резюме

Целью настоящего исследования явилось комплексное изучение клинико-функциональных особенностей легочно-сердечной и почечной гемодинамики у больных бронхиальной астмой (БА) различной степени тяжести на фоне приема глюкокортикостероидов (ГКС). Были обследованы 96 пациентов с верифицированным диагнозом БА. Контрольная группа состояла из 21 человека, сопоставимых по полу и возрасту. Анализировались показатели сердечного и почечного кровотока, функции внешнего дыхания (ФВД) и их динамические изменения при лечении ГКС. В результате проведенных исследований установлено, что у больных с легким течением БА в период обострения заболевания среднее давление в легочной артерии и индексы периферического сопротивления в почечных сосудах не отличались от контрольной группы. При среднетяжелой и тяжелой БА с повышением среднего давления в легочной артерии повышались индексы периферического сопротивления сосудов почек на уровне дуговой и междольковой артерии. После лечения ГКС у больных БА средней тяжести показатели почечного кровотока практически приблизились к уровню контрольной группы; у больных тяжелой БА изменения на уровне паренхиматозных сосудов имели лишь тенденцию к улучшению. Установлена целесообразность комплексного исследования легочно-сердечной, почечной гемодинамики и показателей ФВД, позволяющего своевременно диагностировать ранние признаки нарушения почечного кровообращения, избрать адекватную терапевтическую тактику и сократить сроки лечения больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, кровоток в почках, среднее давление в легочной артерии, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50 % форсированной жизненной емкости легких.

Бронхиальная астма (БА) представляет глобальную проблему для здравоохранения. Распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18 % в общей популяции [1]. Современный научный прогноз свидетельствует о том, что в ближайшие несколько 10-летий тенденция к увеличению количества больных сохранится [2]. Актуальность данной проблемы обусловлена ростом количества больных с тяжелыми формами и увеличением числа смертельных исходов [3–5]. Особый интерес представляет

изучение у больных БА гемодинамики почек, учитывая их роль в обеспечении циркуляторного и метаболического гомеостаза [6]. Почки играют ведущую роль в поддержании постоянства водно-электролитного состава и объема жидкостей внутренней среды, обеспечивая тем самым оптимальные условия жизнедеятельности организма. Наиболее перспективными методами в диагностике нарушений кровотока в малом и большом кругах кровообращения в последние годы является ультразвуковое (УЗ) исследование [7].

УЗ-исследование отличается от других методов сочетанием широкого спектра диагностических возможностей, высокой безопасностью, относительно низкой стоимостью и доступностью, поэтому на сегодняшний день оно составляет основу диагностики в нефрологии [8, 9]. Следует отметить, что в отечественной и зарубежной литературе имеются лишь единичные сообщения о нефрологических аспектах при патологии легких [10–13].

Целью настоящего исследования явилось комплексное изучение клинико-функциональных особенностей внутрисердечной и почечной гемодинамики у больных БА фоне приема глюкокортикостероидов (ГКС) при различной степени тяжести и длительности заболевания.

Материалы и методы

В специализированном пульмонологическом отделении Амурской областной клинической больницы были обследованы 96 больных БА в возрасте от 24 до 68 лет (средний возраст — $46,0 \pm 10,0$ лет). Контрольная группа состояла из 21 здорового человека (средний возраст — $40,0 \pm 15,0$ лет). Все больные находились на диспансерном наблюдении в Амурском реабилитационном астма-центре и получали базисную терапию согласно рекомендациям "Глобальной стратегии по диагностике и лечению БА" (GINA 2007). А в период обострения дополнительно назначались ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС): бенакорт, альдецин и беклоджет. Больные обследовались в динамике развития патологического процесса: до и после проведенного курса лечения (при поступлении больного в стационар и через 12–14 дней после начала лечения). Из исследования исключались больные, у которых в анамнезе были заболевания почек или легких с массивными плевральными сращениями и пневмофиброзом. В 1-ю группу были включены 18 (18,7 %) больных с легкой персистирующей астмой (БАЛТ). 2-ю группу составили 27 (28,2 %) пациентов с персистирующей астмой средней степени тяжести (БАСТ). 3-я группа состояла из 51 больного (53,1 %) тяжелой астмой (БАТТ).

Функция внешнего дыхания (ФВД) определялась на аппарате *Fucuda* (Япония). Анализировалась максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50 % форсированной жизненной емкости легких (МОС₅₀). Газовый состав крови определяли на газоанализаторе AVL-950 (Австрия). УЗ-исследование было выполнено на аппарате "Алока-5000" (Япония). Почки обследовались методом дуплексного сканирования датчиком конвексного формата, работающим в частотном диапазоне от 2,5 до 6 МГц. Исследование проводилось из абдоминального и заднелатерального доступов, в В-, D-режимах. Комплексное УЗ-исследование сердца проводили в М-, В-, D-режимах по стандартной методике, предложенной в 1981 г. Американской ассоциацией кардиологов. Применяли секторные датчики с частотой 3,5 МГц.

Измерения почечного кровотока производились на уровне паренхиматозных ветвей почечных арте-

рий: междольковых, дуговых, междольковых в верхнем, нижнем и среднем сегментах почки. У обследованных пациентов не обнаружено асимметрии почечного кровотока, в связи с этим представлены фактические данные только по одной правой почке. Количественный анализ включал в себя определение показателей, связанных с периферическим сосудистым сопротивлением: резистивный (Ri) и пульсационный (Pi) индексы, определение которых не требует соблюдения угла сканирования. С помощью импульсной доплерографии определяли среднее давление в легочной артерии (СрДЛА).

Полученные результаты обрабатывались стандартными статистическими методами. Количественные параметры, характеризующиеся нормальным распределением, представлены в виде $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что показатели сердечного и почечного кровотоков изменяются в зависимости от степени тяжести БА и имеют ряд особенностей в период обострения заболевания и в период ремиссии. У больных БА с легким контролируемым течением заболевания при умеренной обструкции бронхов, нормальных показателях PaO_2 и $PaCO_2$ в период обострения СрДЛА и индексы периферического сопротивления

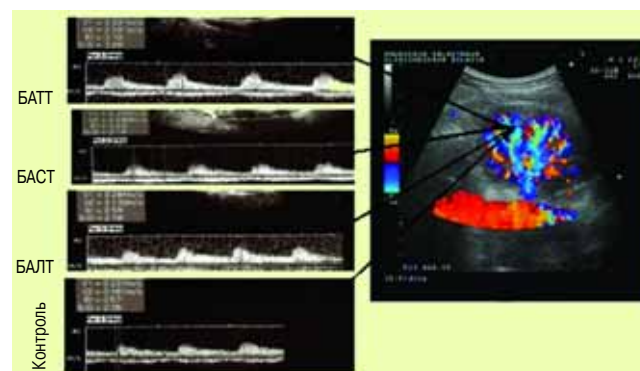


Рис. 1. Дуплексное исследование кровотока у больных БА на уровне дуговых артерий

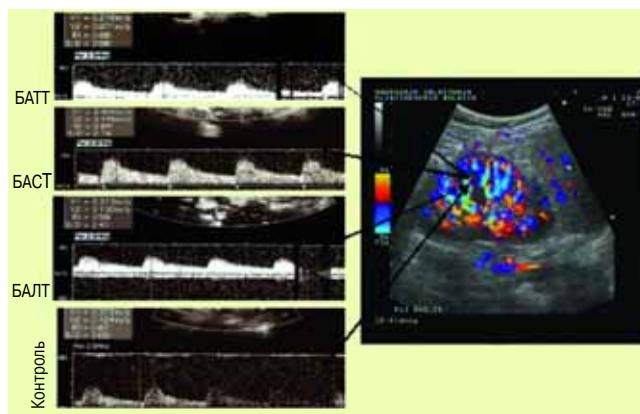


Рис. 2. Дуплексное исследование кровотока у больных БА на уровне междольковых артерий

Таблица
Динамика спирографических показателей, параметров газового состава крови, легочно-сердечной и почечной гемодинамики у больных БА ($M \pm m$)

Показатели	Ri междолевой артерии	Pi междолевой артерии	Ri дуговой артерии	Pi дуговой артерии	МОС ₅₀	СрДЛА	РаО ₂ , кПа	РаСО ₂ , кПа
Здоровые	0,59 ± 0,003	1,0 ± 0,01	0,55 ± 0,004	0,96 ± 0,008	88,6 ± 8,21	14,39 ± 0,1	10,78 ± 0,25	5,12 ± 0,07
БАЛТ								
до лечения	0,61 ± 0,01	1,05 ± 0,04	0,57 ± 0,004	1,01 ± 0,006	72,2 ± 3,3	16,36 ± 0,06**	10,85 ± 0,24	5,02 ± 0,04
после	0,55 ± 0,02	0,98 ± 0,01	0,55 ± 0,004	0,98 ± 0,006	85,3 ± 6,4	13,64 ± 0,1		
БАСТ								
до лечения	0,60 ± 0,004	1,10 ± 0,01***	0,61 ± 0,004***	1,27 ± 0,07***	38,8 ± 4,6***	16,81 ± 0,38**	9,45 ± 0,44*	5,29 ± 0,04**
после	0,60 ± 0,003	1,07 ± 0,008***	0,55 ± 0,004	1,12 ± 0,01**	61,6 ± 4,1**	14,8 ± 0,46		
БАТТ								
до лечения	0,68 ± 0,005***	1,24 ± 0,007***	0,69 ± 0,004***	1,27 ± 0,007***	25,9 ± 3,7***	21,89 ± 0,17***	8,01 ± 0,24***	5,76 ± 0,14***
после	0,64 ± 0,004***	1,21 ± 0,01***	0,66 ± 0,005***	1,23 ± 0,008***	30,1 ± 4,1***	20,42 ± 0,22***		

Примечание: достоверность различий показателей по отношению к контрольной группе: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

в почечных сосудах не отличались от контроля. При БАСТ, с увеличением степени обструкции бронхов, снижением суммарной вентиляции легких и РаО₂, повышением РаСО₂ и СрДЛА, соответственно изменялись показатели гемодинамики почек. При этом достоверно повышались индексы периферического сопротивления на уровне дуговой и междолевой артерий. У больных БАТТ в период обострения, на фоне изменения показателей газового состава крови, внутрисердечного кровотока и вентиляционной функции легких, наблюдалось более выраженное повышение Ri и Pi в ветвях почечной артерии (таблица, рис. 1, 2).

После лечения у больных БАСТ показатели почечного кровотока значительно улучшились и практически приблизились к уровню контроля. У больных БАТТ изменения на уровне паренхиматозных сосудов имели лишь тенденцию к улучшению.

Для установления различий между группами по нескольким вариантам значений одновременно был применен метод многомерной статистики – дискри-

минантный анализ. Целью его использования являлось выявление такой линейной комбинации переменных, которая оптимально разделила бы рассматриваемые группы. На основании данных спирометрии, доплерографического исследования сосудов почек и эхокардиографии (ЭхоКГ) были отобраны параметры, коррелирующие между собой, и использованы для построения дискриминантного уравнения. Были использованы МОС₅₀, Ri на уровне междолевых артерий и СрДЛА. Для дискриминации все значения переменных в группах были выражены в интервальной шкале, из анализа исключались линейно зависимые переменные, значения которых не подчинялись многомерно-му нормальному закону распределения.

На рис. 3 показано, что зависимость между Pi и СрДЛА прямая, возрастающая ($r_s > 0$). Низкие показатели СрДЛА соответствовали невысоким значениям пульсационного индекса и принадлежали больным БАЛТ. Средние значения были выявлены у больных БАСТ. У пациентов с БАТТ отмечены высокие показатели Ri и СрДЛА.

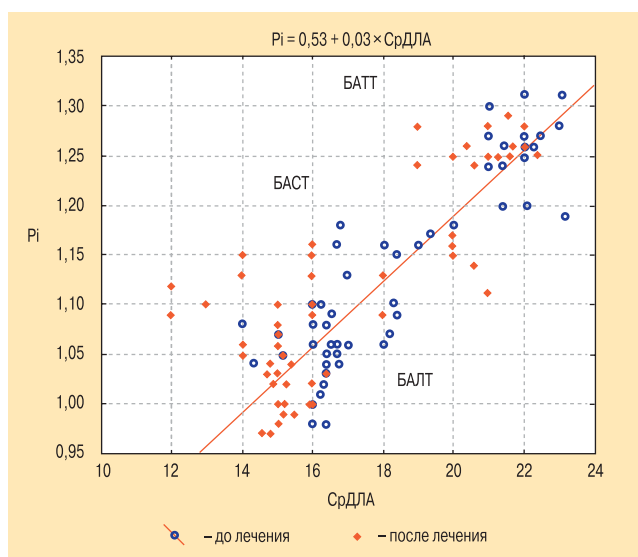


Рис. 3. Корреляционное поле в 2-мерном пространстве: показатели зависимости Ri на уровне междолевых артерий и СрДЛА у больных БАЛТ, БАСТ и БАТТ

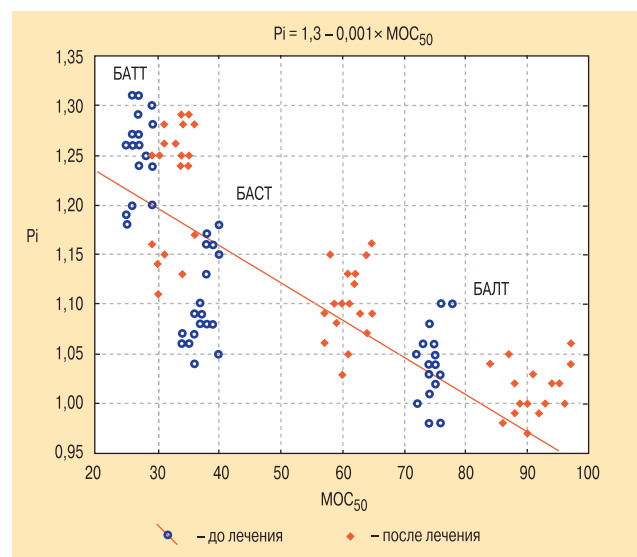


Рис. 4. Корреляционное поле в 2-мерном пространстве: показатели зависимости Ri на уровне междолевых артерий и МОС₅₀ у больных БАЛТ, БАСТ и БАТТ

Зависимость между P_i и $МОС_{50}$ обратная, убывающая ($r_s < 0$). Низкие значения $МОС_{50}$ соответствовали высоким значениям P_i у больных БАТТ (рис. 4). Значения $МОС_{50}$ повышаются при уменьшении степени тяжести заболевания, при этом P_i снижается.

С целью анализа зависимости P_i на уровне междолевых артерий от $МОС_{50}$ и СрДЛА была построена множественная регрессионная модель:

$$P_i^0 = 0,68 \times \text{СрДЛА} - 0,3 \times \text{МОС}_{50}$$

Полученная модель хорошего качества ($R^2 = 0,84$). Уравнение модели статистически надежно ($F_{\text{эмп}} = 148$, при $F_{0,99}(2; 55) = 5,1$, $p < 0,01$). Оно позволяет ранжировать показатели по степени влияния на результат. Наибольшее значение имеет коэффициент при показателе СрДЛА, что позволяет сделать заключение о его значительном влиянии на P_i , по сравнению с $МОС_{50}$.

Для установления степени тяжести БА с учетом клинических симптомов, параметров ФВД, доплерографического исследования сосудов почек и ЭхоКГ были получены канонические уравнения дискриминации статистически значимых для разделения групп факторов (рис. 5):

$$df_1 = 0,45 \times P_i + 0,13 \times \text{СрДЛА} - 0,99 \times \text{МОС}_{50};$$

$$df_2 = -0,16 \times P_i + 1,1 \times \text{СрДЛА} + 0,2 \times \text{МОС}_{50},$$

где df_1 — граница между БАЛТ с БАСТ и БАТТ, при $df_1 < 0$ — пациенты относятся к группе БАЛТ, при $df_1 > 0$ — к объединению групп БАСТ и БАТТ; df_2 — граница между БАСТ и БАТТ, при $df_2 < 0$ — пациенты относятся к группе БАСТ, при $df_2 > 0$ — к группе БАТТ.

Эти функции позволяют считать, что $МОС_{50}$ в df_1 , имея наибольшее значение коэффициента, играет определяющее значение в постановке диагноза БАЛТ. А для постановки диагноза БАСТ и БАТТ в df_2 определяющее значение имеет СрДЛА.

Применение результатов дискриминантного анализа в алгоритме обследования пациентов дает воз-

можность прогнозировать степень тяжести заболевания.

Патогенетическая базисная терапия позволила полностью контролировать БА у больных БАЛТ в 100 % случаев. При БАСТ удалось достичь контроля в 60 %, при БАТТ — в 37 % случаев. Больные с тяжелым течением БА наименее подвержены достижению контроля над заболеванием. Это связано с длительностью заболевания, наличием осложнений, стероидозависимым вариантом БА.

Проведение комплексного исследования показателей импульсной доплерографии почечных сосудов в сочетании с ЭхоКГ при патогенетическом лечении больных БА различной степени тяжести способствует выявлению ранних признаков нарушения почечного кровообращения и позволяет избрать адекватную лечебную тактику.

Заключение

1. Включение в комплексную терапию иГКС у больных БА оказывает положительное влияние на показатели почечной гемодинамики и повышает эффективность лечения.
2. Предложенные нами формулы дискриминантного анализа в алгоритме обследования пациентов позволяют прогнозировать обострение заболевания и могут служить критерием для формирования групп высокого риска по развитию нефропатии.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Национальный институт здоровья США. Национальный институт сердца, легких и крови. Пересмотр 2007. М.: Атмосфера; 2007.
2. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии (Белая книга). Рус. мед. журн. 2004; 12 (2): 53–59.
3. Ландышев Ю.С. Бронхиальная астма (нейроэндокринная система, иммунитет, клиника, диагностика, лечение). Благовещенск: Полисфера; 2006.
4. Mehta V., Stokes J.R., Berro A. et al. Time-dependent effects of inhaled corticosteroids on lung function, bronchial hyperresponsiveness, and airway inflammation in asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2009; 103 (1): 31–37.
5. Izuhara K., Ohta S., Shiraishi H. et al. The mechanism of mucus production in bronchial asthma. Curr. Med. Chem. 2009; 16 (22): 2867–2875.
6. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Физиологические аспекты и ультразвуковая картина почечной гемодинамики в норме и при артериальной гипертензии: Метод. пособие. М.; 2005.
7. Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В. Возможности эхокардиографии в пульмонологической практике. Атмосфера. Пульмонолог. и аллергол. 2009; 1: 7–10.
8. Глазун Л.О., Полухина Е.В. Ультразвуковое исследование сосудов почек: Учеб.-метод. пособие для практик. врачей, врачей ультразвуковой диагностики, терапевтов, нефрологов и урологов. Хабаровск; 2003. 5–16.
9. Kalantarinia K., Belcik J.T., Patrie J.T., Wei K. Real-time measurement of renal blood flow in healthy subjects using contrast enhanced ultrasound. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2009; 297: 1129–1134.

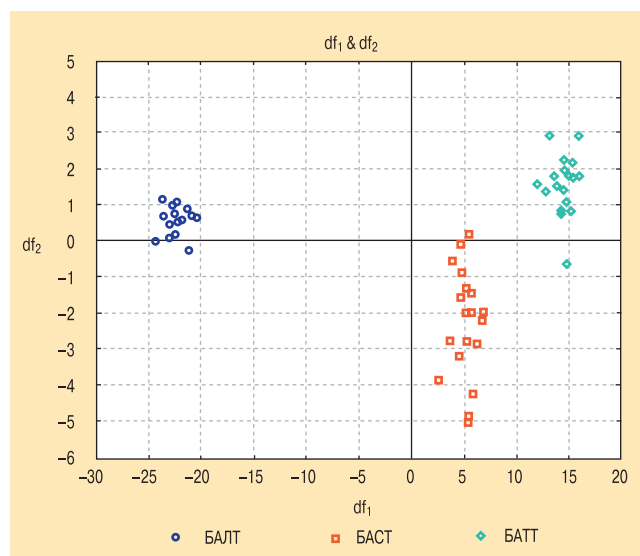


Рис. 5. Дискриминантный анализ

10. Hassoun T.H., Lie M.L., Grigoryev D.N. et al. Kidney ischemia-reperfusion injury induces caspase-dependent pulmonary apoptosis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2009; 297: 125–137.
11. Karoli N.A., Rebrov A.P. Vasoregulating activity of the endothelium and pulmonary hypertension. *Ter. Arkh.* 2004; 76 (12): 39–44.
12. Kadowitz P.J., Majid D.S., Matavelli L.C., Navar L.G. Renal hemodynamic and excretory responses to intra-arterial infusion of peroxynitrite in anesthetized rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 296: 170–176.
13. Плясухина И.Б., Ушаков В.Ф. Возможности цветового доплеровского картирования в изучении состояния почек у больных бронхиальной астмой. В кн. Наука

и инновации XXI века: Материалы V Открытой окружающей конф. молодых ученых. Сургут: СурГУ; 2005.

Информация об авторах

Виноходова Ирина Николаевна – врач отделения ультразвуковой диагностики ОГУЗ "Амурская областная клиническая больница Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию"; тел.: (4162) 42-95-31; e-mail: iranikvin@bk.ru

Ландышев Юрий Сергеевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии ГОУ ВПО "Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ", заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ; тел.: (4162) 52-27-13

Мажарова Ольга Алексеевна – к. м. н., зав. отделением ультразвуковой диагностики ОГУЗ "Амурская областная клиническая больница Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию"; тел.: (4162) 42-95-31

Поступила 05.04.10

© Коллектив авторов, 2010

УДК 616.248-085.357-092



ДИНА ИНТЕРНЕШНЛ

**Современная очистка дыхательных путей методом
высоочастотной осцилляции грудной клетки**

**Лечение и реабилитация
Дышать становится легче**



Система Vest обеспечивает:

- ✓ Улучшенное удаление секрета
- ✓ Стабилизацию или улучшение легочных функций
- ✓ Улучшенную устойчивость к физической нагрузке
- ✓ Уменьшение случаев пневмонии



ЗАО «Дина Интернешнл» 115478 г. Москва, Каширское шоссе, 24 * Тел.: 323-61-92, 323-10-01
E-mail: vlada@dinaint.com, www.dinaint.com

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

С.М.Кириллов¹, М.М.Кириллов²

Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: сравнительный анализ

1 – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого Минобороны России: 143420, Московская обл., Красногорский р-н, Архангельское п/о;

2 – Саратовский военно-медицинский институт Минобороны РФ: 410017, Саратов, Ильинская пл., 17

S.M.Kirillov, M.M.Kirillov

Digestive pathology in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis

Summary

This article presents data of digestive pathology in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), its clinical and pathogenic features, diagnostics and treatment in a pneumologic department. This paper summarizes materials about similarities and peculiarities of digestive pathology in asthma and COPD. Considering this fact, the necessary of different management strategy for such patients has been substantiated.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive lung disease, digestive pathology.

Резюме

Статья содержит данные о патологии пищеварительной системы (ПС) при бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ее клинико-патогенетической принадлежности, диагностике и лечении, об особенностях ведения этих больных. В работе обобщены данные об особенностях патологии ПС при БА и ХОБЛ и, с учетом этого, обоснована необходимость дифференцированной тактики в ведении таких больных в пульмонологических отделениях.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, патология пищеварительной системы.

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) встречаются в пульмонологической практике наиболее часто, растет распространенность их тяжелых форм [1, 2]. Несмотря на множество публикаций, касающихся БА и ХОБЛ, многие патогенетические, диагностические и терапевтические проблемы остаются нерешенными, в т. ч. вопрос о "взаимоотношениях" этих заболеваний. Большие трудности связаны с тем, что они часто сочетаются с патологией других органов и систем, особенно пищеварительной системы (ПС) [1, 3, 4]. Роль нарушений ПС при хронических легочных процессах практически не исследована ни пульмонологами, ни гастроэнтерологами. Речь идет об изучении проблемы коморбидности, патогенетических связей одновременно протекающих процессов и о разработке комплексных вариантов терапии. Необходимо внести уточнения в тактику ведения больных БА и ХОБЛ с сочетанной патологией ПС в условиях пульмонологического стационара, а также выявить сходство и различия течения заболеваний ПС при БА и ХОБЛ.

Целью настоящего исследования является изучение частоты, структуры, факторов риска и клинико-патогенетической группировки патологических процессов в ПС у больных БА и ХОБЛ, сравнительная оценка степени общности и особенностей этих про-

цессов и разработка на этой основе дифференцированной тактики ведения данных больных в условиях пульмонологического стационара.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты обследования 562 больных БА и 672 – ХОБЛ, находившихся в пульмонологических отделениях ЦВКГ им. А.А.Вишневого и в Пульмонологическом центре Саратова (1998–2007 гг.). Легкая БА регистрировалась у 98 человек, среднетяжелая – у 388, тяжелая – у 78. Течение ХОБЛ было легким у 133 пациентов, среднетяжелым – у 185, тяжелым – у 240, крайне тяжелым – у 114. С целью адекватной оценки сочетания БА и патологии ПС и более точного сопоставления БА и ХОБЛ группа больных среднетяжелой БА была разделена на 2 подгруппы: в 1-й не использовались системные глюкокортикостероиды (сГКС), а во 2-й сГКС включались в курс терапии. Средний возраст больных БА составил 63,3 года, больных ХОБЛ – 73 года.

Патология ПС была установлена у 286 больных БА (50,9 %), которые составили основную группу, и у 356 пациентов с ХОБЛ (53,0 %). Были выделены 3 варианта сочетания БА с патологией ПС: с патологией только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) –

71 человек (24,8 %), только гепато-билиарной системы (ГБС) — 77 (26,9 %), с сочетанными формами изменений — 138 (48,2 %). Среди больных ХОБЛ также были выделены 3 варианта такого сочетания: с патологией только ЖКТ — 43 человека (12,1 %), только ГБС — 129 (36,2 %), с сочетанными формами — 189 (51,7 %). Преобладали больные, у которых нарушения ПС развились до возникновения БА (продолжительность БА — 8,5 года, патологии ПС — 11,4 года) и ХОБЛ (средняя продолжительность ХОБЛ — 9,5 года, патологии ПС — 13 лет). В качестве группы сравнения были обследованы 96 больных гастроэнтерологического отделения с патологией ПС, не страдавших заболеваниями легких.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась по методу Фишера и Стьюдента, использовались критерий χ^2 , корреляционный и регрессионный анализ.

Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось на аппарате "Этон-1", исследование газов крови и кислотного-основного состояния — микрометодом Аструпа. Некоторым больным проводилась компьютерная томография органов грудной клетки и бронхоскопия. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) устанавливался по общепринятой методике. Содержание иммуноглобулинов (Ig) А, М, G, Е выявлялось по методу *Mancini*, определялись циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Исследование ЖКТ и ГБС включало в себя: фиброэзофагогастродуоденоскопию; изучение биоптатов слизистых, в т. ч. на *Helicobacter pylori*; колоноскопию; ирригоскопию; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; гаммасцинтиграфию печени; компьютерную томографию органов брюшной полости. Проводились исследования концентрации в крови ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и др.), глюкозы, холестерина, триглицеридов, общего билирубина, общего белка, показателей коагулограммы, фибриногена, креатинина крови, электролитов в сыворотке крови, С-реактивного белка (СРБ) и др. Использовались современные методики [5].

Результаты и обсуждение

Заболевания ЖКТ и ГБС оказались наиболее частыми внелегочными висцеральными патологическими процессами у больных ХОБЛ и БА (наряду с ишемической болезнью сердца, гипертонической и мочекаменной болезнью). Заболевания ПС были представлены традиционными формами. Преобладал хронический гастрит (22,9 % при БА и 22,3 % при ХОБЛ). Частота других видов патологии ПС была в 1,5–5 раз меньше. Оказалось, что заболевания ПС при БА и особенно при ХОБЛ наиболее характерны для мужчин, пациентов старше 60 лет, с длительностью заболевания легких > 10 лет, со среднетяжелым и тяжелым течением, с гормонозависимостью. При сочетанной патологии течение как БА и ХОБЛ, так и нарушений ЖКТ и ГБС было более тяжелым. Особенности клинического течения заболеваний

ЖКТ и ГБС у больных БА и ХОБЛ были малое количество симптомов, сочетанность с клиникой основного заболевания, большая инертность по сравнению с темпом течения БА и ХОБЛ.

Оценка взаимосвязи БА и ХОБЛ с заболеваниями ПС на патогенетическом уровне потребовала разработки базы критериев [3, 6]. Связь патологии ПС с заболеваниями легких может быть тесной, а может отсутствовать. Наибольшие сложности связаны с разработкой критериев степеней единства. Ни один из критериев сам по себе не решал задачу такой дифференциации, но их сумма оказалась более информативной. Были предложены и использованы следующие критерии [3, 7]:

- 1) развитие патологии ЖКТ и ГБС после возникновения заболевания легких или на его фоне — 3 балла;
- 2) четкая (повторяющаяся) связь активных проявлений патологии ПС с обострением БА / ХОБЛ — 2 балла;
- 3) несоответствие значительного влияния факторов риска развития БА / ХОБЛ и их обострения существенному участию традиционных факторов риска гастродуоденальной и гепатобилиарной патологии — 1 балл;
- 4) функционально обратимый характер обострения исследуемых процессов в ПС — 1 балл;
- 5) острота обострения процесса (чаще в гастродуоденальной сфере) воспалительного, эрозивно-язвенного, геморрагического, рефлюксного характера — 2 балла;
- 6) высокая эозинофилия крови (> 10 %) и мокроты — 1 балл;
- 7) проявления внелегочной аллергии — 1 балл;
- 8) высокий показатель бронходилатационного теста — 1 балл.

Об отсутствии патогенетической связи исследуемой патологии с БА / ХОБЛ свидетельствовали альтернативные признаки (отрицательные значения баллов). Предложенные критерии положительного (подтверждение патогенетической связи) и отрицательного характера (отсутствие патогенетического единства) неодинаковы по значимости и могут быть измерены в баллах и иначе. Но они приемлемы как прецедент. Выявление критериев с соответствующим знаком, оцениваемых в сумме не менее чем 5 баллами (+ или —), было условием классификационного выбора в каждом случае.

Наибольшее значение имели такие показатели, как соотношение сроков развития заболеваний легких и ПС, соотношение времени обострения этих заболеваний и их обратимость, факторы риска, либо связанные с течением легочных заболеваний, либо характерные для патологии ЖКТ и ГБС, острота течения, аллергический характер. Преобладание положительных признаков свидетельствовало о связи процессов, отрицательных — об ее отсутствии. Чем выше была степень связи, тем с большей вероятностью возникновение патологии ЖКТ и ГБС можно было рассматривать как осложнение легочного заболевания, тем актуальнее становились задачи их

диагностики и лечения. Это и являлось "точкой приложения" предложенных нами клиничко-патогенетических критериев оценки связи легочного заболевания и сопутствующей ему патологии пищеварительной системы. Полярный характер выбора классификационного решения позволил с относительной надежностью констатировать 2 альтернативные группы изменений: изменения ЖКТ и ГБС, патогенетически связанные с БА, и изменения, не имеющие патогенетической связи с БА — предшествующие, сопутствующие ей и интеркуррентные. На 1-ю группу в общей структуре патологии пришлось 20 %, на 2-ю — 70 %.

К числу патологических изменений с весьма вероятной патогенетической связью с БА / ХОБЛ и развившихся по типу осложнений в результате гипоксических, стрессорных, интоксикационных и других патогенных влияний были отнесены гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), симптоматические язвы и эрозия желудка и 12-перстной кишки, функциональные расстройства желудка, синдром раздраженного кишечника, в части случаев — хронический гастрит и дуоденит и др.

Патология ПС при БА и ХОБЛ характеризовалась значительным сходством, которое проявлялось в частоте и структуре заболеваний (табл. 1), а также близостью демографических и нозологических характеристик, однозначностью критериев клиничко-патогенетической группировки, сходством основных факторов риска и методологии диагностических и терапевтических подходов.

Особенности патологии ПС были связаны с течением основных заболеваний и сводились к аллергии, рефлюксным и эрозивно-язвенным процессам в гастродуоденальной зоне при БА и к последствиям длительного курения, эндогенной интоксикации, необратимой обструкции бронхов и легочному сердцу при ХОБЛ. Очевидно отсутствие существенных отличий и сравниваемых лабораторных показателей при БА и ХОБЛ [8]. И это подтверждало сходство расстройств ПС при различных заболеваниях легких (табл. 2).

Следует отметить, что при весьма частом превышении нормы многих показателей различия были статистически достоверными лишь в частоте эози-

Таблица 2
Результаты сопоставления выраженности лабораторных нарушений при БА и ХОБЛ, сочетанных с патологией ПС

Показатели	БА, n (%) n = 286	ХОБЛ, n (%) n = 356	Разница, %
ЛИИ (> 2,1) 8	52 / 98 (53,1)	69 / 167 (41,3)	-11,8*
Глюкоза > 6,23 ммоль / л	84 / 247 (34,0)	87 / 335 (25,9)	-7,1*
Холестерин > 6,2 ммоль / л	58 / 152 (38,2)	39 / 131 (29,8)	-8,4
АЛТ > 40 Ел	39 / 269 (14,5)	44 / 348 (12,6)	-1,9
АСТ > 38 Ел	37 / 269 (13,8)	51 / 348 (14,7)	+1,9
Фибриноген > 4,0 г / л	20 / 90 (22,2)	40 / 114 (35,1)	+12,9*
IgA > 3,4 г / л	2 / 63 (3,2)	13 / 84 (15,5)	+12,3*
IgE > 200 г / л	41 / 66 (62,1)	7 / 23 (30,4)	-31,7*
ЦИК > 90 ед	14 / 59 (23,7)	15 / 75 (20,0)	-3,7
Креатинин > 146 мкмоль / л	13 / 244 (5,3)	15 / 308 (4,9)	-0,4
Триглицериды > 2,57 ммоль / л	4 / 38 (10,5)	12 / 54 (22,2)	+11,7*
Эозинофилы > 6 %	8 / 98 (8,2)	15 / 167 (8,9)	+0,7
СРБ > 8 ед.	8 / 27 (29,6)	15 / 33 (45,5)	+15,9*

Примечание: * $p < 0,01$.

нофилии мокроты и уровне IgE при БА и в высокой концентрации фибриногена, триглицеридов, IgA и СРБ при ХОБЛ. Сравнительный анализ патологии ПС при БА и ХОБЛ выявил значительную общность в клиническом течении, симптоматологии, диагностической доказательности, системности поражения, терапевтических подходах и возможностях прогноза (табл. 3).

Большинство заболеваний, как правило, протекало в свойственной им форме. Однако, не являясь основной причиной госпитализации, на расстройства ЖКТ и ГБС в той или иной мере влияли особенности БА и ХОБЛ: интоксикация, аллергия, нарушение гемодинамики, длительное применение пероральных медикаментозных средств, в частности ГКС. При этом, оставаясь патологией "второго плана", непрофильной для пульмонологического стационара, она оказывалась диагностически и терапевтически не охваченной.

Патогенетически нарушения ПС при БА и ХОБЛ также характеризуется значительной общностью, однако некоторые процессы имеют свои особенности. Так, с частотой внелегочной аллергии и иммуноглобулинемии Е коррелировала частота эрозивно-язвенных поражений желудка и симптоматических язв. При ХОБЛ эта связь прослеживалась реже, но также имела. Длительная интоксикация, определяемая по результатам оценки характера мокроты, по нарастанию лейкоцитоза, ЛИИ, повышению СОЭ, по уровню СРБ и фибриногенемии была характерна, главным образом, для ХОБЛ и, по-видимому, лежала в основе весьма частых атрофических (субатрофических) процессов в слизистых желудка и 12-перстной кишки. Эти явления нередко регистрировались и при БА.

Таблица 1
Частота основных видов патологии ПС при БА и ХОБЛ

Заболевания ПС	БА, n (%) n = 562	ХОБЛ, n (%) n = 672
ГЭРБ	33 (5,6)	20 (3,0)*
Гастрит	129 (22,9)	150 (22,3)
Язвенная болезнь	81 (14,4)	74 (11,0)
Панкреатит	53 (9,4)	53 (7,9)
Холецистит	124 (22,1)	171 (25,4)
Гепатит	8 (1,4)	22 (3,3)
Стеатоз	41 (7,3)	86 (12,8)*
Заболевания кишечника	24 (4,3)	59 (8,8)*

Примечание: * $p < 0,01$.

Возможности обследования и лечения больных БА и ХОБЛ с патологией ЖКТ и ГБС в условиях пульмонологического отделения оказываются существенно меньшими, чем в специализированном гастроэнтерологическом стационаре [4, 7]. Это обусловлено различными причинами:

- преимущественное внимание лечащих врачей (и самих пациентов) к БА и ХОБЛ;
- терапевтическая коррекция гастроэнтерологических заболеваний даже в тех случаях, когда она назначалась, не была комплексной;
- неполный контроль над эффективностью использованных мер коррекции;
- финансовые причины;
- не назначались средства коррекции.

Возможны 2 алгоритма гастроэнтерологического обследования больных БА и ХОБЛ [6]. Первый, при предварительном догоспитальном обследовании, используется лишь для контроля, второй, при отсутствии предварительного обследования, предполагает его проведение после устранения тяжелых проявлений обострения БА и ХОБЛ с последующим контролем перед выпиской. Существует 3 варианта тактики терапевтической коррекции заболеваний ПС при БА и ХОБЛ: 1) проведение минимальной по

объему и профилактической по назначению коррекции в случаях ремиссии; 2) курс симптоматической терапии при умеренном обострении процессов; 3) курс терапии, включающей полный комплекс методов лечения при выраженном обострении. В применении 3-го варианта терапии нуждаются до 40 % больных БА и ХОБЛ. При сочетании БА и ХОБЛ с заболеваниями ПС необходимо уделять внимание и сопутствующей патологии.

Заключение

1. Расстройство ПС — один из наиболее частых и тяжелых видов внелегочной висцеральной патологии, сочетающийся с БА и ХОБЛ и осложняющий их течение. Это типичный пример формирования коморбидной патологии. Частота и структура нарушений ПС зависят от клинко-патогенетической вариантности, степени тяжести, длительности и фазы течения заболеваний легких. Больные БА и ХОБЛ с заболеваниями ПС составляют соответственно 50,9 % и 53,0 % от общего числа.
2. Заболевания ПС при БА, а особенно при ХОБЛ наиболее характерны для мужчин, больных старше 60 лет, с длительностью заболевания легких > 10 лет, среднетяжелого и тяжелого течения, с гормонозависимостью. Сочетание патологии бронхов и ПС способствует формированию в той или иной степени выраженного синдрома взаимного отягощения. Это создает условия для более тяжелого течения БА / ХОБЛ и для более затяжного и тяжелого течения патологии ПС.
3. Клиническое течение заболеваний ПС у больных БА и ХОБЛ отличается малым количеством симптомов, умеренным характером функциональных и обменных нарушений, сочетанностью и каскадностью вовлечения в процесс изменений различных отделов ПС, инертностью течения, соподчиненностью с основным заболеванием либо автономностью. Имеются 3 варианта сочетания БА и ХОБЛ и заболеваний ПС: с патологией ЖКТ, с патологией ГБС и с сочетанной патологией этих систем.
4. Патологические изменения ПС можно разделить на 2 группы: патогенетически связанные с легочным заболеванием и не имеющие с ним патогенетической связи (предшествующие и интеркуррентные). К первым относятся ГЭРБ, симптоматические язвы и эрозия желудка и 12-перстной кишки, функциональные расстройства желудка и кишечника. К предшествующим — хроническая язвенная болезнь, холецистит, заболевания печени, поджелудочной железы, кишечника, к интеркуррентным — редкие случаи лекарственных поражений. В общей структуре на долю 1-ю группы приходится 20,0 %, 2-й — 70,0 %.
5. Среди критериев патогенетической связи патологии ПС и при БА, и при ХОБЛ наибольшее значение имеют: соотношение сроков развития заболеваний; соотношение времени обострения этих заболеваний; преобладающее значение факторов

Таблица 3
Сопоставление общеклинических показателей при БА и ХОБЛ, сочетанных с патологией пищеварительной системы

Показатели	БА, n = 286	ХОБЛ, n = 356	Разница
Мужчины, %	52,7	75,0	+22,3*
Возраст > 70 лет, %	30,6	57,6	+27,0*
Заболевания ПС			
в ремиссии, %	79,6	77,1	-2,8
в обострении, %	20,4	22,9	+2,5
Развитие на фоне заболеваний легких, %	16,4	13,4	-3,0
Течение по типу осложнения, %	11,7	15,3	-3,6
Без обострения на фоне заболевания легких, %	71,3	76,3	+5,0
С обострением на фоне заболевания легких, %	18,4	19,2	+0,8
Сочетание обострения патологии ПС и обострения заболевания легких, %	20,5	17,8	-2,8
ДН II–III ст., %	48,2	46,0	-1,8
Легочно-сердечная недостаточность, %	8,8	13,2	+4,4
Внелегочная аллергия, %	43,3	6,1	-37,2
Эозинофилия крови, %	19,4	19,3	-0,1
Эозинофилия мокроты, %	30,1	9,1	-21,0
Положительный бронхо-дилатационный тест, %	97,6	29,6	-68,2
Применение пероральных сГКС, %	14,0	3,5	-11,5
Фактор курения, %	30,0	88,0	+58,0
<i>H. pylori</i> , %	72,7	46,1	-26,8
Лечение заболеваний ПС, %	47,2	42,6	-5,4

Примечание: ДН – дыхательная недостаточность; * – $p < 0,01$.

риска, либо связанных с течением легочных заболеваний, либо характерных для патологии ЖКТ и ГБС; острота течения. Преобладание положительных признаков свидетельствует в пользу связи процессов, отрицательных — об ее отсутствии. Чем выше степень связи, тем в большей мере возникновение патологии ЖКТ и ГБС можно рассматривать как осложнение легочного заболевания и тем актуальнее задачи ее диагностики и лечения.

6. И при БА, и при ХОБЛ заболевания ПС характеризуются значительным сходством частоты и структуры, демографических и нозологических признаков, однозначностью критериев клинико-патогенетической группировки, основных факторов риска и методологии диагностических и терапевтических подходов. Однако патология ПС может иметь особенности, зависящие от основного заболевания: аллергия, рефлюксные и эрозивно-язвенные процессы в гастродуоденальной зоне при БА и эндогенная интоксикация, необратимая обструкция и легочное сердце при ХОБЛ.
7. Существуют 2 алгоритма гастроэнтерологического обследования больных БА и ХОБЛ. Первый, при предварительном обследовании в поликлинике, преследует лишь контрольные цели, второй, при отсутствии предварительного обследования, предполагает его проведение после устранения тяжких проявлений обострения БА и ХОБЛ с последующим контролем перед выпиской. Тактика терапевтической коррекции заболеваний ПС при БА и ХОБЛ имеет 3 варианта: минимальная по объему и профилактическая по назначению коррекция в случае ремиссии; курсовое применение симптоматической терапии при умеренном обострении процессов; курс лечения, включающий в себя полный комплекс методов лечения, при выраженном обострении. В приме-

нении последнего варианта коррекции нуждаются ~ 40 % больных.

Литература

1. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. СПб.; 2006.
2. Кириллов М.М., Кириллов С.М. Патология пищеварительной системы при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких (общность и отличия). Саратов; М.; 2007.
3. Гембицкий Е.В., Кириллов С.М., Кириллов М.М. и др. Клинико-патогенетическая группировка патологии пищеварительного тракта у больных бронхиальной астмой. В кн.: VI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск; 1996. 17, № 42.
4. Гембицкий Е.В., Кириллов С.М., Кириллов М.М. и др. Заболевания пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой; Клини. мед. 2000; 3: 54–57.
5. Медведев В.В., Волчек Ю.З. Клиническая лабораторная диагностика. СПб.; 2006.
6. Кириллов С.М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 1997.
7. Кириллов С.М. Особенности патологии пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких; Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2008.
8. Кириллов М.М., Кириллов С.М., Минченко И.И. и др. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (лабораторные сопоставления). Вестн. новых мед. технол. 2007; 1: 130–132.

Информация об авторах

Кириллов Сергей Михайлович — д. м. н., начальник гастроэнтерологического отделения ЦВКГ им. А.А.Вишневого Минобороны РФ; тел.: (8-916) 603-68-54

Кириллов Михаил Михайлович — д. м. н., проф. кафедры терапии Саратовского военно-медицинского института; тел.: (845) 265-87-03; e-mail: profkir@rambler.ru

Поступила 14.01.10

© Кириллов С.М., Кириллов М.М., 2010

УДК [616.248+616.24-036.12]-06:616.3-07

Зависимость различных аспектов качества жизни больных бронхиальной астмой от социальных, клинических, лабораторных, функциональных показателей

1 – Самарская областная клиническая больница им. М.И.Калинина: 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159;

2 – ГО ВПО «Самарский государственный экономический университет»: 443090, Самара, ул. Советской Армии, 141

I.L.Fridman, E.V.Sukhova

Relationship between various aspects of quality of life and social, clinical, laboratory, and functional parameters in patients with bronchial asthma

Summary

Patients with bronchial asthma were examined using clinical, laboratory, and functional methods and a special quality of life questionnaire. Their social status was also analyzed. Subjective evaluation of quality of life was found to be influenced by clinical, laboratory and functional parameters and predominantly by social status of patients.

Key words: quality of life, bronchial asthma, social status.

Резюме

Обследование больных бронхиальной астмой (БА) проводилось при помощи клинических, лабораторных и функциональных методов, изучались их социальные характеристики, осуществлялось анкетирование посредством специального опросника по изучению качества жизни (КЖ). С помощью современных статистических методов было доказано, что на субъективную оценку параметров КЖ пациентов с БА имеют прямое и обратное влияние клинические, лабораторные и функциональные показатели, однако в большей степени – социальные характеристики больных.

Ключевые слова: качество жизни, бронхиальная астма, социальные параметры.

Бронхиальная астма (БА) является самой распространенной патологией органов дыхания. В России, как и в большинстве стран Европы, БА распространена среди ~ 5 % взрослого и > 7 % детского населения. В целом в России насчитывается > 7 млн больных БА [1, 2]. Заболевание сопровождается широким спектром морфологически выраженных висцеральных поражений (пищеварительной системы, сердца, почек), в ряде случаев приводящих к формированию клинически выраженной сопутствующей патологии [3, 4]. При БА также развиваются различного рода психологические нарушения: обратимые невротические реакции, затем соматические и, наконец, психоорганические [5]. Выраженность эмоциональных расстройств при БА зависит от длительности и тяжести ее течения [6]. Соматическая патология ведет к психоэмоциональным расстройствам, нарушается межличностное взаимодействие. При длительно текущем заболевании снижается социальный статус. Перечисленные изменения укладываются в комплексное понятие качества жизни (КЖ) [7].

Для оценки КЖ больных существует множество опросников [8]. Однако до настоящего времени не проводилось исследование по выявлению социальных, клинических, лабораторных, функциональных показателей, которые влияют на различные параметры КЖ.

Целью данной работы было выявление социальных, клинических, лабораторных показателей, которые значимо влияют на параметры КЖ у больных БА.

Материалы и методы

Были обследованы 202 больных БА, жителей Самары, в возрасте от 24 до 68 лет, которые проходили курс стационарного лечения в ГБ № 4 или областной больнице с августа по ноябрь 2008 г. Среди пациентов с БА среднетяжелого течения были 49 мужчин (средний возраст – $32,55 \pm 18,53$ года, средняя длительность заболевания – $7,684 \pm 6,470$ года) и 57 женщин (средний возраст – $55,22 \pm 13,35$ года, средняя длительность заболевания – $9,41 \pm 7,71$ года). Среди пациентов с БА тяжелого течения были 40 мужчин (средний возраст – $56,95 \pm 13,76$ года, средняя длительность заболевания – $11,75 \pm 7,81$ года) и 52 женщины (средний возраст – $62,06 \pm 12,20$ года, средняя длительность заболевания – $12,80 \pm 8,62$ года). Были использованы общепринятые методы обследования больных БА.

Для оценки КЖ пациентов использовался Респираторный опросник Госпиталя св. Георгия (*Saint George Respiratory Questionnaire hospital* – SGRQ). Все ответы можно объединить в следующие группы: субъективная оценка степени выраженности заболе-

Таблица 1

Коэффициент корреляции (*r*) параметров КЖ с изученными показателями у мужчин со среднетяжелой БА

	Субъективная оценка степени выраженности заболевания	Субъективная оценка ограничения активности	Субъективная оценка выраженности психологических проблем	Субъективная оценка степени общего дистресса
Инвалидность	-0,699955	0,781526	0,59078	0,675105
Возраст	0,671291	-0,82319	-0,70905	-0,78508
Количество приступов удушья в сутки	-0,334741	0,4288	0,510317	0,505537
Наличие детей	-0,599753	0,712159	0,600119	0,66558
Общее состояние	-0,523038	0,576628	0,566269	0,58221
Глюкоза	-0,263123	0,432341	0,112131	0,174325
ЖЕЛ	-0,204238	0,267201	0,103007	0,174667
ОФВ ₁	0,2445329	-0,33817	-0,175	-0,254
ПОС	0,2386307	-0,39426	-0,11076	-0,24666

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с, ПОС – пиковая объемная скорость.

вания; субъективная оценка ограничения активности вследствие БА; субъективная оценка степени психологических проблем, вызванных БА; субъективная оценка степени общего дистресса вследствие БА. Проводилось анкетирование всех больных с 3-го по 5-й день пребывания в стационаре.

Рассчитывали основные числовые статистические характеристики: среднее арифметическое, дисперсию, среднее квадратическое отклонение, парный коэффициент корреляции Пирсона и его статистическую значимость. Проводили корреляционный анализ в парной линейной зависимости, многофакторный анализ.

Результаты

У мужчин со среднетяжелой БА субъективная оценка степени выраженности заболевания составила в среднем $61,64 \pm 7,32$ балла, а субъективная оценка ограничения активности вследствие БА – $31,19 \pm 9,33$ балла. Показатель субъективной оценки степени психологических проблем, вызванных БА, достиг $30,98 \pm 5,89$ балла, субъективная оценка степени общего дистресса вследствие заболевания – $36,14 \pm 4,75$ балла.

У женщин со среднетяжелой БА субъективная оценка степени выраженности заболевания составила $57,10 \pm 8,15$ балла, субъективная оценка ограничения активности вследствие БА – $41,04 \pm 10,03$ балла, субъективная оценка степени психологических

проблем, вызванных заболеванием, – $34,16 \pm 16,94$ балла, субъективная оценка степени общего дистресса вследствие БА – $40,05 \pm 6,12$ балла.

У мужчин, страдающих тяжелой БА, показатели SGRQ были следующими: субъективная оценка степени выраженности заболевания – $54,78 \pm 7,46$ балла, субъективная оценка ограничения активности – $45,85 \pm 9,02$ балла, субъективная оценка степени психологических проблем, вызванных БА, – $37,00 \pm 6,71$ балла, субъективная оценка степени общего дистресса вследствие заболевания – $42,63 \pm 4,91$ балла. У женщин с тяжелой БА эти показатели были такими: $52,64 \pm 8,22$; $51,81 \pm 11,13$; $40,94 \pm 9,04$ и $46,17 \pm 6,67$ балла соответственно.

Проведенный анализ показал, что не все параметры КЖ одновременно коррелируют с определенными социальными, клиническими, лабораторными, функциональными показателями. Были отобраны только те характеристики, с которыми коррелируют одновременно все параметры КЖ. В табл. 1 представлены их значения для мужчин с БА среднетяжелого течения. Имеется как прямая, так и обратная корреляция параметров КЖ с социальными, клиническими, лабораторными показателями – высокая, средняя и низкая. Высока корреляция всех характеристик КЖ у мужчин с социальными факторами: возрастом, инвалидностью и наличием детей.

Результаты анализа показателей мужчин с тяжелой БА представлены в табл. 2. Выявлена высокая, средняя и низкая корреляция. Значимой является

Таблица 2

Коэффициент корреляции (*r*) параметров КЖ с изученными показателями у мужчин с тяжелой БА

	Субъективная оценка степени выраженности заболевания	Субъективная оценка ограничения активности	Субъективная оценка выраженности психологических проблем	Субъективная оценка степени общего дистресса
Инвалидность	-0,39462	0,524786	0,287419	0,401342
Возраст	-0,59385	0,470451	0,523425	0,492037
Образование	0,536737	-0,62849	-0,44955	-0,54089
Систолическое АД	-0,60568	0,454311	0,356713	0,359094
СОЭ	-0,0378	0,094594	0,204863	0,191812
Лейкоциты	0,029177	-0,03965	-0,19019	-0,15273
ОФВ ₁	0,613446	-0,62093	-0,40506	-0,48505
ФЖЕЛ	0,46138	-0,6191	-0,32756	-0,46617

Примечание: АД – артериальное давление, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 3

Коэффициент корреляции (r) параметров КЖ с изученными показателями у женщин со среднетяжелой БА

	Субъективная оценка степени выраженности заболевания	Субъективная оценка ограничения активности	Субъективная оценка выраженности психологических проблем	Субъективная оценка степени общего дистресса
Наличие работы	0,489025	-0,41835	-0,42048	-0,34909
Инвалидность	-0,52247	0,704312	0,729453	0,665182
Общее состояние	-0,43316	0,420026	0,410319	0,355761
Дыхательная недостаточность	-0,35484	0,354337	0,309242	0,280201

корреляция параметров КЖ с образовательным цензом, характеристиками функции внешнего дыхания — ОФВ₁ и ФЖЕЛ.

У женщин с БА среднетяжелого течения также не все изученные социальные, клинические, лабораторные и функциональные показатели одновременно коррелировали со всеми параметрами КЖ. Тем не менее такие показатели были выявлены (табл. 3). Как видно из табл. 3, корреляция высокой степени отсутствовала. Имеется средняя корреляция — как прямая, так и обратная. Для данной категории больных значима зависимость параметров КЖ от наличия работы, инвалидности и общего состояния.

В табл. 4 представлены показатели, от которых одновременно зависят все параметры КЖ у женщин с тяжелой БА. Высокой корреляции нет. Значима зависимость параметров КЖ от возраста, лекарственной непереносимости и выраженности дыхательной недостаточности.

Обсуждение

Интерпретация результатов опросника SGRQ подразумевает, что, чем ближе к 100 баллам значение параметра, тем ниже его субъективная оценка. У мужчин со среднетяжелой БА (III группа инвалидности) заболевание субъективно оценивается как менее выраженное. В остальных случаях корреляция прямая: у больных с III группой инвалидности психологических проблем больше, и дистресс у них выражен сильнее. Чем старше пациент, тем более выраженным он считает БА. Чем моложе больной, тем ниже он оценивает собственную активность, тем больше, по его мнению, у него психологических проблем

и выраженность дистресса. С показателями КЖ прямо коррелирует наличие детей: чем больше детей, тем ниже оценка активности, выраженности психологических проблем и дистресса.

У мужчин с тяжелой БА субъективная оценка степени выраженности заболевания прямо зависит от образовательного ценза: чем выше уровень образования, тем хуже оценка. С субъективной оценкой активности, выраженности психологических проблем и дистресса зависимость обратная: чем ниже уровень образования, тем ниже оценка активности. При этом психологические проблемы и общий дистресс воспринимаются острее. Возможно, имеет значение и уровень информированности.

У женщин со среднетяжелой БА субъективные оценки снижения активности, наличия психологических проблем и дистресса находятся в обратной зависимости от наличия работы: если пациентка работает, то данные проблемы беспокоят ее меньше. С общим состоянием обратно коррелирует субъективная оценка степени выраженности заболевания: если состояние удовлетворительное, КЖ по данному показателю оценивается как относительно хорошее.

У женщин с тяжелой БА выявлена обратная зависимость параметров КЖ от возраста: чем моложе женщина, тем ниже она оценивает собственную активность, а психологические проблемы и дистресс представляются более явными. Наличие лекарственной недостаточности прямо коррелирует со степенью выраженности заболевания (чем больше количество препаратов, которые женщина не переносит, тем сильнее, по ее мнению, выражено заболевание). С дыхательной недостаточностью прямо связана субъективная оценка степени ограничения

Таблица 4

Коэффициент корреляции (r) параметров КЖ с изученными показателями у женщин с тяжелой БА

	Субъективная оценка степени выраженности заболевания	Субъективная оценка ограничения активности	Субъективная оценка выраженности психологических проблем	Субъективная оценка степени общего дистресса
Возраст	0,618772	-0,5161	-0,37398	-0,40687
Одышка	-0,34682	0,40835	0,422432	0,440996
Длительность заболевания	-0,3802	0,317339	0,397484	0,370279
Лекарственная непереносимость	0,429949	-0,51746	-0,54114	-0,56491
Палочкоядерные нейтрофилы	0,20324	-0,3797	-0,51566	-0,52182
ФЖЕЛ	0,149806	0,219892	0,175879	0,267456
Дыхательная недостаточность	-0,45323	0,593547	0,585753	0,63087

активности, выраженности психологических проблем и дистресса: чем больше дыхательная недостаточность, тем ниже активность, сильнее дистресс и тем больше психологических проблем.

Таким образом, в результате данного исследования были выявлены факторы, влияющие на оценку КЖ у мужчин и женщин, страдающих БА.

Заключение

1. У мужчин с БА среднетяжелого течения параметры КЖ зависят от социальных характеристик: возраста, инвалидности и наличия детей.
2. У мужчин с БА тяжелого течения КЖ связано с образовательным цензом и функциональными показателями легких.
3. У женщин со среднетяжелой БА оценку КЖ определяют наличие работы, инвалидности и общее состояние.
4. У женщин с БА тяжелого течения параметры КЖ значимо коррелируют с возрастом, лекарственной непереносимостью и выраженностью дыхательной недостаточности.

Литература

1. Бронхиальная астма. Национальный консенсус, принятый на V Национальном конгрессе по болезням органов дыхания. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997. 460.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997.
3. Шаповалова Т.Т., Кириллов М.М., Шашина М.М. и др. Внелегочная висцеральная сфера при неспецифических заболеваниях легких (нефрологические аспекты). В кн.: Материалы Всероссийского симпозиума. Саратов; 1998. 59–60.
4. Кириллов М.М., Шаповалова Т.Г., Шашина М.М. и др. Внелегочная патология у больных бронхиальной астмой (клинико-морфологические аспекты). Пульмонология 2000; 3: 50–53.
5. Костюнина З.Г. Психические нарушения при бронхиальной астме. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 1971; 71 (4): 578–583.
6. Филипов В.Л. Патогенетическая психотерапия в системе комплексного лечения больных бронхиальной астмой. Пробл. пульмонологии 1980; 8: 317–321.
7. Гнездилова Е.В. Клинико-психологические характеристики больных бронхиальной астмой и способы их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 1997.
8. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Чучалин А.Г. Оценка влияния образовательных программ в пульмонологии (астма-школы) на качество жизни больных бронхиальной астмой (первый опыт применения в России опросника SF-36 в пульмонологии). Пульмонология 1997; 3: 18–22.

Информация об авторах

Фридман Ирина Леонидовна – зам. главного врача Самарской областной клинической больницы им. М.И.Калинина, врач высшей квалификационной категории; тел.: (846) 372-51-54; e-mail: fridman-irina@mail.ru

Сухова Елена Викторовна – д. м. н., проф., зав. кафедрой безопасности жизнедеятельности населения Самарского государственного экономического университета; тел.: (846) 222-49-68; e-mail: suchova@mail.radiant.ru

Поступила 22.09.09
© Фридман И.Л., Сухова Е.В., 2010
УДК 616.248-07

Клинические исследования портативного электрохимического анализатора монооксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе

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

Han Do O, G.L.Osipova, E.V.Babarskov

Clinical testing of a portable electrochemical analyzer of nitric oxide (NO) in the exhaled air

Summary

The aim of this study was to assess clinical utility of a portable electrochemical NO analyzer NObreath (Bedfont Scientific, Ltd) in screening and monitoring of efficacy of drug therapy of bronchial asthma patients. NO concentration in the exhaled air (NOex) was measured in healthy volunteers and asthmatics. We found that the mean morning and evening NOex in healthy volunteers for 4 week period were 16.2 and 17.4 ppb, respectively. In patients with newly diagnosed mild asthma, the NOex correlated with lung function. In moderate persistent asthma patients, the obtained data correlated with PEF and results of the ACT test which allowed adjusting doses of ICS (fluticasone dipropionate). Three-month therapy and monitoring allowed 35 % reduction in the maintenance dose of ICS. In hospitalized patients with exacerbation of moderate persistent asthma treated with budesonide, NOex decreased approximately by 40 % to the 7th day of the therapy. This suggests NOex is to be more sensitive marker of airway inflammation compared to lung function. In conclusion, NObreath allows selective and reproducible measuring NO concentration in the exhaled air and could be used both for early detection of asthma and monitoring treatment effects.

Key words: nitric oxide, analyzer, bronchial asthma, inflammation.

Резюме

Целью исследования было изучение возможности применения прибора *NObreath (Bedfont Scientific Ltd)*, для определения концентрации монооксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе человека в норме и при бронхиальной астме (БА), а так же в процессе проводимой антиастматической терапии. В исследовании принимали участие 60 человек, которые были разделены на 4 группы: 1 состояла из здоровых добровольцев, а 3 другие составляли больные atopической бронхиальной астмой (АБА), легкой и средней степени тяжести. Установлено, что средние значения содержания NO в выдыхаемом воздухе здоровых добровольцев, измеряемые 3-кратно утром и вечером в течение 4 нед., достоверно не отличаются и составляют 16,2 и 17,4 ppb. В группе амбулаторных больных с впервые установленным диагнозом АБА легкой степени обнаружена корреляция показаний прибора с параметрами функции внешнего дыхания (ФВД). В группе амбулаторных больных с диагнозом персистирующая АБА средней степени тяжести отмечена корреляция показаний прибора с параметрами пиковой скорости выдоха и результатами теста по контролю над астмой исходно и в процессе лечения, что позволило индивидуально титровать назначаемые дозы ингаляционных глюкокортикостероидов — иГКС (флутиказона дипропионат). В результате лечения и мониторинга изучаемых показателей средняя поддерживающая доза иГКС через 3 мес. лечения у больных данной группы была снижена в среднем на 35 %. В группе госпитализированных больных с обострением персистирующей АБА средней степени тяжести отмечено, что на фоне проводимой противовоспалительной терапии иГКС (будесонид) содержание NO в выдыхаемом воздухе снижалось на 7-е сут. лечения приблизительно на 40 %. То есть, NO как биологический маркер воспалительного процесса дыхательных путей более динамичен по сравнению с показателями ФВД. Таким образом, прибор *NObreath* продемонстрировал хорошую воспроизводимость результатов измерения NO и может быть использован как для раннего выявления больных АБА, так и для мониторинга эффективности применяемых схем лечения.

Ключевые слова: оксид азота, анализатор, бронхиальная астма, воспаление.

В последнее 10-летие во всем мире возрос интерес ученых к исследованию маркеров воспаления при бронхиальной астме (БА). Основными требованиями к методам, определяющим возможность исследования маркеров воспаления, являются простота и нетравматичность вмешательства, возможность использования приборов в амбулаторных условиях, возможность регулярного мониторингирования эффективности проводимой терапии, применения для диагностики БА.

Оксид азота (II) — NO — был открыт в 1774 г. англичанином Джозефом Пристли (1733–1804) [1].

Молекула NO содержит 1 неспаренный электрон, поэтому обладает парамагнитными свойствами

и может быть зарегистрирована по сигналу электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Впервые в нашей стране сигнал ЭПР, обусловленный присутствием NO в биологических системах, был открыт в 1963 г. А.Ф.Ваниным и Р.М.Налбандяном [2]. Работая в то время в лаборатории Л.А.Блюменфельда в Институте химической физики АН СССР, они обнаружили новый сигнал ЭПР в пекарских дрожжах. Позже были обнаружены парамагнитные центры, дающие такой же сигнал ЭПР, в тканях животных. Сегодня известно, что NO — свободный радикал, производимый клетками, практически всех органов и тканей человека, среднее время жизни которого в организме составляет около 5 с. NO образуется из

аминокислоты L-аргинин под действием фермента, индуцибельной NO-синтазы, и является важнейшим информном, т. е. веществом-посредником, выделяющимся из нервных окончаний на поверхность тех клеток, которым предназначен сигнал. В физиологических концентрациях NO расширяет сосуды, снижает давление крови, препятствует тромбообразованию, повышает активность макрофагов. Журнал *Science* в 1992 г. назвал NO молекулой года. Показано, что NO выделяется в дыхательных путях эпителиальными клетками и обнаруживается в выдыхаемом воздухе [3, 4]. Его концентрация особенно значительно повышается в случае возникновения эозинофильного воспаления дыхательных путей, характерного для бронхиальной астмы (БА) [5–7]. В свою очередь, установленная закономерность вызывает растущий интерес в связи с возможностью неинвазивного исследования аллергического воспаления при БА [5, 6, 8–10].

Уровень NO в выдыхаемом воздухе все чаще используется для оценки эффективности лечения БА, т. к. показана его связь с наличием воспаления [11]. Перспективно также применение рассматриваемого метода для проведения дифференциальной диагностики заболеваний легких. По данным ряда исследований, содержание NO в выдыхаемом воздухе у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) не повышено, в отличие от больных БА [12, 13].

Классическим "золотым стандартом" измерения NO в выдыхаемом воздухе является хемилюминесцентный метод, основанный на реакции NO с озоном (O_3) [14]. Однако хемилюминесцентные анализаторы дороги и требуют специально оборудованного помещения. В связи с этим за последнее 10-летие все более широкое применение в клинической практике находят портативные электрохимические анализаторы NO, одним из которых, и пока единственным зарегистрированным в России, является прибор *NObreath* (*Bedfont Scientific Ltd*, Великобритания). Известным недостатком, присущим электрохимическим анализаторам, является сравнительно невысокая селективность и чувствительность измерений, т. е. зависимость показаний прибора от наличия в воздухе посторонних примесей. Поэтому прибор *NObreath*, наряду с 2 другими коммерчески выпускаемыми электрохимическими анализаторами, прошел сравнительные испытания с "золотым стандартом" — хемилюминесцентным анализатором LRL2000 в компании *Logan Research Ltd* (Великобритания). В результате были сделаны следующие выводы:

1. Показания прибора *NObreath* оказались наиболее близкими к показаниям прибора LRL2000.
2. Лучшее соотношение "сигнал—шум", благодаря использованию усовершенствованного сенсора, и наименьший предел обнаружения (1 ppb).
3. Оригинальная комбинация бактериального фильтра и молекулярного сита в сменном мундштуке позволяет существенно уменьшить перекрестную реакцию прибора на водяные пары и углекислый газ, содержащиеся в выдыхаемом воздухе.

Целью наших исследований было изучение возможности применения прибора *NObreath*, для определения концентрации NO в выдыхаемом воздухе человека в норме и при БА, а так же в процессе проводимой противоастматической терапии.

Материалы и методы

Исследования проводились в 4 этапа. На 1-м этапе исследования изучалось содержание NO в выдыхаемом воздухе у здоровых добровольцев, не курящих, не употребляющих кофе, кофеин, нитраты и не имеющих заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Содержание NO измерялось 3 раза подряд утром и вечером, ежедневно в течение 4 нед. В исследование были включены 10 добровольцев (2 мужчин и 8 женщин), средний возраст — $31,6 \pm 12,2$ года. Всем добровольцам были проведены кожные аллергологические пробы (*prick test*) со стандартным набором аллергенов. Результаты проб были отрицательными. Собран анамнез и проведен клинический осмотр.

На 2-м этапе изучалась возможность подтверждения предполагаемого диагноза БА у некурящих пациентов, впервые обратившихся за медицинской помощью. Измерение NO у каждого пациента проводилось во время 1-го визита 3 раза подряд, и рассчитывалось ближайшее целое среднее значение. Измерялись параметры функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю с — ОФВ₁) и проводился бронходилатационный тест с ингаляцией Вентолина, 200 мкг / доза, согласно рекомендациям GINA 2006 г. Всем больным также проводилось кожное тестирование с причинно-значимыми аллергенами, измерялись показатели насыщения крови кислородом (SpO₂) пульсоксиметром, изучался анамнез, проводился клинический осмотр. В результате проведенного обследования диагноз АБА подтвердился у 20 пациентов (14 мужчин и 6 женщин), средний возраст — $32,3 \pm 12,3$ лет.

Третий этап исследований включал в себя изучение возможности корректировки дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) у амбулаторных больных АБА. Коррекция доз проводилась с учетом параметров пикфлоуметрии (пиковой скорости выдоха — ПСВ), результатов АСТ-теста и содержания NO в выдыхаемом воздухе. Лечение проводилось в течение 3 мес. с ежемесячными визитами для контроля вышеперечисленных параметров. Измерение NO производилось во время каждого визита, по 3 раза у каждого пациента, и рассчитывалось среднее значение, округленное до ближайшего целого. В исследование были включены 20 пациентов с подтвержденным диагнозом персистирующей АБА средней степени тяжести (4 мужчин и 16 женщин), средний возраст — $35,4 \pm 14,5$ лет. Исходно все больные принимали иГКС, в пересчете на флутиказона дипропионат, в дозе 500 мкг в сутки и β_2 -агонист сальбутамол по потребности.

На 4-м этапе проводилось сравнительное исследование содержания NO в выдыхаемом воздухе и значений объема форсированного выдоха за 1-ю с

(ОФВ₁) у госпитализированных больных с персистирующей АБА средней степени тяжести в период обострения на фоне проводимой противовоспалительной терапии иГКС (будесонидом — в дозе 1 600 мкг в сут.) и небулайзерной терапии раствором бронхолитика (Беродуал — в дозе 2–4 мл в сут.). Измерения производились 1 раз в сут. у каждого пациента в течение первых 7 сут. лечения. В исследование были включены 10 пациентов (3 мужчины и 7 женщин), средний возраст — $37,6 \pm 10,2$ года.

Критериями исключения во всех группах являлись острые респираторные заболевания и табакокурение. Больным не рекомендовалось принимать кофе, кофеин, нитраты. Контроль табакокурения производился при помощи приборов *Smokerlyzer* (*Bedfont Scientific Ltd*, Великобритания), предназначенных для измерения содержания монооксида углерода (СО) в выдыхаемом воздухе. Исследования проводились при нормальной комнатной температуре воздуха (20 ± 5 °C).

Результаты и обсуждение

Как следует из данных табл. 1, средние по группе значения уровня NO в выдыхаемом воздухе здоровых добровольцев, измеряемые утром и вечером в течение 4 нед., составляют 16,2 и 17,4 ppb соответственно. Принимая во внимание индивидуальный разброс данных, можно заключить, что различие значений недостоверно, хотя это можно трактовать

Таблица 1
Средние значения и вариации уровня NO в выдыхаемом воздухе у здоровых добровольцев в течение 4-недельного исследования

№* пациента	Показания прибора, ppb	
	утро	вечер
1	15,3 ± 3,8	11,6 ± 2,2
2	17,2 ± 2,5	12,4 ± 2,4
3	19,2 ± 2,8	12,7 ± 2,3
4	22,1 ± 3,5	11,8 ± 2,5
5	24,1 ± 2,1	16,0 ± 3,6
6	25,0 ± 1,7	18,1 ± 3,3
7	13,8 ± 4,6	10,5 ± 1,9
8	14,5 ± 4,2	11,9 ± 2,2
9	17,4 ± 3,1	21,2 ± 2,6
10	16,9 ± 2,7	24,0 ± 3,1

Примечание: * – номер волонтера-добровольца.

и как результат активной экспозиции дыхательных путей в среде раздражителей и аллергенов в дневное время суток. Уровень СО в выдыхаемом воздухе у здоровых добровольцев не превышал 4 ppm, что свидетельствует об отсутствии табакокурильщиков в исследуемой группе.

Данные, представленные в табл. 2, указывают на корреляцию показаний прибора *NObreath* с величиной ОФВ₁ и увеличением ее обратимости после ин-

Таблица 2
Средние значения уровня NO в выдыхаемом воздухе, величина ОФВ₁ и коэффициент обратимости после ингаляции бронхолитика, насыщение крови кислородом (SpO₂), наибольшая величина диаметра волдыря кожных аллергопроб (prick test) у пациентов со впервые установленным диагнозом АБА

№ пациента	Уровень NO в выдыхаемом воздухе, ppb	Коэффициент обратимости ОФВ ₁ , %дож.	ОФВ ₁ , %	SpO ₂ , %	Prick test
1	36	83	21	98	3+
2	21	90	13	97	3+
3	38	85	20	96	3+
4	41	79	15	98	4+
5	29	92	12	97	2+
6	30	89	15	98	3+
7	35	81	16	98	3+
8	44	80	25	98	4+
9	32	85	14	96	3+
10	30	88	12	98	3+
11	29	92	13	96	3+
12	39	77	28	96	3+
13	40	80	22	97	3+
14	34	90	15	98	3+
15	33	87	17	98	3+
16	20	89	12	96	2+
17	31	85	14	96	3+
18	25	91	16	98	3+
19	37	81	21	96	3+
20	28	85	12	96	3+

галяции бронхолитика у большинства пациентов (85 %) с подтвержденным диагнозом БА. Исключением составляют пациенты № 2, 16, 18.

Приводим клинический пример.

Больной Т. 46 лет впервые обратился с жалобами на приступы удушья. Ранее больной обследовался, но тест на обратимость обструкции с бронхолитиком сальбутамолом был отрицательным. В результате проведенного нами обследования у больного были выявлены положительные кожные пробы к эпидермису собаки 4+, а содержание NO в выдыхаемом воздухе составило 44 ppb. Повторное проведение теста на обратимость с сальбутамолом дало прирост показателя ОФВ₁ на 25 %. Больному впервые был поставлен диагноз АБА и даны рекомендации по исключению контакта с аллергеном.

Уровень СО в выдыхаемом воздухе у пациентов этой группы был несколько выше, чем у здоровых добровольцев, но не превышали 6 ppm, что ниже пороговой величины для табакокурильщиков. Некоторое увеличение содержания СО, может объясняться увеличением скорости реакции катаболизма гемм-содержащих соединений, происходящей в присутствии фермента гемоксигеназы-1, продуцируемой клетками бронхиального эпителия и сосудистого эндотелия в результате возникновения хронического воспалительного процесса.

Табл. 3 наглядно иллюстрирует возможности прибора *NObreath* для мониторинга эффективности поддерживающей терапии и корректировки назначаемой дозы иГКС амбулаторным больным персистирующей БА средней степени тяжести. Показания прибора коррелируют с показаниями пикфлоуметра, особенно с вариабельностью ПСВ в процессе лечения, которая косвенно отражает гиперреактивность бронхов, т. е. интенсивность протекания хронического воспалительного процесса. Полученные данные, наряду с результатами АСТ-теста, позволили более чем у половины пациентов этой группы на 4-м

визите снизить назначаемые дозы вдвое, т. е. до 250 мкг в сутки. В целом же по группе средняя поддерживающая доза препарата была снижена на 35 %.

В табл. 4 приведены значения содержания NO в выдыхаемом воздухе и параметра ОФВ₁ у исследуемой группы госпитализированных больных с персистирующей АБА средней степени тяжести в фазе обострения. Показания прибора *NObreath* на 7-е сут. снижаются примерно на 40 %, более динамично отражая результаты противовоспалительной терапии, чем показатель ОФВ₁. Это позволяет более гибко регулировать назначаемую дозу и длительность терапии, а в результате — минимизировать побочные эффекты, характерные для ингаляционных и системных ГКС, а также снизить общую стоимость необходимых лекарственных препаратов.

Заключение

Портативный электрохимический анализатор NO, прибор *NObreath* (*Bedfont Scientific Ltd*, Великобритания), позволяет:

- 1) осуществлять специфичные и воспроизводимые измерения эндогенного NO в выдыхаемом воздухе;
- 2) проводить скрининговые исследования по раннему выявлению больных БА;
- 3) мониторировать эффективность применяемых схем лечения БА, гибко корректировать назначаемые дозы лекарственных препаратов и длительность проведения терапии как амбулаторных, так и госпитализированных больных.

Данные исследования были частично проведены в рамках НИР по Государственному контракту № 16.740.11.0010 Федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг."

Литература

1. Зеленин К.Н. Оксид азота (II): новые возможности давно известной молекулы. Соросов. образоват. журн. 1997; 10: 105–110.
2. Ванин А.Ф., Налбандян Р.М. Свободные радикалы нового типа в дрожжевых клетках. Биофизика 1966; 10: 167.
3. Gustafsson L., Leone A., Persson M. et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea-pigs and humans. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991; 181: 852–857.
4. Leone A., Gustafsson L., Francis P. et al. Nitric oxide is present in exhaled breath in humans: direct GC-MS confirmation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994; 201: 883–887.
5. Alving K., Weitzberg E., Lundberg J. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. Eur. Respir. J. 1993; 6: 1368–1370.

Таблица 3
Коррекция поддерживающей монотерапии иГКС в группе амбулаторных больных с персистирующей АБА средней степени тяжести в течение 3 мес. наблюдения

Визит	1-й	2-й	3-й	4-й
Средняя суточная доза препарата, мкг	500	500	375	325
Показания прибора				
<i>NObreath</i> , ppb	56	34	28	26
ПСВ, %	65	80	87	91
Вариабельность				
ПСВ, %	37	27	15	11
АСТ-тест, баллы	17	22	23	25

Таблица 4
Мониторинг среднего содержания NO в выдыхаемом воздухе и ОФВ₁ в группе госпитализированных больных персистирующей БА средней степени тяжести в период обострения на фоне лечения

Время от начала терапии, сутки	0	1	2	3	4	5	6	7
Показания прибора, ppb	58	54	48	43	40	38	36	35
ОФВ ₁ , %	57	60	62	64	66	69	72	75

6. Kharitonov S., Yates D., Robbins R. et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133–135.
7. Persson M., Zetterstrom O., Agrenius V. et al. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet* 1994; 343: 146–147.
8. Barnes P., Kharitonov S. Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax* 1996; 51: 233–237.
9. Kharitonov S., Barnes P. Exhaled nitric oxide: a marker of airway inflammation? *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 1996; 9: 542–548.
10. Lundberg J.O.N., Weitzberg E., Lundberg J.M., Alving K. Nitric oxide in exhaled air. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2671–2680.
11. Smith A., Taylor D. Is enhaled nitric oxide measurement a useful clinical test in asthma? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 5 (1): 49–56.
12. Robbins R., Floreani A., Von Essen S. et al. Measurement of exhaled nitric oxide by three different techniques. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1631–1635.
13. Rutgers S., Postma D., van der Mark T., Koeter G. Nitric oxide in exhaled air in COPD. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (Suppl. 23): 13s.
14. Kharitonov S., Alving K., Barnes P. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendation. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1683–1693.

Информация об авторах

О Хан До – к. м. н., зав. отделом биоэнергетики ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: 8 (916) 407-10-99

Осипова Галина Леонидовна, д. м. н., ведущий научный сотрудник ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 466-93-63; e-mail: himic@nm.ru

Бабарсков Евгений Викторович – к. т. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 396-53-09, (495) 465-52-64; e-mail: babarskov@mail.ru

Поступила 10.09.11
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-008.7-074



ДИАГНОСТИКА АСТМЫ И КОНТРОЛЬ ЛЕЧЕНИЯ

Портативный ручной монитор окиси азота NOBreath в выдыхаемом воздухе



“Портативный и простой в использовании прибор **NObreath**, производства компании **Bedfont Scientific Ltd.**, позволяет:

1. Осуществлять высоко специфичные и воспроизводимые измерения эндогенного монооксида азота в выдыхаемом воздухе;
2. Проводить скрининговые исследования по раннему выявлению больных бронхиальной астмой;
3. Проводить мониторинг эффективности применяемых схем лечения, гибко регулировать назначаемые дозы лекарственных препаратов и длительность проведения терапии, как амбулаторных, так и госпитализированных больных бронхиальной астмой.”

Согласно клиническим исследованиям
прибора **Nobreath** компании
Bedfont Scientific Ltd.
в НИИ Пульмонологии

- Тест **NO** окружающего воздуха
- Уникальная система **NobreathFlo** облегчает выполнение теста
- Маленький, легкий, портативный
- Питание от батарей (3хАА)
- Цветной сенсорный дисплей
- Одноразовые мундштуки с антибактериальным фильтром



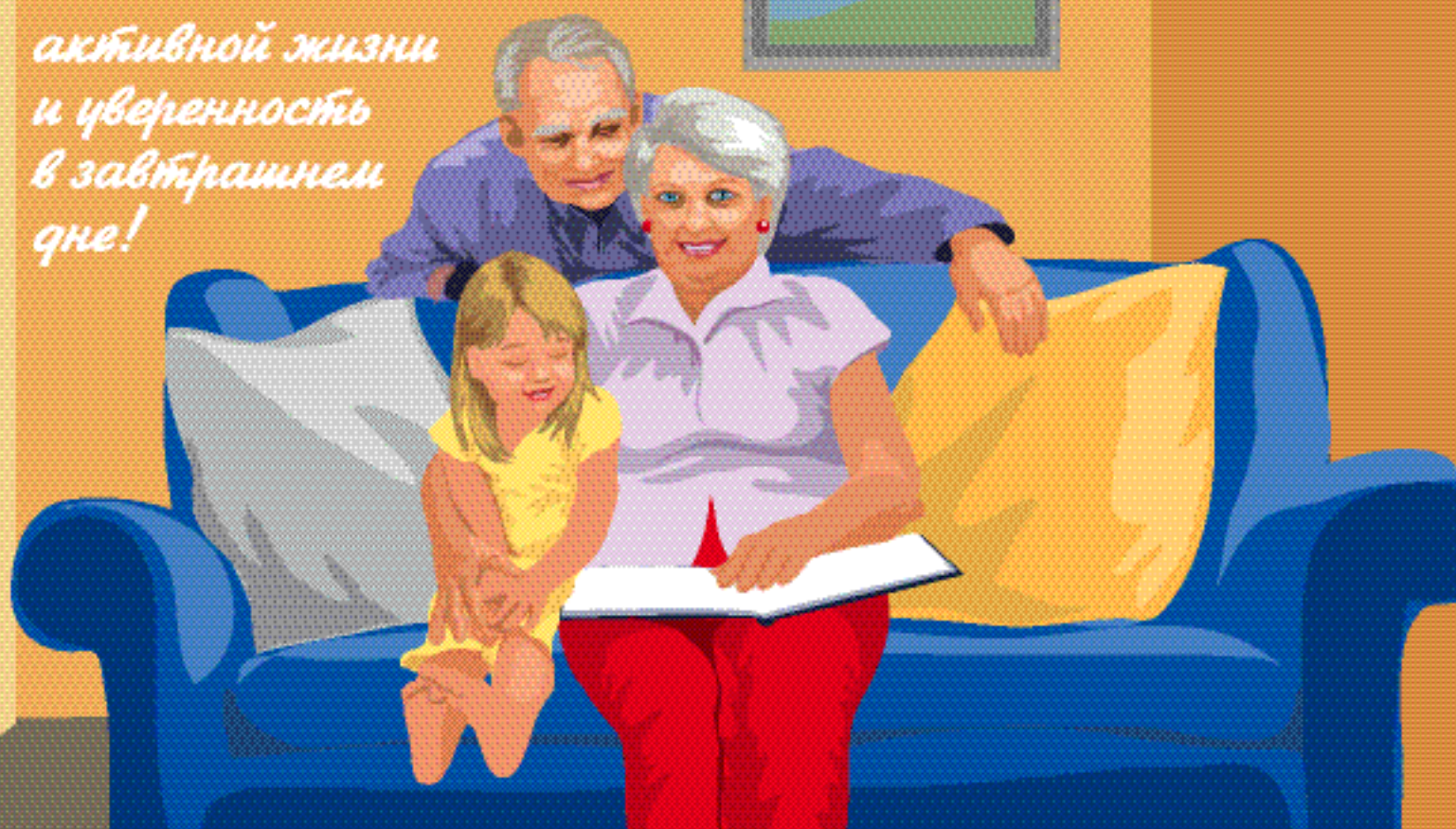
ПО ВОПРОСАМ ПРИОБРЕТЕНИЯ И
ДЕМОНСТРАЦИИ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИБОРА
ОБРАЩАЙТЕСЬ В КОМПАНИЮ “ИНФОМЕД”

Телефон: +7(499)158-9435, 943-9207
Адрес: 125190, г. Москва, Ленинградский пр-т, 80

www.infomed.com.ru



Симбикорнт®
подарил мне
возможность
активной жизни
и уверенность
в завтрашнем
дне!



Симбикорт® Турбухалер® 320/9 МКГ для всех пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ (ОФВ1 < 50 % от должного)¹

Симбикорт® – это:

- Увеличение переносимости физических нагрузок в течение дня ²
- Значительное улучшение качества жизни пациента ³
- 100 дополнительных дней без обострений в течение года ⁴
- Снижение смертности на 44% ⁵



1. Dasgupta, P. *Indivisible Capital and Investment*. Cambridge, MA: MIT Press, 1982.
2. Fisher, R. *Capital and Investment*. Cambridge, MA: MIT Press, 1982.
3. Dasgupta, P. *Capital and Investment*. Cambridge, MA: MIT Press, 1982.
4. Fisher, R. *Capital and Investment*. Cambridge, MA: MIT Press, 1982.
5. Fisher, R. *Capital and Investment*. Cambridge, MA: MIT Press, 1982.

Tous droits réservés. Toute réimpression ou utilisation non autorisée sans la permission écrite de la maison d'édition est formellement interdite.

File: 20160901-14-02 - court: 7700 043157801

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь к представителям компании «ИстраЗинекс» ООО «Лексид» (Валуйковский): 119384, Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1.
Тел.: +7 495 730 56 96, факс: +7 495 730 56 95.

АстраЗенека



Симбиокорт

С.Н.Авдеев, Г.Е.Баймаканова

Ингаляционные глюкокортикостероиды и риск развития пневмонии у больных хронической обструктивной болезнью легких

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

S.N.Avdееv, G.E.Baymakanova

Inhaled steroids and risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled steroids, community-acquired pneumonia.**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, внебольничная пневмония.

Как часто пневмония развивается у больных ХОБЛ?

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе [1]. По данным недавно выполненного исследования со всемирным охватом (BOLD), распространенность ХОБЛ II стадии и выше в мире среди лиц старше 40 лет составляет $10,1 \pm 4,8\%$, для мужчин — $11,8 \pm 7,9\%$ и для женщин — $8,5 \pm 5,8\%$ [2]. По данным исследования PLATINO, проведенного в странах Латинской Америки, распространенность ХОБЛ среди лиц старше 40 лет составляет от 7,8 до 20 % [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, сегодня ХОБЛ является 4-й лидирующей причиной смерти в мире и составляет 4,8 % всех причин смерти [4].

Внебольничная пневмония (ВП) также относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека. Заболеваемость ВП в развитых странах колеблется от 2 до 15 случаев на 1 000 человек в год, а летальность среди госпитализированных больных достигает 5–15 % [5–7].

Какие существуют взаимоотношения между ХОБЛ и ВП, или как часто пневмония развивается у больных ХОБЛ?

В настоящее время есть основания рассматривать ХОБЛ как фактор риска для развития ВП. Многочисленные исследования, посвященные изучению ВП, показали, что ХОБЛ упоминается как сопутствующая патология у 19–62 % пациентов с ВП (табл. 1) [8–17].

В исследовании *M.Merino-Sanches et al.* было показано, что заболеваемость ВП у больных с обострением ХОБЛ в 2 раза выше, чем у пациентов в общей популяции [18]. При обследовании 596 больных ХОБЛ было установлено, что общее число ВП у больных ХОБЛ составило 55,5 на 1 000 человеко-лет. В недавно проведенном нами исследовании частота встречаемости ВП у больных с обострением

ХОБЛ составила 18,7 % случаев [19], что согласуется с данными других авторов [18].

С другой стороны, среди больных ВП больные с обструктивными заболеваниями легких занимают довольно большой удельный вес. В исследовании *W.G.Boersma et al.* при проведении функциональных исследований среди 126 больных с ВП бронхиальная обструкция и бронхиальная гиперреактивность были выявлены в целом у 59 % пациентов [20]. На основании полученных данных авторы сделали предположение, что бронхиальная обструкция является фактором риска развития ВП.

D.M.Mannino et al. на основе базы данных 2 крупных эпидемиологических исследований (*Atherosclerosis Risk in Communities Study* и *Cardiovascular Health Study*), включавших в себя в совокупности 20 375 больных старше 45 лет, проанализировали риск развития ВП, требующей госпитализации в стационар [21].

Таблица 1
Доля больных ХОБЛ среди больных ВП

Исследование (автор, год)	Общее число больных	Больные с ХОБЛ	
		n	%
<i>J.Almirall et al.</i> , 1995 [8]	58	36	62
<i>M.Ruiz et al.</i> , 1999 [9]	89	48	54
<i>H.Georges et al.</i> , 1999 [10]	677	282	42
<i>J.Rello et al.</i> , 2002 [11]	460	159	35
<i>J.Rello et al.</i> , 2003 [12]	204	85	42
<i>J.M.Ruiz de Ona et al.</i> , 2003 [13]	129	43	33
<i>M.I.Restrepo et al.</i> , 2006 [14]	744	215	29
<i>J.Rello et al.</i> , 2006 [15]	428	176	41
<i>J.Sole-Violan et al.</i> , 2010 [16]	1 162	332	29
<i>C.Garcia-Vidal et al.</i> , 2010 [17]	1 041	304	29

Наименьшая частота ВП была выявлена у больных с нормальными функциональными показателями (1,5 на 1 000 человеко-лет), а максимальная — у больных ХОБЛ III и IV стадии (22,7 на 1 000 человеко-лет). После внесения поправок на сопутствующие заболевания, наличие ХОБЛ явилось фактором риска госпитализации по поводу ВП: ХОБЛ II стадии — отношение риска (ОР) — 2,25; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,35–3,75, ХОБЛ III и IV стадии — ОР — 5,65; 95%-ный ДИ — 3,29–9,67. Таким образом, наличие ХОБЛ и ее тяжесть явились независимыми предикторами развития ВП, требующими госпитализации в стационар.

Факторы риска развития ВП у больных ХОБЛ

Как известно, фактором риска развития ХОБЛ является курение. В то же время, курение — известный и важный фактор риска для развития ВП [22, 23]. Существуют доказательства более высокой подверженности инфекциям дыхательных путей (ДП) курильщиков по сравнению с некурящими [24]. В работе *J. Almiral et al.* оценивался популяционный атрибутивный риск курения и влияние табакокурения на развитие ВП у взрослых [25]. Исследование было проведено с использованием метода "случай—контроль", в нем участвовали 205 человек в возрасте от 15 до 74 лет с диагнозом ВП и 475 человек в качестве группы контроля. Отношение шансов (ОШ) для развития ВП при курении любого вида табака было равно 2,0 (95%-ный ДИ — 1,24–3,24); для актуальных курильщиков — 1,88 (95%-ный ДИ — 1,11–3,19); и для бывших курильщиков — 2,14 (95%-ный ДИ — 1,26–3,65). Тенденция к повышению риска развития ВП наблюдалась при увеличении продолжительности курения, среднего количества выкуренных сигарет за день и кумулятивного потребления сигарет. У лиц без анамнеза ХОБЛ популяционный атрибутивный риск табакокурения составил 23,0 % (95%-ный ДИ — 3,3–42,7). Предполагается, что влияние табакокурения на развитие пневмонии реализуются через нарушенные защитные механизмы организма [22].

По данным *C. Crim et al.*, независимыми от лечения факторами риска развития ВП у больных ХОБЛ были возраст старше 55 лет, объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) < 50 %, обострения ХОБЛ в течение предшествующего года, тяжелая одышка по шкале МРДС (4–5 баллов) и низкий индекс массы тела (< 25 кг / м²) [26]. По данным мета-анализа *D. D. Sin et al.*, пневмония чаще развивается у более пожилых больных ХОБЛ (63,2 ± 9,7 vs 61,5 ± 9,9 лет, $p = 0,014$) и у больных с более низкими значениями постбронходилатационного ОФВ₁ (43,0 ± 18,6 vs 45,6 ± 20,3 года, $p = 0,043$) [27]. По данным еще одного ранее выполненного исследования, сниженные значения ОФВ₁ (< 60 % долж.) также являлись предиктором госпитализации больных с ВП [28].

Повышение интереса к проблеме пневмонии у больных ХОБЛ в последние годы связано с появлением относительно новых данных о поддерживающей терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) как о факторе риска развития ВП [29, 30].

Пневмония как побочный эффект терапии иГКС в рандомизированных контролируемых исследованиях

Как минимум, в 5 крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) получена информация об увеличении риска развития пневмонии на фоне приема иГКС [31–35].

Исследование TORCH (*Towards a Revolution in COPD Health*) оценивало влияние флутиказона пропионата в комбинации с сальметеролом на общую летальность среди больных ХОБЛ и выявило, что, несмотря на снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, такая терапия повышает риск развития пневмонии [31]. 6 184 больных ХОБЛ (средний возраст — 65 лет, мужчин — 76 %, средний стаж курения — 48 пачек-лет, исходный ОФВ₁ — 44 %) были рандомизированы в 4 лечебные группы, пациенты в течение 3 лет получали либо флутиказона пропионат — 1 000 мкг в сутки, либо сальметерол — 100 мкг в сутки, либо комбинацию этих препаратов в одном ингаляторе 100 / 1 000 мкг в сутки, либо плацебо. В данном анализе не использовали определенных критериев пневмонии, а суммировали все упоминания о пневмонии и легочной инфекции в диагнозе.

За время исследования пневмония чаще регистрировалась у больных, получавших флутиказона пропионат или комбинированную терапию (12,3 % и 13,3 % соответственно), по сравнению с группами сальметерола и плацебо (18,3 % и 19,6 % соответственно) (рис. 1) [31]. Время до 1-й пневмонии было гораздо короче в обеих группах, получавших иГКС. Риск нежелательного исхода (*hazard ratio*) при лечении комбинированным препаратом по сравнению с плацебо составил 1,64 (95%-ный ДИ — 1,33–2,02), для флутиказона пропионата результат был аналогичным [26]. Это соответствовало 1 случаю ВП на 31 пациента, получавшего комбинированную терапию сальметерол / флутиказона пропионат в течение 1 года.

Данные о повышенном риске развития ВП у больных ХОБЛ, принимающих флутиказона пропионат или флутиказона пропионат / сальметерол, были получены и в других РКИ. В исследовании VIVACE около 1 000 пациентов с ХОБЛ принимали либо сальметерол 100 мкг в сутки, либо сальметерол / флутиказона пропионат 100 / 1 000 мкг в сутки [32].

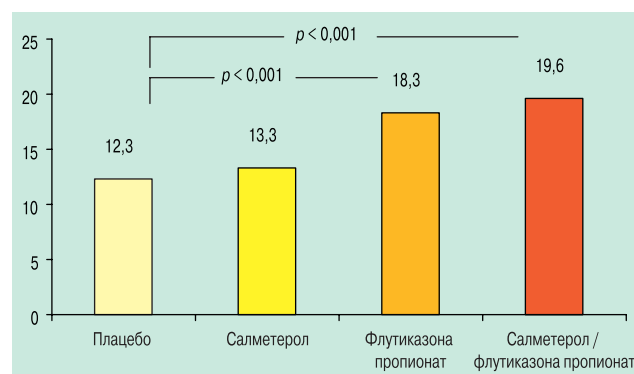


Рис. 1. Частота развития ВП у больных ХОБЛ при различных режимах терапии [31]

На фоне комбинированной терапии было отмечено меньшее число обострений ХОБЛ, по сравнению с сальметеролом, однако прием сальметерола / флутиказона пропионата привел к достоверно большему числу ВП (табл. 2). В исследовании INSPIRE в течение 2 лет проводили сравнение эффективности тиотропия 18 мкг / сутки и сальметерола / флутиказона пропионата 100 / 1 000 мкг в сутки у 1 323 больных ХОБЛ, первичной конечной точкой являлось влияние препаратов на обострения ХОБЛ [33]. В ходе исследования не было выявлено различий между сравниваемыми препаратами по влиянию на число обострений ХОБЛ, однако в группе пациентов, принимавших сальметерол / флутиказона пропионат, наблюдалось большее число случаев ВП (8 %), по сравнению с больными, принимавшими тиотропий (4 %) (табл. 2).

И наконец, еще в 2 РКИ, в которых, в общей сложности, 1 579 больных ХОБЛ были рандомизированы на группы приема сальметерола / флутиказона пропионата — 100 / 500 мкг в сутки и сальметерол — 100 мкг в сутки в течение 1 года. Было показано снижение числа среднетяжелых и тяжелых обострений на 30 % на фоне комбинированной терапии, но у этих же пациентов наблюдалось достоверное увеличение риска развития ВП (7 % vs 4 % — в одном исследовании и 7 % vs 2 % — в другом) (табл. 2) [34, 35].

Недостатком приведенных РКИ является отсутствие необходимости ретгенологического подтверждения для диагностики пневмонии. Между тем, чувствительность и специфичность клинических признаков для точного диагноза ВП относительно невысока [36]. А у больных ХОБЛ нередко бывает очень сложно провести дифференциальную диагностику ВП и тяжелого обострения ХОБЛ.

Пневмония как побочный эффект терапии иГКС в когортных исследованиях

Увеличение риска развития ВП при приеме иГКС у больных ХОБЛ было выявлено не только в РКИ, но и в когортных исследованиях [19, 37–40].

Изучению влияния приема иГКС на риск развития пневмонии у больных ХОБЛ было посвящено крупное исследование "случай–контроль" *P. Ernst et al.* [37]. В данное исследование включались все пациенты старше 66 лет, учитывались все случаи смерти в течение 30 дней после госпитализации по поводу пневмонии. В исследуемую когорту больных ХОБЛ вошли 175 906 пациентов (средний возраст —

72 года, 50,1 % — мужчины, среднее время наблюдения — 7,1 лет). Частота приема иГКС у пациентов, заболевших пневмонией, составила 48,2 %, у пациентов контрольной группы — 30,1 %. После проведения учета влияния прочих факторов риска пневмонии, риск госпитализации по поводу пневмонии на фоне приема иГКС составил 70 %, ОШ — 1,70 (95%-ный ДИ — 1,63–1,77). Риск госпитализации из-за пневмонии при приеме иГКС был дозозависимым: максимальный риск наблюдался при высоких дозах иГКС (т. е. дозах иГКС, в пересчете на флутиказона пропионат, > 1 000 мкг), ОШ — 2,25. При оценке риска развития пневмонии с летальным исходом в течение 30 дней было выявлено, что текущее использование иГКС увеличивало на 53 % риск развития такого события (ОШ — 1,53), а использование высоких доз иГКС увеличивало данный риск на 78 % (ОШ — 1,78). Таким образом, данное исследование продемонстрировало дозозависимое возрастание риска госпитализации и летального исхода в связи с пневмонией при приеме иГКС у больных ХОБЛ.

По данным другого крупного обсервационного исследования, выполненного на основе базы данных *Veterans Affairs* и включавшего в себя 145 586 пациентов старше 65 лет, заболеваемость пневмонией в выборке больных ХОБЛ составила 6,4 на 100 человеко-лет. После внесения поправок в статистическую модель также было выявлено, что прием иГКС повышает риск развития ВП на 38 % (ОР — 1,38; 95%-ный ДИ — 1,31–1,45) [38].

В исследовании, недавно проведенном нами, также было выявлено, что прием иГКС больными ХОБЛ является фактором риска развития ВП [19]. В данном исследовании терапию иГКС получали большинство (53 %) больных с обострением ХОБЛ, и доля пациентов, принимавших иГКС, была достоверно выше среди пациентов с ВП, по сравнению с больными без ВП (74 % vs 48 %; $p = 0,044$).

Пневмония как побочный эффект терапии иГКС в мета-анализах

Повышенный риск развития ВП при приеме иГКС больными ХОБЛ был также продемонстрирован в нескольких недавно выполненных мета-анализах [41–46].

В мета-анализ *M.B. Drummond et al.* было включено 11 РКИ (14 426 больных ХОБЛ). Данный анализ не выявил различий по летальности между больными, принимавшими и не принимавшими иГКС (ОР — 0,86; 95%-ный ДИ — 0,68–1,09 [41]. Но терапия

Таблица 2
Частота развития пневмонии у больных ХОБЛ при приеме сальметерола / флутиказона пропионата

Исследование, год	n	Флутиказона пропионат или сальметерол / флутиказона пропионат, %	Препараты сравнения, %	p
TORCH, 2007 [31]	6 112	19,6	12,3	< 0,001
VIVACE, 2007 [32]	994	4,7	1,4	< 0,001
INSPIRE, 2007 [33]	1 323	8,0	4,0	0,008
G.T.Ferguson, 2008 [34]	782	7,0	4,0	0,05
A.Anzueto, 2009 [35]	797	7,0	2,0	0,05

иГКС была ассоциирована с более высокой заболеваемостью ВП (ОР — 1,34; 95%-ный ДИ — 1,03–1,75; $p = 0,03$). Субгрупповой анализ выявил более высокий риск развития ВП в следующих подгруппах: дозы иГКС $> 1\,000$ мкг по бекламетазону (ОР — 1,46; 95%-ный ДИ — 1,10–1,92; $p = 0,008$), длительность приема иГКС < 2 лет (ОР — 2,12; 95%-ный ДИ — 1,47–3,05; $p < 0,001$), ОФВ₁ < 40 % (ОР — 1,90; 95%-ный ДИ — 1,26–2,85; $p = 0,002$), прием комбинации иГКС / ДДБА — длительно действующий β_2 -агонист (ОР — 1,57; 95%-ный ДИ — 1,35–1,82; $p < 0,001$).

По данным мета-анализа *S.Singh et al.*, основанного на 18 РКИ (12 446 пациентов с ХОБЛ), терапия иГКС / ДДБА не привела к снижению числа тяжелых обострений ХОБЛ (ОР — 0,91; 95%-ный ДИ — 0,82–1,01), летальности от всех причин (ОР — 0,90; 95%-ный ДИ — 0,76–1,06), летальности от респираторных (ОР — 0,80; 95%-ный ДИ — 0,61–1,05) или от сердечно-сосудистых причин (ОР — 1,22; 95%-ный ДИ — 0,88–1,71), но привела к повышенному риску развития пневмонии (ОР — 1,63; 95%-ный ДИ — 1,35–1,98; $p < 0,001$) [42].

Мета-анализ *G.J.Rodrigo et al.* был проведен на основе 18 РКИ (16 996 пациентов с ХОБЛ) [43]. Авторы пришли к заключению, что иГКС значительно повышали риск развития ВП (ОР — 1,60; 95%-ный ДИ — 1,33–1,92; $p < 0,001$) и тяжелой пневмонии (ОР — 1,71; 95%-ный ДИ — 1,46–1,99; $p < 0,001$), но не увеличивали летальность от пневмонии (ОР — 1,27; 95%-ный ДИ — 0,80–2,03; $p = 0,31$) или общую летальность у больных ХОБЛ (ОР — 0,96; 95%-ный ДИ — 0,86–1,08; $p = 0,51$). Риск развития тяжелой ВП был значительно повышен при сравнении иГКС с плацебо (ОР — 1,81; 95%-ный ДИ — 1,44–2,29; $p < 0,001$) и при сравнении иГКС с ДДБА (ОР — 1,68; 95%-ный ДИ — 1,20–2,34; $p = 0,002$).

В ходе еще 2 мета-анализов, представленных в библиотеке Кокрейна, пришли к аналогичным заключениям: у больных ХОБЛ терапия комбинацией иГКС / ДДБА, по сравнению с приемом ДДБА, повышает риск ВП на 62 % (ОР — 1,62; 95%-ный ДИ — 1,35–1,94) [44]. А при сравнении иГКС / ДДБА и плацебо было рассчитано число больных ХОБЛ, которых необходимо лечить для возникновения 1 случая ВП — 13 пациентов (95%-ный ДИ — 9–20) [45].

Прогноз ВП у больных ХОБЛ

ХОБЛ как фоновое заболевание при ВП увеличивает летальность больных, что объясняется выраженными нарушениями газообмена и высоким числом коморбидных заболеваний у таких больных [13, 47]. Как минимум в 3 исследованиях получены данные о неблагоприятном прогнозе сочетания ВП и ХОБЛ. В исследовании *M.I.Restrepo et al.* у пациентов с ХОБЛ и ВП отмечена более высокая (30- и 90-дневная) летальность по сравнению с больными ВП без ХОБЛ (ОШ — 1,32 и 1,34 соответственно) [14]. В исследовании *J.Rello et al.* диагноз ХОБЛ также оказался независимым предиктором летальности при ВП (ОШ — 1,58) [15]. Авторы предложили вклю-

чить ХОБЛ в список факторов-предикторов летальности ВП. И наконец, в проспективном когортном исследовании *B.Neupane et al.* наличие ХОБЛ как фонового заболевания у больных ВП повышало риск летальности от пневмонии более чем в 2 раза (ОШ — 2,31; 95%-ный ДИ — 1,18–4,50) [47].

Несмотря на то, что многие исследования выявили повышенный риск развития ВП у больных ХОБЛ, принимающих иГКС, в них не было показано, что ВП повышает летальность этих больных. Более того, в исследовании, посвященном неудачам антибактериальной терапии у больных ВП, *R.Menendez et al.* [48] показали, что среди больных ВП, не отвечающих на терапию антибиотиками, наличие ХОБЛ как фонового заболевания является протективным фактором в отношении "неответа" на начальную антибиотикотерапию. А в исследовании *R.Malo de Molina* прием иГКС оказался фактором, снижающим летальность больных ХОБЛ от пневмонии через 30 дней (ОР — 0,76; 95%-ный ДИ — 0,70–0,83) и через 90 дней (ОР — 0,80; 95%-ный ДИ — 0,75–0,86) [49].

Данные результаты выглядят довольно необычно, т. к. средняя летальность при ВП в общей популяции составляет около 8 %, а летальность среди госпитализированных больных — 14 % [50]. То есть иГКС повышают риск развития ВП у больных ХОБЛ, но при этом тяжесть такой пневмонии, как правило, невысока.

Данную находку попытались объяснить *R.Gutierrez et al.* [51]. Известно, что приблизительно у 50 % больных ХОБЛ имеется выраженная воспалительная реакция в нижних дыхательных путях, связанная с их колонизацией потенциально патогенными микроорганизмами [52]. Данная воспалительная реакция ассоциирована с изменениями экспрессии цитокинов, таких как TNF- α и IL-6 и других воспалительных медиаторов. Такой тип "микроокружения" легких может создавать протективный эффект против новой бактериальной атаки ДП больного ХОБЛ. В недавно выполненном исследовании *R.Gutierrez et al.* показали, что микроокружение легких может модифицировать развитие воспалительного ответа путем индуцирования различного фенотипа активации макрофагов у больных с обострением ХОБЛ, с ВП без ХОБЛ и с ВП у больных ХОБЛ [51]. Развитие ВП и ХОБЛ создает различные патофизиологические ситуации. Следовательно, ответ, индуцированный защитными механизмами в легких, также может сильно различаться при различных типах микроокружения легких. Однако в тех случаях, когда 2 патологических процесса развиваются одновременно, создаваемое клеточное микроокружение в легких может потенцировать или ингибировать несколько гомеостатических механизмов, вовлеченных в ответ организма на агрессию [53].

Возможные причины повышенного риска развития ВП при приеме иГКС

Патофизиологические механизмы, благоприятствующие повышенному риску развития пневмонии во время терапии иГКС, изучены недостаточно.

О повышении риска ВП при приеме ГКС стало известно вскоре после внедрения первых стероидов в клиническую практику, причем развитие пневмонии возможно у больных без какой-либо патологии ДП (например, у больных с ревматоидным артритом) [54]. Относительно недавно, в когортном исследовании *F.Wolfe et al.*, включавшем в себя 16 788 больных с ревматоидным артритом, было показано, что терапия пероральными ГКС приводит к повышенному риску развития ВП (ОР – 1,7; 95%-ный ДИ – 1,5–2,0), причем даже доза преднизолона 10 мг в сутки приводила к более чем 2-кратному повышению риска ВП (ОР – 2,1; 95%-ный ДИ – 1,7–2,7) [55]. Интересно отметить, что дозы флутиказона пропионата, которые назначались почти во всех проведенных исследованиях у больных ХОБЛ (в виде монотерапии или в виде комбинации сальметерол / флутиказона пропионата), по своим системным эффектам (подавление уровня кортизола плазмы) эквивалентны дозе перорального преднизолона 10 мг в сутки [56].

Предполагается, что предпосылками к развитию ВП при приеме иГКС у больных ХОБЛ может быть способность иГКС угнетать факторы местной иммунной защиты, как клеточные (фагоцитоз альвеолярными макрофагами), так и гуморальные (синтез секреторного иммуноглобулина А) [57].

Не исключено, что терапия иГКС у больных ХОБЛ приводит к повышению колонизации ДП, которая является весомым фактором риска развития обострений ХОБЛ [58], и, возможно, фактором риска развития ВП [59].

В исследовании *F.W.S.Ko et al.* у больных ХОБЛ с ВП, постоянно получавших высокие дозы иГКС (> 1 000 мкг в перерасчете на бекламетазон), частота выделения микроорганизмов из мокроты была выше, чем у пациентов, принимавших низкие и средние дозы иГКС (50 % vs 18,2 %) [60]. Кроме того, у больных, принимавших иГКС до госпитализации, чаще выявлялась вирусная природа респираторной инфекции (с помощью всех использованных методов) по сравнению с пациентами, не принимавшими иГКС (26,3 % vs 5,8 %). Случаи обнаружения *Pseudomonas aeruginosa* и других грамотрицательных бактерий чаще встречались у больных ХОБЛ, особенно у пациентов, принимавших системные или ингаляционные ГКС [61].

Ингаляционные ГКС могут подавлять локальный иммунный ответ на бактериальную инвазию в малых ДП. *J.C.Hogg et al.* проанализировали прогностическую значимость патологии малых ДП среди пациентов с ХОБЛ, перенесших операцию по хирургической редукции объема легких (ХРОЛ) [62]. Степень окклюзии ДП вследствие утолщения бронхиальной стенки и воспалительного инфильтрата в просвете ДП явилась значимым предиктором летальности больных ХОБЛ. Дополнительной находкой явилось меньшее число лимфатических фолликулов в малых ДП у больных ХОБЛ, принимавших ингаляционные и системные ГКС (рис. 2), что отражает наличие нарушения адаптивного иммунного ответа в перифе-

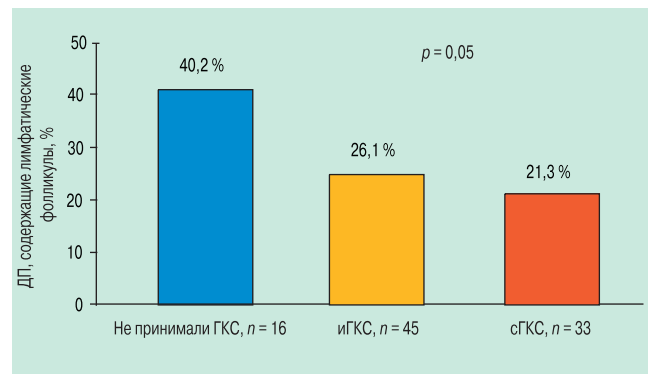


Рис. 2. Лимфатические фолликулы в ДП больных ХОБЛ при приеме ингаляционных и системных ГКС [62]

рических отделах легких. Авторы предположили, что патологические изменения в малых ДП способствуют повышенному риску развития ВП у больных ХОБЛ.

Объяснением повышенной колонизации у больных ХОБЛ на фоне терапии иГКС является снижение барьерной функции респираторного эпителия. Одним из ключевых защитных факторов эпителия в ответ на адгезию микроорганизмов являются *toll-like* рецепторы (TLR). TLR4 – важная сигнальная молекула воспалительного ответа на грамм-отрицательные микроорганизмы, регулирующая индуцибельную экспрессию многих цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и острофазовых белков [63, 64]. У больных ХОБЛ экспрессия гена TLR4 значительно снижена [64]. В исследовании *in vitro* *R.E.MacRedmond et al.* выявили, что добавление к эпителиальной клеточной культуре препаратов ГКС флутиказона пропионата и дексаметазона приводит к дозо-зависимому снижению TLR4, а также снижению выработки провоспалительного цитокина IL-8 в ответ на липополисахарид [65]. Данная модуляция экспрессии TLR4 в респираторном эпителии при терапии ГКС может объяснить повышенную чувствительность больных ХОБЛ к колонизации ДП патогенными бактериями и развитию респираторных инфекций.

Имеет ли значение препарат иГКС как фактор риска развития ВП у больных ХОБЛ?

Во всех приведенных выше РКИ и когортных исследованиях роли иГКС, "виновного" в развитии ВП, фигурировали препараты флутиказона пропионата в виде монотерапии или в виде комбинации сальметерол / флутиказона пропионата. В то же время неясно, можно ли экстраполировать данный неблагоприятный эффект терапии на другие иГКС, например будесонид и комбинацию будесонид / формотерол? Флутиказона пропионат и будесонид имеют определенные отличия в механизме действия и метаболизме препаратов, и эти отличия могут привести к различному действию препаратов иГКС на локальные факторы иммунной защиты и, следовательно, различный риск развития пневмонии [57]. Для ответа на этот вопрос и был проведен мета-анализ *D.D.Sin et al.* [27].

Данный мета-анализ был основан на 7 рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых больные ХОБЛ на протяжении, как минимум, 12 мес., принимали будесонид в виде монотерапии или в комбинации с формотеролом (больные в группе сравнения принимали плацебо или формотерол). Первичный анализ был выполнен с целью сравнения риска развития пневмонии в группе приема будесонида в сроки от 15-го дня начала терапии до завершения исследования. В отличие от предыдущих мета-анализов, посвященных оценке риска терапии ИГКС на развитие пневмонии, авторы настоящего мета-анализа имели доступ к индивидуальным данным пациентов, принимавших участие в исследованиях, и поэтому могли сделать адекватные поправки с учетом возраста, функциональных показателей и клинических данных больных.

Всего были проанализированы данные 7 042 больных ХОБЛ, из которых 3 801 пациент принимал будесонид или будесонид / формотерол (доза будесонида 320–1 280 мкг в сутки) и 3 241 больной — плацебо или формотерол. В общей сложности, совокупное время терапии будесонидом составило 5 212 человеко-лет. В соответствии с классификацией GOLD, больные ХОБЛ относились к I, II, III и IV классам в следующем соотношении — 10, 16, 52 и 22 % соответственно. Пневмония как побочный эффект (т. е. развитие нежелательного явления или ухудшение существующего заболевания) была отмечена у 3 %

больных и как серьезный побочный эффект (т. е. побочный эффект, приведший к смерти больного или потребовавший госпитализации) — у 1 % пациентов, включенных в анализ. Пневмония одинаково часто развивалась в 2 группах сравнения. С учетом данных о возрасте, поле, статусе курения, индексе массы тела и ОФВ₁, скорректированное отношение риска для развития пневмонии как побочного эффекта терапии будесонидом составило 1,05 (95%-ный ДИ — 0,81–1,37) (рис. 3), и как серьезного побочного эффекта — 0,92 (95%-ный ДИ — 0,62–1,35) (рис. 4).

Степень тяжести ХОБЛ не влияла на число развития ВП как побочного эффекта, но пневмония, рассматриваемая как серьезный побочный эффект, достоверно чаще встречалась у больных с III и IV стадиями ХОБЛ ($p = 0,017$).

Таким образом, мета-анализ *D.D.Sin et al.* позволяет сделать выводы, что, в отличие от флутиказона пропионата или сальметерола / флутиказона пропионата, терапия будесонидом и будесонидом / формотеролом у больных ХОБЛ не сопровождается повышенным риском развития пневмонии.

Различия между эффектами флутиказона пропионата и будесонида

Отличия по риску развития ВП у больных ХОБЛ при приеме флутиказона пропионата и будесонида можно объяснить различными дозами ИГКС, которые использовались в проведенных исследованиях. В большинстве работ средняя суточная доза флутиказона пропионата составляла 1 000 мкг (эквивалентна дозе бекламетазона 2 000 мкг), а суточная доза будесонида — 640 мкг (эквивалентна дозе бекламетазона 1 000 мкг). Таким образом, налицо 2-кратное различие доз препаратов ИГКС, что может быть одной из причин отличий препаратов по профилю безопасности в проведенных исследованиях. Однако повышенный риск развития ВП был также выявлен в 2 РКИ, где больные получали сальметерол / флутиказона пропионат в дозе 100 / 500 мкг в сутки (суточная доза ИГКС эквивалентна дозе бекламетазона 1 000 мкг) [34, 35].

Другой возможной причиной различий между флутиказона пропионатом и будесонидом могут быть их фармакокинетические особенности. В уже упомянутом мета-анализе *B.J.Lipworth* [56], основанном на исследованиях, изучавших изменение уровня кортизола мочи и плазмы в утренние часы при терапии различными препаратами ИГКС и их различными дозами, флутиказона пропионат оказался препаратом, обладающим выраженной дозо-зависимой способностью к подавлению функции коры надпочечников, намного превосходящей таковую у бекламетазона, будесонида и триамцинолона (рис. 5). Данный негативный системный эффект был особенно выражен при дозах флутиказона пропионата > 800 мкг в сутки, что демонстрирует различия в уровне наклона кривых флутиказона пропионата и других ИГКС (рис. 5). "Различия между флутиказона пропионатом и другими ИГКС не являлись парал-

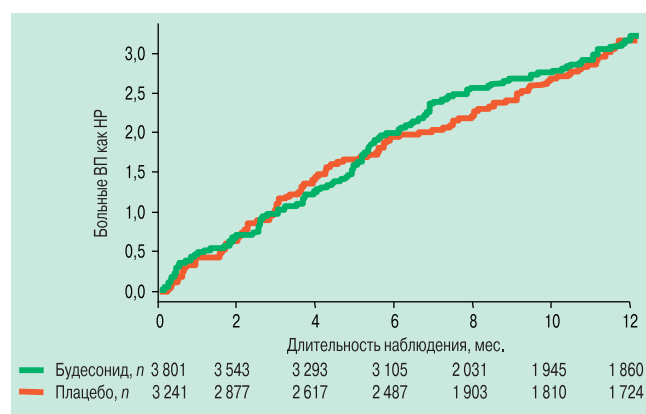


Рис. 3. Совокупный риск развития ВП как побочного эффекта при терапии будесонидом и плацебо [27]

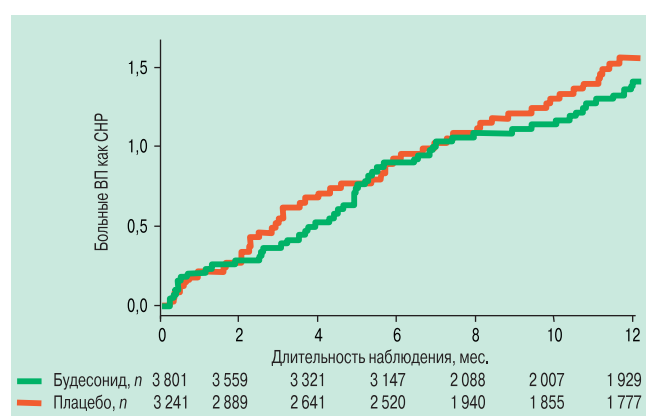


Рис. 4. Совокупный риск развития ВП как серьезного побочного эффекта при терапии будесонидом и плацебо [27]

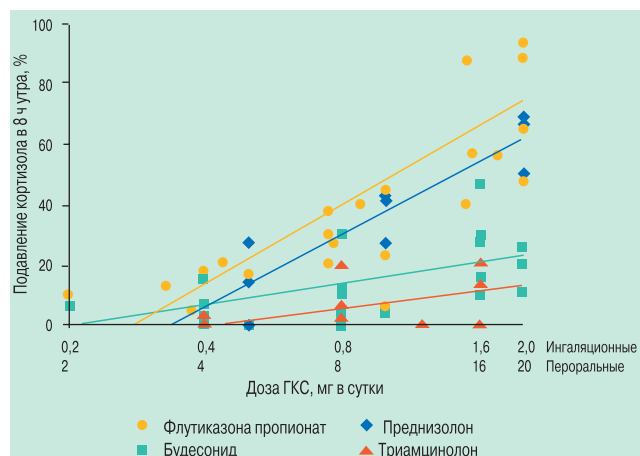


Рис. 5. Системные побочные эффекты иГКС: подавление функции коры надпочечников [56]

тельными при их сравнении в различных диапазонах доз, что указывает на то, что различие в мощности ГКС-рецепции, возможно, не является основной причиной для большей системной биоактивности, присущей флутиказона пропионату", а отражает особенные фармакокинетические свойства флутиказона пропионата.

Важно отметить, что клиренс будесонида из ДП происходит быстрее, чем у флутиказона пропионата [66]. Данное различие еще более увеличивается среди больных с выраженной обструкцией ДП, которая приводит к повышенной аккумуляции иГКС в центральных бронхах и снижению абсорбции препаратов периферическими тканями [67]. То есть, будесонид достаточно быстро выводится из легких больного, что снижает риск местного угнетения иммунных факторов и пролиферации микроорганизмов в условиях хронической колонизации ДП у больных ХОБЛ. Эти различия могут быть особенно важными у больных с хронической колонизацией ДП патогенными бактериями [57].

Также еще одним потенциальным различием между 2 препаратами иГКС является их активность в отношении подавления факторов локального иммунитета. В исследовании *in vitro* было показано, что по сравнению с флутиказоном пропионатом будесонид менее агрессивен в подавлении продукции провоспалительных цитокинов альвеолярными макрофагами и эпителиальными клетками ДП в ответ на липосахаридную стимуляцию [68].

Заключение

- ХОБЛ является фактором риска развития ВП.
- Прием иГКС (особенно флутиказона пропионат) в виде монотерапии или в виде комбинации иГКС / ДДБА является фактором риска развития пневмонии у больных ХОБЛ (предполагаемые механизмы — супрессия локального иммунитета).
- Прием будесонида не повышает риска развития пневмонии у больных ХОБЛ (возможные причины — различные дозы и различные свойства иГКС).

Литература.

1. Murray C.J.L., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1269–1276.
2. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
3. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875–1881.
4. Raheerison C., Girodet P.-O. Epidemiology of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18: 114, 213–221.
5. Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis. *Eur. Respir. Mon.* 1997; 3: 13–35.
6. Armstrong G.L., Conn L.A., Pinner R.W. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *J.A.M.A.* 1999; 281: 61–66.
7. Kaplan V., Angus D.C., Griffin M.F. et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 766–772.
8. Almirall J., Mesalles E., Klamburg J. et al. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995; 107: 511–516.
9. Ruiz M., Ewig S., Torres A. et al. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and followup epidemiology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 923–929.
10. Georges H., Leroy O., Vandebussche C. et al. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia. *Intens. Care Med.* 1999; 25: 198–206.
11. Rello J., Catalán M., Díaz E. et al. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Intens. Care Med.* 2002; 28: 1030–1035.
12. Rello J., Bodi M., Mariscal D. et al. Microbiological testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 123: 174–180.
13. Ruiz de Oña J.M., Gómez M., Celdrán J., Puente-Maestu L. Neumonía en el paciente con enfermedad obstructiva crónica. Niveles de gravedad y clases de riesgo. *Arch. Bronconeumol.* 2003; 39: 101–105.
14. Restrepo M.I., Mortensen E.M., Pugh J.A., Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 346–351.
15. Rello J., Rodríguez A., Torres A. et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1210–1216.
16. Solé-Violán J., de Castro F., García-Laorden M.I. et al. Genetic variability in the severity and outcome of community-acquired pneumonia. *Respir. Med.* 2010; 104: 440–447.
17. García-Vidal C., Ardanuy C., Tubau F. et al. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax* 2010; 65: 77–81.
18. Merino-Sánchez M., Alfageme-Michavila I., Lima-Alvarez J. Prognosis in patients with pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2005; 41: 607–611.
19. Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Особенности клинической картины и течения

- внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2009; 2: 33–41.
20. Boersma W.G., Sportel J.H., Lowenberg A., Koeter G.H. High prevalence of obstructive airways disease in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: comparison of four etiologies. Clin. Pulm. Med. 2005; 12: 291–296.
21. Mannino D.M., Davis K.J., Kiri V.A. Chronic obstructive pulmonary disease and hospitalizations for pneumonia in a US cohort. Respir. Med. 2009; 103: 224–229.
22. Marcy T.W., Merrill W.W. Cigarette smoking and respiratory tract infection. Clin. Chest Med. 1987; 8: 381–391.
23. McCusker K. Mechanisms of respiratory tissue injury from cigarette smoking. Am. J. Med. 1992; 93 (suppl. 1A): 18S–21S.
24. Sherman C.B. The health consequences of cigarette smoking: pulmonary diseases. Med. Clin. North Am. 1992; 76: 355–375.
25. Almirall J., Gonzalez C.A., Balanzo X. et al. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. Chest 1999; 116: 375–379.
26. Crim C., Calverley P.M., Anderson J.A. et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. Eur. Respir. J. 2009; 34: 641–647.
27. Sin D.D., Tashkin D., Zhang X. et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2009; 374: 712–719.
28. Lange P., Vestbo J., Nyboe J. Risk factors for death and hospitalization from pneumonia. A prospective study of a general population. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1694–1698.
29. Gau J.T., Acharya U., Khan S. et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. BMC Geriatr. 2010; 10: 45.
30. Almirall J., Bolibar I., Serra-Prat M. et al. Inhaled drugs as risk factors for community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J. 2010; Jun. 4. [Epub ahead of print].
31. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 775–789.
32. Kardos P., Wencker M., Glaab T., Vogelmeier C. Impact of salmeterol / fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 144–149.
33. Wedzicha J.A., Calverley P.M.A., Seemungal T.A. et al. for the INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol / fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008; 177: 19–26.
34. Ferguson G.T., Anzueto A., Fei R. et al. Effect of fluticasone propionate / salmeterol (250 / 50 mg) or salmeterol (50 mg) on COPD exacerbations. Respir. Med. 2008; 102: 1099–1108.
35. Anzueto A., Ferguson G.T., Feldman G. et al. Effect of fluticasone propionate / salmeterol (250 / 50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. COPD 2009; 6: 320–329.
36. Metlay J.P., Kapoor W.N., Fine M.J. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. J.A.M.A. 1997; 278: 1440–1445.
37. Ernst P., Gonzalez A.V., Brassard P., Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 176: 162–166.
38. Joo M.J., Au D.H., Fitzgibbon M.L., Lee T.A. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in newly diagnosed COPD. Respir. Med. 2010; 104: 246–252.
39. GlaxoSmithKline. Assessment of incidence of pneumonia among COPD patients with or without exposure to inhaled corticosteroids in General Practice Research Database. Available from: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/24060.pdf>
40. GlaxoSmithKline. Assessment of incidence of pneumonia among COPD patients on seretide or inhaled corticosteroids in UK primary care. Available from: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/24056.pdf>
41. Drummond M.B., Dasenbrook E.C., Pitz M.W. et al. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. J.A.M.A. 2008; 300: 2407–2416.
42. Singh S., Amin A.V., Loke Y.K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2009; 169: 219–229.
43. Rodrigo G.J., Castro-Rodriguez J.A., Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting β -agonists monotherapy for stable COPD. A systematic review. Chest 2009; 136: 1029–1038.
44. Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; (4): CD006829.
45. Nannini L., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; (4): CD003794.
46. Singh S., Loke Y.K. An overview of the benefits and drawbacks of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. Int. J. COPD 2010; 5: 189–195.
47. Neupane B., Walter S.D., Krueger P. et al. Predictors of inhospital mortality and re-hospitalization in older adults with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. BMC Geriatrics 2010; 10: 22
48. Menendez R., Torres A., Zalacaín R. et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax 2004; 59: 960–965.
49. Malo de Molina R., Mortensen E.M., Restrepo M.I. et al. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. Eur. Respir. J. 2010; 36: 751–757.
50. Welte T., Suttorp N., Marre R. CAPNETZ-community-acquired pneumonia competence network. Infection 2004; 32: 234–238.
51. Gutierrez P., Closa D., Piner R. et al. Macrophage activation in exacerbated COPD with and without community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J. 2010; 36: 285–291.
52. Soler N., Ewig S., Torres A. et al. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1999; 14: 1015–1022.
53. Torres A., Menendez R. Mortality in COPD patients with community-acquired pneumonia: who is the third partner? Eur. Respir. J. 2006; 28: 262–263.
54. Page J.A. Two cases of fulminating pneumonia in patients on hormone therapy. Br. Med. J. 1954; 1: 1334–35.
55. Wolfe F., Caplan L., Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia asso-

- ciations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheumatism* 2006; 54: 628–634.
56. *Lipworth B.J.* Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 941–955.
 57. *Welte T.* Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of pneumonia. *Lancet* 2009; 374: 668–670.
 58. *Wedzicha J.A., Seemungal T.A.* COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786–796.
 59. *von Baum H., Welte T., Marre R. et al.* for the Capnetz Study Group. Community-acquired pneumonia through enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 598–615.
 60. *Ko F.W.S., Ip M., Chan P.K.S. et al.* A one-year prospective study of infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD and concomitant pneumonia. *Respir. Med.* 2008; 102: 1109–1116.
 61. *Pifarre R., Falguera M., Vicente-de-Vera C., Nogues A.* Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2007; 101: 2139–2144.
 62. *Hogg J.C., Chu F.S., Tan W.C. et al.* Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 454–459.
 63. *Diamond G., Legarda D., Ryan L.K.* The innate immune response of the respiratory epithelium. *Immunol. Rev.* 2000, 173: 27–38.
 64. *MacRedmond R.E., Greene C.M., Taggart C.C. et al.* Respiratory epithelial cells require Toll-like receptor 4 for induction of human beta-defensin 2 by lipopolysaccharide. *Respir. Res.* 2005, 6: 116.
 65. *MacRedmond R.E., Greene C.M., Dorscheid D.R. et al.* Epithelial expression of TLR4 is modulated in COPD and by steroids, salmeterol and cigarette smoke. *Respir. Res.* 2007, 8: 84.
 66. *Esmailpour N., Hogger P., Rohdewald P.* Binding of glucocorticoids to human nasal tissue in vitro. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000; 122: 151–154.
 67. *Mortimer K.J., Tattersfield A.E., Tang Y. et al.* Plasma concentrations of fluticasone propionate and budesonide following inhalation: effect of induced bronchoconstriction. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 64: 439–444.
 68. *Ek A., Larsson K., Siljerud S., Palmberg L.* Fluticasone and budesonide inhibit cytokine release in human lung epithelial cells and alveolar macrophages. *Allergy* 1999; 54: 691–699.

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64, e-mail: serg_avdeev@list.ru
 Баймаканова Гульсара Есенгельдиевна – к. м. н., ст. науч. сотрудник ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-74-15; e-mail: gulsara.bai@mail.ru

Поступила 13.10.10

© Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., 2010

УДК 616.24-036.12-085.357.032.23-06

Этапы становления теории механической активности легких и их механического гомеостаза

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 634050, Томск, Московский тракт, 2

F.F.Teteney

Development of theory of pulmonary mechanical activity and mechanical homeostasis of the lung

Key words: respiratory mechanics, elastic and inelastic resistance of the lung, tissue friction, asynphasic resistance, pulmonary mechanical activity, mechanical homeostasis of the lung.

Ключевые слова: биомеханика дыхания, эластическое и неэластическое сопротивление легких, тканевое трение, асинфазное сопротивление, механическая активность легких, механический гомеостазис легких.

В 2010 г. исполнилось 120 лет кафедре пропедевтики внутренних болезней Сибирского государственного медицинского университета, основанной в стенах Томского императорского университета, которую возглавил проф. *Михаил Георгиевич Курлов* — ученый, широко известный в России и за рубежом, создавший сибирскую клиническую школу.

В статье представлен обзор важнейших этапов становления нового представления о механике дыхания, разработанного сотрудниками кафедры, начиная с 1963 г., предпосылкой которого явились исследования функционального состояния аппарата внешнего дыхания (АВД) и системы кровообращения, которые проф. *Б.М.Шершевский* начал проводить в 1952 г. [1].

Общепринятое учение о механике дыхания основано на парадигме *Ф.Дондерса*, который в 1853 г. впервые научно доказал пассивную роль легких в механизме дыхательных движений [2]. Со времени появления методики измерения транспульмонального давления (ТПД) [3] некоторые исследователи обнаруживали явления, которые не укладывались в эту парадигму, однако отвергали их как артефакты [4–6]. Поколебать привычные представления о механике дыхания могли лишь факты, вступавшие в противоречие с парадигмой.

Гипотеза о существовании источника механической активности легких впервые была выдвинута в 1966 г. при исследовании статической растяжимости легких методом прерывания воздушного потока у здоровых людей [7], когда на кривой ТПД должно регистрироваться плато как обязательное требование дондерсовской парадигмы: ТПД не изменяется, если не изменяется объем легких. Клинико-экспериментальные исследования показали, что во время прерывания воздушного потока на вдохе давление в альвеолах падает в большей степени по сравнению с внутригрудным. Это смещает мембрану дифферен-

циального датчика давления в зону положительного давления. При прерывании воздушного потока на выдохе давление в альвеолах повышается в большей степени, чем изменяется внутригрудное давление, и плато ТПД смещается в зону более отрицательного давления. Так было выявлено фундаментальное противоречие с парадигмой *Ф.Дондерса*: во время прерывания воздушного потока объем легких остается прежним, а ТПД изменяется, демонстрируя присасывающее действие легких на вдохе и сокращение — на выдохе. В эксперименте на животных было показано, что деформация плато ТПД однозначно зависела от экспираторного и инспираторного действия легких [7, 8].

При исследовании эластических свойств легких было выявлено еще одно существенное противоречие: у больных с обструктивными нарушениями механики дыхания на уровне спонтанного дыхания эластичность легких (ЭЛ) была повышена, тогда как общая ЭЛ — коэффициент ретракции легких (КРЛ), обратная величина общей растяжимости легких (ОРЛ) — существенно снижена. Объяснение этому явлению было дано в процессе исследования пациентов с бронхиальной астмой (БА) легкого течения [9], у которых динамическая растяжимость легких (ДРЛ) была снижена, а жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких за 1 с и максимальная вентиляция легких — в пределах допустимой нормы. Была высказана гипотеза, что повышение эластического сопротивления легких, т. е. ЭЛ, на уровне дыхательного объема было функциональным и обеспечивающим нормальные показатели вентиляционной функции легких. Разница между ДРЛ и ОРЛ является диапазоном функционального изменения ЭЛ. Был предложен коэффициент функциональной ЭЛ (КФЭЛ), который определялся делением ОРЛ на ДРЛ и показывал, в какой степени ЭЛ может увеличиваться от

ОРЛ до ДРЛ для обеспечения механики спонтанного дыхания [10]. У здоровых людей КФЭЛ варьировался от 0,48 до 1,4 ($0,81 \pm 0,08$), а у больных выраженной эмфиземой легких — от 4,92 до 29,22 ($7,69 \pm 2,27$). Таким образом, в существующее представление о факторах, определяющих величины показателей ЭЛ, было внесено дополнение. К известным факторам, способствующим снижению ДРЛ при спонтанном дыхании, был добавлен новый — функциональное повышение эластичности.

Интегральная ЭЛ тоже определяется этими факторами, однако при хронической обструктивной эмфиземе решающей является анатомическая утрата легкими эластичности. Острую обратимую гиперинфляцию легких, которая возникает при легком течении БА и при провокационных пробах, обуславливает функциональное снижение ЭЛ. Это явление наблюдали *P. Macklem et al.* [11, 12]. У больных эмфиземой под влиянием атропина происходило дополнительное обратимое (функциональное) уменьшение ЭЛ и увеличение общей емкости легких на фоне функционального снижения эластичности [13].

Общепринятым является представление об обструктивной природе гиперинфляции легких (ГЛ), согласно которому она возникает посредством вентильного механизма задержки воздуха в респираторной зоне легких (сужение мелких бронхов) либо из-за снижения эластического напряжения легких. При этом эластические силы со стороны грудной клетки преобладают, и дыхательный объем смещается в зону резервного вдоха. Другим механизмом ГЛ следует считать гидропексический синдром, впервые описанный *В.С. Суховским* [14], возникающий у 54 % беременных женщин, а также у лиц, вдыхающих дым лесных пожаров, и у курильщиков. Автор получил косвенные доказательства, что данный компонент механизма ГЛ имеет место и при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Дополнительным механизмом ГЛ, очевидно, является описанное выше функционально обратимое изменение ЭЛ.

Проблемы измерения и оценки показателей общего неэластического сопротивления (ОНС) легких остаются не менее сложными. Структура ОНС легких включает в себя бронхиальное сопротивление (БС), тканевое трение (ТТ) и инерционное сопротивление (ИС). Значениями ТТ и ИС в механике дыхания обычно пренебрегают, и ОНС отождествляют с БС. Рассчитывается ОНС по отношению динамического компонента ТПД к скорости воздушного потока.

Прерывание воздушного потока на 0,5 с использовалось с целью более точного измерения альвеолярного давления для вычитания его из ТПД при определении статической растяжимости легких [4]. Поэтому было предложено применять данный метод для расчета БС [15]. Величины БС, полученные таким способом, в среднем достаточно хорошо согласуются с величинами БС, измеренными в плетизмографе тела (Raw) [16, 17]. Поскольку для определения БС с помощью ТПД требуется вводить исследуемому внутриматочный зонд, предпочте-

ние отдается бодиплетизмографии. Между тем прерывание воздушного потока на 0,5 с на вдохе и выдохе позволяет выявить сложные для объяснения и парадоксальные факты.

При хронической эмфиземе легких был обнаружен т. н. эластический гистерезис (ЭГ) [18, 19], сущность которого рассматривали как проявление свойств сурфактанта — вплоть до того, что эти 2 понятия считали синонимами. Однако вполне логично было определять ЭГ как результат затраты работы дыхания на преодоление ТТ [18, 20–22]. Общий легочный гистерезис обусловлен затратой работы дыхания на преодоление ОНС, после вычитания из которого БС, должно оставаться ТТ. ИС при этом дифференцировать невозможно. Из 47 практически здоровых людей ТТ определялось у 4, не выявлялось — у 15, а у остальных ЭГ был отрицательным [8]. Отсутствие ТТ можно было объяснить тем, что оно имело малую величину и не обнаруживалось при исследовании механики дыхания. Отрицательная же величина ТТ являлась парадоксом. Уменьшение ТТ может быть обусловлено проявлением тиксотропии, но отрицательная величина ТТ в любой механической системе невозможна без функционирования внутрисистемного источника механической энергии. Так возникла и далее разрабатывалась гипотеза о механической активности легких [18, 23].

Из 60 больных ХОБЛ с резко выраженной эмфиземой положительный ЭГ определялся у 55, не определялся — у 3 пациентов и был отрицательным — у 2. Сочетание повышения ЭГ со снижением ЭТЛ было предложено рассматривать в качестве облигатного признака хронической обструктивной эмфиземы легких [13]. Повышение ТТ при эмфиземе укладывалось в теоретические представления о жировой дегенерации гладкомышечных волокон легких [24] и снижении в связи с этим механической активности легких. У 91,6 % больных с выраженной эмфиземой легких был положительный ЭГ, то есть — ТТ. У больных кардиогенным застоем в легких ТТ определялось в 61 % случаев, у больных диффузным метастатическим пневмофиброзом — в 43,2 %, при пневмонии — в 36,4 % и при БА — в 23,35 %.

Изучение ЭГ у здоровых людей позволило выявить парадоксальные факты, размышление над которыми привело к пересмотру структуры ОНС легких. У 10 хорошо подготовленных к исследованию здоровых добровольцев регистрировали спирограмму и ТПД при спонтанном дыхании, при ступенчатом, глубиной, равной ЖЕЛ, с произвольными остановками дыхания 3–4 раза на вдохе и выдохе, а также при прерывании воздушного потока клапаном 3–4 раза на вдохе и выдохе. Средняя скорость воздушного потока при 3 маневрах дыхания была одинаковой и составляла 10 л / мин. Описанное исследование предпринималось для изучения эластических свойств легких [25]. При ступенчатом дыхании БС практически отсутствовало, а ЭГ был небольшим и соответствовал ТТ. При прерывании воздушного потока ЭГ становился отрицательным, а ОНС значительно возрастало. Почему в равных условиях

скорости воздушного потока при спонтанном дыхании БС имело известную величину, а при ступенчатом дыхании оно отсутствовало? В бронхиальном дереве аэродинамическое сопротивление было столь мало, что не улавливалось при регистрации ТПД. Второй вопрос был не менее неожиданным: почему при прерывании воздушного потока ОНС значительно возрастало, хотя скорость воздушного потока была прежней?

Позднее в результате обширных клинико-экспериментальных исследований *Т.Н.Бодровой* [26–29] было выявлено, что при ступенчатом дыхании остановка воздушного потока совершается произвольно и действие внутри- и внегочного источников механической энергии осуществляется согласованно, синфазно. В связи с этим величина альвеолярного давления на вдохе и выдохе была минимальной и практически не улавливалась с помощью построения дыхательной петли и петли ЭГ. Дыхательная петля при этом численно составляла величину работы дыхания по преодолению ОНС. Поскольку БС в данном дыхательном цикле не определялось, дыхательная петля соответствовала ЭГ, т. е. ТТ. Эти результаты измерений были транспонированы на дыхательную петлю спонтанного дыхания с таким же МОД, что позволило пересмотреть структуру ОНС спонтанного дыхания у здоровых людей. БС у них было, очевидно, близким к нулю, ТТ составляло $\frac{1}{3}$ ОНС, а оставшиеся $\frac{2}{3}$ ОНС приходились на асинфазное сопротивление легких (АФС), которое возникало в результате асинхронного действия внутри- и внегочного источников механической энергии и, по-видимому, могло выполнять роль инструмента поддержания механического гомеостаза легких (МГЛ) [1].

Сущность данного механизма состоит в том, что в физиологических условиях АВД для системы регуляции дыхания должен предоставлять определенную величину ОНС. В связи с тем, что истинные величины ИС, ТТ и особенно БС весьма малы, АФС восполняет должную величину ОНС. Рассогласование действия внутри- и внегочного источников механической энергии при этом является физиологическим. При повышении БС и / или ТТ работа внутри- и внегочного источников механической энергии становится синфазной и АФС исчезает. При этом возможно и повышение механической активности легких, в связи с чем ОНС первое время может оставаться на нормальном уровне. Показатели механики дыхания, которые определяются по ТПД и расходу воздуха, таким образом, фактически составляют остаток всех видов сопротивления легких, которые не преодолеваются внутригочным источником механической энергии.

При прерывании воздушного потока клапаном действие дыхательной мускулатуры не выявляется, т. к. усилие, направленное на преодоление препятствия на вдохе или на выдохе создает давление, которое прикладывается в одинаковой степени по обе стороны мембраны дифференциального датчика. Внутригочный же источник механической энер-

гии, оказывая сопротивление клапану, продолжает действовать по 1 сторону мембраны. Возникает искусственное, вызванное прерыванием воздушного потока рассогласование действия внутри- и внегочных источников механической энергии – АФС. Действие АФС при этом приводит к ложному уменьшению ТТ и ложному увеличению БС. В связи с этим при всех формах патологии, кроме эмфиземы, часто определяется отрицательный ЭГ. В силу того, что ТТ не может быть отрицательным, следует считать, что ТТ в действительности было значительно больше, чем та величина, которую получали, используя методику прерывания воздушного потока. В нормальных условиях, как было отмечено, ТТ составляло $\frac{1}{3}$ ОНС. Истинную величину ТТ при патологии определить пока невозможно. Увеличение БС под влиянием прерывания воздушного потока тоже было ложным, искусственным за счет действия АФС, потому что к патологически повышенному БС добавлялось увеличение его за счет прерывания воздушного потока, которое производилось для измерения альвеолярного давления.

Следует добавить, что результаты измерения БС всеми известными способами (в т. ч. с помощью бодиплетизмографа) являются завышенными. Для измерения БС в бодиплетизмографе используется инспираторно-экспираторный маневр дыхательного движения при закрытом клапане. Фактически это соответствует методике определения альвеолярного давления с прерыванием воздушного потока. Тем не менее общепринятая трактовка БС в клинической физиологии дыхания в настоящее время вполне соответствует обструктивной теории нарушения функции АД. Результаты же измерения ТТ являются, напротив, заниженными настолько, что оно может отсутствовать полностью, или даже быть отрицательным. Совершенно очевидно, что это парадокс, затрудняющий интерпретацию результатов измерения ТТ. Оно не может отсутствовать и, тем более, быть отрицательным. Однако если его невозможно измерить, оно не просто отсутствует – оно преодолевается функцией внутригочного источника механической энергии. Сопоставление величин БС и ТТ, полученных различными методами их измерения, производил *В.В.Ларченко* и не выявил существенной разницы [17]. При различных формах патологии ТТ определялось у большего числа исследуемых лиц по сравнению с практически здоровыми лицами. Поэтому в среднем ТТ было существенно повышенным при обструктивных и необструктивных формах патологии [8]. В связи с этим были предложены способы определения ТТ, оформленные патентами [30, 31]. При обструктивных заболеваниях легких ТТ может составлять, в среднем, до 54 % ОНС [9, 16, 25]. При пневмонии и миопатии повышение ОНС происходит только за счет повышения ТТ [28, 32], а при кардиогенном застое в легких повышаются и ТТ, и БС [29].

Изучение действия АФС легких позволило разработать способ определения величины механической активности легких [33], при котором используется

построение петли ЭГ медленного глубокого дыхания, затем петли аэродинамического сопротивления по величинам альвеолярного давления, измеренного несколько раз на вдохе и выдохе методом прерывания воздушного потока на 0,5 с. Затем появились методы определения величины работы дыхания внутрилегочного источника механической энергии при спонтанном дыхании [34] и измерения величины суммарной работы дыхания внутри- и внелегочного источников механической энергии при спонтанном дыхании [35].

Исследование механики дыхания при очаговых поражениях легких (очаговый, инфильтративный туберкулез легких, пневмония) выявило значительное снижение ДРЛ и повышение ТТ, что характеризовало легкие в целом и соответствовало изменению их механических свойств при диффузных нарушениях (диффузном метатуберкулезном пневмофиброзе, кардиогенном застое) [8, 29, 36–38]. Природа генерализованных изменений легких при очаговых поражениях оставалась неясной. Недостаточно было объяснять этот феномен нарушением свойств сурфактанта в связи с влиянием на него общей реакции организма на очаговое воспаление, тем более что при пневмонии существенно повышались остаточный объем легких (ООЛ), ОНС при нормальной общей емкости легких (ОЕЛ) и БС [1, 32, 39].

Исследование регионарной механики дыхания по методике, разработанной А.В.Левченко [39], выявило новые факты, подтверждающие несовершенство дондерсовской парадигмы. Регистрировались регионарные дыхательные петли по 3 зонам обоих легких. В качестве регионарной спирограммы использовалась реограмма легких. ТПД регистрировалось соответственно уровням расположения датчиков объема. Дыхательные колебания ТПД в верхних, средних и нижних зонах в среднем были одинаковыми и т. н. градиент внутриплеврального давления не оказывал на них существенного влияния. ДО и ДРЛ существенно увеличивались сверху вниз, а ОНС уменьшалось [32, 40, 41]. Регионарная неравномерность механических свойств легких в норме была четко сбалансирована, что было отнесено к явлению регионарного МГЛ [41].

В этих результатах, в целом ожидаемых, проявилось несовершенство общепринятого представления о том, что в верхних зонах легких бронхи имеют больший просвет и БС в них должно быть меньше. Еще более непонятной была природа избыточной амплитуды ТПД над верхними зонами легких, в которых расход воздуха существенно меньше. С помощью компьютерного контроля колебаний давления и объема легких было обнаружено извращение дыхательных петель, т. е. регионарного общего ЭГ, отражающего величину регионарного ОНС. Отрицательный общий ЭГ в данных исследованиях был зарегистрирован при спонтанном дыхании преимущественно в верхних зонах без всякого вмешательства в виде прерывания воздушного потока. Этот феномен наблюдался у $1/2$ практически здоровых людей и доказывал регионарную механическую активность

легких [41]. Данное наблюдение легло в основу способа измерения регионарной механической активности легких [43]. Однако это явление регистрировалось только у 50 % практически здоровых лиц, у 29 % больных пневмонией и у 23,8 % пациентов с ХОБЛ. Было высказано предположение, что регионарная механическая активность легких является инструментом для поддержания регионарного МГЛ. При ХОБЛ выявлялось выравнивание регионарных механических свойств легких за счет усиления функции верхних отделов легких и использования в определенной степени резерва регионарной механической активности легких.

Как показали исследования Т.С.Агеевой [32, 43, 44], у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) повышение интегральных значений ОНС за счет повышения ТТ при нормальном БС сопровождалось качественными и количественными различиями регионарных ОНС как в месте локализации воспалительного инфильтрата, так и в остальных зонах пораженного и интактного легкого. При локализации инфильтрата в нижней доле правого легкого в ней было повышено ОНС на выдохе. В средней зоне правого легкого ОНС было повышено на вдохе и выдохе. В верхней зоне правого легкого и во всех зонах левого легкого ОНС в среднем соответствовало нормальному значению. При локализации инфильтрата в нижней доле левого легкого в нижней зоне было повышено ОНС на вдохе и выдохе. В нижней зоне правого легкого ОНС было повышено на выдохе, а в средней и верхней зоне — как на вдохе, так и на выдохе. Нормальные величины регионарного ОНС были только в средней и верхней зонах левого легкого. Причина описанного распределения значений ОНС по зонам легкого остается загадкой. С помощью вентилиционно-перфузионной пульмоноскопической цинтиграфии у этих больных ВП было обнаружено в среднем равномерное по всем зонам легких повышение альвеолярно-капиллярной проницаемости. Этот факт позволял объяснить повышение интегрального значения ТТ и снижение растяжимости легких, однако в отдельных зонах легких ОНС было нормальным и даже отрицательным. По-видимому, регионарная механическая активность легких обеспечивала преодоление повышенного ОНС в соответствующих зонах [45].

Отрицательный общий ЭГ при спонтанном дыхании определялся исключительно редко, поэтому извращение дыхательной петли спонтанного дыхания первое время считали артефактом. Позднее были выявлены т. н. аномальные дыхательные петли, в которых отсутствовала либо инспираторная, либо экспираторная часть, либо дыхательная петля в целом, сюда же вошли случаи с отрицательным общим ЭГ. Из 44 больных диффузным метатуберкулезным пневмофиброзом они были у 2; из 43 больных БА — у 3; из 71 больных ВП — у 13, из 70 больных прогрессирующей мышечной дистрофией — у 16 человек [46]. В эксперименте на животных извращение дыхательной петли спонтанного дыхания отмечалось в 6 из 8 случаев [8]. Анализ дыхательных петель

больных ВП, в которых время выдоха было меньше времени вдоха или было равным таковому, позволил выявить необычное увеличение неэластической фракции работы дыхания на вдохе при нормальном БС и объяснить этот феномен повышением ТТ в результате проявления антитиксотропии [13, 39]. Явление тиксотропии ранее было исследовано построением ЭГ и общего ЭГ у больных эмфиземой легких при различной скорости воздушного потока. При большей скорости воздушного потока ЭГ (ТТ) уменьшался [8, 13].

Вопросы регуляции дыхания в клинике и эксперименте изучал *А.И.Карзилов* [47–50]. Была сформулирована концепция биомеханического гомеостаза АД в целом, построена биомеханическая модель легких, в которой нашла свое место и классическая модель *Ф.Дондерса* (внешний контур, ограниченный плеврой), и модель легких, обладающих самостоятельной механической активностью (внутренний контур — внутренняя поверхность дыхательных путей и респираторной зоны). Внешний контур относительно жестко связан с грудной клеткой и отражает действие внелегочного источника механической энергии (дыхательной мускулатуры). Внутренний контур легких обладает большей степенью свободы по отношению к внешнему благодаря действию внутрилегочного источника механической энергии. Именно такая модель легких может обеспечить гомеостатические свойства АД. Разрабатывая проблему регуляции дыхания, *А.И.Карзилов* предложил новую методологию поиска и изучения гомеостатических параметров с жесткой регуляцией и параметров с пластической регуляцией. До настоящего времени гомеостазис исследовали на животных в условиях "жизнь—смерть" при отклонении параметров от физиологических значений. Для клинических исследований это абсолютно неприемлемо. Для сравнительного анализа значений показателей механики дыхания были обследованы здоровые люди с высоким уровнем резерва вентиляции легких, больные БА и ХОБЛ с низким уровнем резерва. Производился поиск кандидатных гомеостатических параметров, внутригрупповое и межгрупповое тестирование устойчивости параметров биомеханики дыхания при чрезкожной электростимуляции диафрагмы с итоговой оценкой кандидатных гомеостатических параметров путем расчета индекса гомеостатичности. В результате были определены гомеостатические показатели с жесткой и пластичной регуляцией, которые являются устойчивыми и выполняют роль функционального "скелета", "камертона" самонастройки системы АД. Механическая активность легких является инструментом адаптации этой системы к изменяющимся условиям функционирования, что обосновывает функциональную необходимость наличия самостоятельной механической активности как неотъемлемого свойства легких.

Таким образом, результаты многолетних целенаправленных клинико-экспериментальных исследований, наблюдения и поиска способов объясне-

ния природы парадоксальных явлений механики дыхания привели к созданию новой теории механической активности легких и механического гомеостаза АД, которые являются основанием для развития нового направления клинической физиологии дыхания, фундаментальный аспект которого состоит в изучении морфологии и функции источника механической энергии в легких. Реализация этого направления предполагает создание новых технологий, включая неинвазивный способ измерения показателей механики дыхания, новую систему показателей механики дыхания, а также их семиологию.

Литература

1. Тетенев Ф.Ф. Новые теории — в XXI век. 2-е изд. Томск: Изд-во Томск. ун-та; 2003.
2. Ландау Л. Учебник физиологии человека с включением гистологии и микроскопической анатомии и в применении к практической медицине доктора L. Landois (проф. физиологии и директора физиологического института в Грейфсвальде): 3-е изд.: Пер. с нем. Харьков: Изд. "Харьков"; 1898.
3. Neergaardt K., Wirz K. Über eine Methode zur Messung der Lunggenelastizität am lebenden Menschen, insbesondere beim Emphysem. Z. Klin. Med. 1927; 105: 35–50.
4. Stead W., Fry D., Ebert R. The elastic properties of the lung in normal men and in patients with emphysema. J. Lab. Clin. Med. 1952; 40: 674–681.
5. Wohe M., Turner J., Mead J. Static volume-pressure curves of dog lungs in vivo and in vitro. J. Appl. Physiol. 1968; 24 (3): 348–354.
6. Webb W., Smith J., Campbell G. Peri-alveolar pressure. Ann. Surg. 1961; 153 (5): 650–657.
7. Тетенев Ф.Ф. Деформация плато транспульмонального давления при экспериментальной эмфиземе легких. Бюл. exper. биол. 1978; 9: 265–267.
8. Тетенев Ф.Ф. Биомеханика дыхания. Томск: Изд-во Томск. ун-та; 1981.
9. Тетенев К.Ф. Биомеханика дыхания при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 1998.
10. Пат. № 2295286 Россия. Способ оценки функционального состояния легочной ткани / Тетенев Ф.Ф., Тетенев К.Ф., Бодрова Т.Н. // Бюл. открытий и изобрет. 2007; 8.
11. Macklem P. Respiratory mechanics. Annu. Rev. Physiol. 1978; 40: 157–184.
12. Macklem P., Murphy M., Christie R. The work of breathing in health and disease. Amer. J. Med. 1974; 57 (10): 371–377.
13. Тетенев Ф.Ф. Особенности механики дыхания при различных формах патологии бронхолегочной системы. Обоснование гипотезы о механической активности легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань; 1976.
14. Суховский В.С., Суховская В.В., Куперт А.Ф. Клинико-диагностические параллели между частотой развития гестоза, нарушением состояния плода и изменением отдельных параметров биомеханики дыхания у беременных женщин. Сиб. мед. журн. 2001; 3: 28–34.
15. Fry D., Ebert R., Stead W. et al. The mechanics of pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with emphysema. Am. J. Med. 1954; 16 (1): 80–97.
16. Вотчал Б.Е., Магазанник Н.А. О достоверности измерения внутриальвеолярного давления методом прерывания. Мед. техника 1970; 1: 8–11.

17. Ларченко В.В. Тканевое неэластическое сопротивление легких у больных хронической обструктивной болезнью и внебольничной пневмонией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2009.
18. Тетенев Ф.Ф. Механика дыхания при эмфиземе легких: Автореф. ... канд. мед. наук. Томск; 1966.
19. Ehrner L. Lung complacance and respiratory resistance, determined from timo-marked esophageal pressure-tidal volume surve and their relation to some other tests of lung function. Acta Med. Scand. 1960; 167 (suppl. 353): 3–220.
20. Bachofen H. Kung tissue resistance in normal and asthmatic subjects. Helv. Med. Acta. 1966; 33: 108–121.
21. Тетенев Ф.Ф. Эластические свойства легких при эмфиземе. Тер. арх. 1970; 3: 49–53.
22. Тетенев Ф.Ф. Легочный эластический гистерезис в норме и при эмфиземе. Бюл. exper. биол. 1974; 6: 21–23.
23. Тетенев Ф.Ф. Обструктивная теория нарушения внешнего дыхания. Состояние, перспективы развития. Бюл. Сиб. мед. 2005; 4: 14–26.
24. Есипова И.К. (ред.). Легкое в патологии. Часть 1: Нарушение аэрации, воспалительные и опухолевые заболевания. Новосибирск: Изд-во "Наука", Сиб. отд-ние; 1975.
25. Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н. Новое представление о структуре неэластического сопротивления легких. Сиб. мед. журн. 1999; 3: 23–27.
26. Бодрова Т.Н. Недостаточность внешнего дыхания. Новое представление о структуре неэластического сопротивления легких при различных заболеваниях (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 1993.
27. Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н. Определяет ли система плевральных листков парадоксальные явления в механике дыхания. Бюл. exper. биол. 1997; 10: 384–387.
28. Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Емельянова Н.В. Биомеханика дыхания у больных прогрессирующей мышечной дистрофией. Журн. неврол. и психиатр. 2000; 8: 38–41.
29. Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Макаров В.М. Биомеханика дыхания при кардиогенном застое в легких. Томск: Изд-во Томск. ун-та; 1993.
30. Пат. № 2262888 Россия. Способ определения тканевого неэластического сопротивления легких / Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Месыко П.Е. и др. // Бюл. открытий и изобрет. 2005; 30.
31. Пат. № 2274417 Россия. Способ определения тканевого неэластического сопротивления легких / Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Левченко А.В. и др. // Бюл. открытий и изобрет. 2008; 11.
32. Агеева Т.С. Клинико-функциональная характеристика и оптимизация диагностики внебольничных пневмоний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 2009.
33. Пат. № 2221482 Россия. Способ определения величины механической активности легких / Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Тетенев К.Ф. // Бюл. открытий и изобрет. 2004; 2.
34. Пат. № 2364330 Россия. Способ определения величины работы дыхания внутрилегочного источника механической энергии при спонтанном дыхании / Тетенев К.Ф., Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н. и др. // Бюл. открытий и изобрет. 2009; 23.
35. Пат. № 2364331 Россия. Способ определения величины суммарной работы дыхания внутрилегочного и внелегочного источников механической энергии при спонтанном дыхании / Тетенев К.Ф., Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н. и др. // Бюл. открытий и изобрет. 2009; 23.
36. Бодрова Т.Н. Механика дыхания при диссеминированном туберкулезе легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1982.
37. Тетенев Ф.Ф., Машуков В.К. Биомеханика дыхания при острой пневмонии. Тер. арх. 1978; 3: 45–49.
38. Биомеханика дыхания при туберкулезе / Стрелис А.К., Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н. и др. Томск: Изд-во Томск. ун-та; 1986.
39. Даниленко В.Ю. Вентиляционная функция легких при внебольничной пневмонии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2008.
40. Левченко А.В. Регионарная вентиляция, кровоток, механика дыхания у здоровых людей, больных хроническим бронхитом и бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 1994.
41. Каиута А.Ю. Интегральная и регионарная механика дыхания у здоровых людей и больных хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2007.
42. Пат. № 2328970 Россия. Способ определения регионарной механической активности легких / Тетенев Ф.Ф., Левченко А.В., Бодрова Т.Н. и др. // Бюл. открытий и изобрет. 2008; 20.
43. Тетенев Ф.Ф., Агеева Т.С., Даниленко В.Ю. и др. Прходимость бронхов при внебольничной пневмонии. Тер. арх. 2007; 3: 48–51.
44. Бодрова Т.Н., Тетенев Ф.Ф., Агеева Т.С. и др. Структура неэластического сопротивления легких при внебольничных пневмониях. Бюл. Сиб. мед. 2006; 3: 69–72.
45. Тетенев Ф.Ф., Агеева Т.С., Кривоногов Н.Г. и др. Общее неэластическое сопротивление легких и проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны при внебольничных пневмониях. Тер. арх. 2009; 3: 43–47.
46. Тетенев Ф.Ф. Обструктивная теория нарушения внешнего дыхания. Состояние, перспективы развития (актовая лекция). Бюл. Сиб. мед. 2005; 4: 14–26.
47. Карзилов А.И. Механизмы респираторного эффекта чрезкожной электростимуляции диафрагмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 1994.
48. Карзилов А.И., Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н. Влияние респираторной терапии на регуляцию дыхания у больных с бронхообструктивным синдромом и здоровых лиц. Пульмонология 2005; 3: 77–82.
49. Карзилов А.И. Биомеханический гомеостазис аппарата внешнего дыхания, и механизмы его обеспечения в нормальных условиях и при обструктивных заболеваниях легких. Бюл. Сиб. мед. 2007; 1: 13–38.
50. Карзилов А.И. Регуляторное обеспечение устойчивости биомеханики дыхания при обструктивных заболеваниях легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул; 2009.

Информация об авторе

Тетенев Федор Федорович – д. м. н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней СибГМУ; тел.: (3822) 53-07-27; e-mail: ftetenef@list.ru

Поступила 02.04.10
© Тетенев Ф.Ф., 2010
УДК 612.216

Субпопуляции В-лимфоцитов и влияние микроокружения на их функциональную активность

Лаборатория биосинтеза иммуноглобулинов УРАМН "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН": 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а

I.N.Dyakov, E.V.Sidorova

B-lymphocyte subpopulations: microenvironmental influence on functional activity

Key words: B-lymphocytes, B1 cells, B2 cells, abdomen, spleen, microenvironment, mucus defense, functional activity, immunoglobulin synthesis.

Ключевые слова: В-лимфоциты, В-1-клетки, В-2-клетки, брюшная полость, селезенка, микроокружение, защита слизистых оболочек, функциональная активность В-клеток, синтез иммуноглобулинов.

Около 150 лет назад в крови людей и животных были обнаружены так называемые красные и белые "красные шарики". Красные шарики получили название "эритроциты", а белые — "лейкоциты". Впоследствии лейкоциты стали подразделять на собственно лейкоциты и лимфоциты. Лимфоциты привлекли основное внимание исследователей, поскольку довольно рано было установлено, что именно они являются продуцентами антител. В 70-х гг. XX в. стало известно, что лимфоциты неоднородны. Предшественники одних лимфоцитов рано покидают костный мозг и продолжают свое развитие в тимусе — впоследствии они получили наименование "Т-лимфоциты". Другие лимфоидные клетки, дифференцирующиеся у млекопитающих в костном мозгу, а у птиц — в Фабрициевой сумке (*Bursa Fabricius*), названы "В-лимфоцитами" (т. е. *Bursa*-зависимыми).

В-лимфоциты — важнейший компонент иммунной системы. Их основная функция — образование антител к разнообразным эндогенным и экзогенным антигенам [1]. Кроме того, они участвуют в различных межклеточных взаимодействиях: в презентации антигена, регуляции активности Т-лимфоцитов и формировании структуры вторичных лимфоидных органов. В настоящее время выделяют 4 основные субпопуляции В-лимфоцитов, различающиеся по своим свойствам и локализации: В-1а, В-1б, В-2 и В-клетки маргинальной зоны (MZ-V) [2].

В-клетки разных субпопуляций обладают неодинаковыми свойствами и выполняют разные функции в иммунной защите организма от патогенов. Так, В-1-лимфоциты реагируют преимущественно на аутоантигены и бактериальные антигены, также они участвуют в формировании мукозального иммунитета, обеспечивающего защиту слизистых оболочек респираторного и пищеварительного трактов. MZ-V предохраняют организм от бактериальных антигенов, попавших в кровь. В-2-лимфоциты являются главными игроками на поле адаптивного иммунного ответа и вносят основной вклад в элиминацию чужеродных антигенов из организма.

В-клетки распределены в организме неравномерно. Так, в селезенке преобладают лимфоциты В-2, а в брюшной полости — В-1. Долгое время считалось, что дифференциация свойств В-клеток разной локализации обусловлена преобладанием тех или иных субпопуляций. Однако в последнее 10-летие появились данные о том, что свойства В-лимфоцитов одной субпопуляции зависят от их локализации.

Рассмотрим более детально основные сходства и различия В-лимфоцитов, принадлежащих к разным субпопуляциям.

Свойства субпопуляций В-лимфоцитов

Все В-лимфоциты обладают рядом общих свойств: они продуцируют антитела и иммуноглобулин (Ig), экспрессируют антиген-распознающий Ig-рецептор (*B-Cell Receptor* — BCR) и поверхностные маркеры CD19 и CD45 (B220). Вместе с тем можно выделить несколько субпопуляций В-клеток, различающихся по происхождению, дифференцировке, фенотипу и функциональным свойствам. Подавляющее большинство В-лимфоцитов во взрослом организме мыши и человека составляют В-2-клетки. Именно их принято называть собственно В-лимфоцитами. В-1 и MZ-V представляют собой минорные субпопуляции.

В 1982–1983 гг. были найдены В-клетки, несущие поверхностный маркер Т-лимфоцитов CD5 [3, 4]. Эти клетки значительно отличались от "обычных" В-лимфоцитов как по фенотипу, так и по распределению в организме и функциональным свойствам. Первоначально CD5⁺ В-лимфоциты были описаны у людей как патологические В-клетки [5–7, 4]. Однако впоследствии было выяснено, что такие клетки есть и у нормальных животных, и человека [8]. Поскольку В-клетки CD5⁺ появляются в онтогенезе раньше CD5[–], A.Kantor et al. в 1991 г. предложили новую номенклатуру, согласно которой CD5⁺ получили название "В-1", а "обычные" В-клетки CD5[–] — "В-2" [9]. Несколько позднее были обнаружены клет-

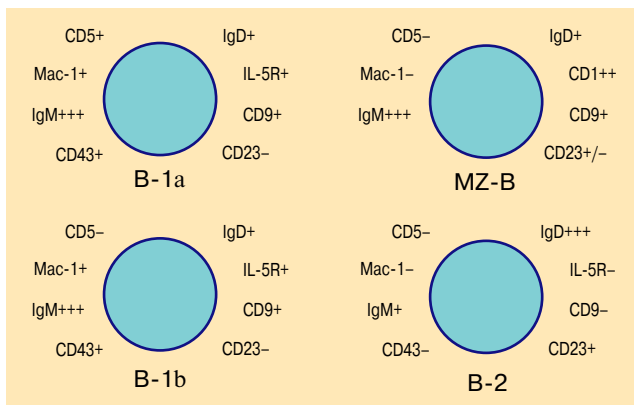


Рис. 1. Субпопуляции В лимфоцитов

ки, по своим свойствам сходные с $CD5^+$, но не несущие поверхностного маркера $CD5$. Это привело к подразделению В-1-лимфоцитов на $CD5^+$ В-1а и "сестринскую" субпопуляцию $CD5^-$ В-1б [10]. Затем была открыта еще одна субпопуляция, сходная как с В-1-, так и с В-2-лимфоцитами, — МЗ-В. Таким образом, в настоящее время выделяют 4 основные субпопуляции В-клеток: В-1а, В-1б, В-2 и МЗ-В (рис. 1).

Следует, однако, оговориться, что такой "набор" субпопуляций характерен для линейных мышей и человека, у других животных он несколько иной. Так, у кроликов все В-клетки несут маркер $CD5$ [11], а у крыс все В-1-лимфоциты являются $CD5^-$. В 2007 г. группа французских ученых выявила у мышей "дикого типа" (*wild-type*) В-лимфоциты, отличающиеся по своим свойствам от В-клеток всех известных субпопуляций. Такие клетки были названы Вw-лимфоцитами (от *B-wild*). В незначительном количестве они есть и у мышей чистых линий [12]. Однако недостаточная изученность свойств Вw-клеток и неоднородность мышей "дикого" типа пока не позволяют утверждать, что речь идет о действительно новой субпопуляции В-лимфоцитов.

Длительное время вопрос о происхождении субпопуляций В-клеток являлся предметом ожесточенных споров. Существовали 2 основные гипотезы: линейная и активационная. Согласно линейной гипотезе, лимфоциты В-1 и В-2 происходят от разных предшественников. Эта гипотеза основывалась на данных по переносу клеток фетальной печени и костного мозга нормальных мышей облученным и *scid* (*severe combined immunodeficiency*) мышам, у которых отсутствуют собственные В-клетки. В этих работах было показано, что большинство фетальных про-В-клеток давали начало лимфоцитам В-1, а большинство костномозговых про-В-лимфоцитов — В-2. Эту гипотезу подтверждали и данные о существенных различиях в свойствах В-1 и В-2 [13, 14, 2]. Активационная гипотеза, напротив, предполагала происхождение В-клеток от одного предшественника, развившегося в В-1- или В-2-клетки в зависимости от специфичности ВСР, их плотности и силы поступающего сигнала. В пользу этой гипотезы свидетельствовало приобретение в определенных случаях активированными В-2-лимфоцитами поверхностного антигена $CD5$, а также некоторых черт В-1-клеток [15, 16].

Споры вокруг этих гипотез продолжались вплоть до 2006 г., когда этот вопрос был, наконец, решен. В *Nature Immunology* появилась статья *E. Montechino-Rodrigues et al.* [17], в которой было показано наличие ранних специфических предшественников В-1-клеток, отличавшихся от таковых у В-2-лимфоцитов. Это подтверждало, что В-1 и В-2 происходят от разных предшественников. Однако, по-видимому, в зависимости от специфичности ВСР фенотип и функциональные особенности В-лимфоцитов могут отличаться от "стандартных" для данной субпопуляции.

Как уже говорилось, в онтогенезе у мыши и человека первыми появляются $CD5^+$ В-1-лимфоциты. Раньше всего они обнаруживаются в желточном мешке и оментуме, а затем в эмбриональной печени. После рождения предшественники В-1 мигрируют в основном в перитонеальную полость, где существуют как самоподдерживающиеся клетки. Ранее считалось, что источником всех $CD5^+$ В-1-клеток являются именно перитонеальные В-1-лимфоциты, однако постепенно накопилось много исключений из этого "правила". Так, оказалось, что, по крайней мере, часть $CD5^-$ В-1б-клеток может происходить от предшественников, находящихся во взрослом костном мозге [18]. В последние годы были опубликованы работы, данные которых позволяют предположить, что не только $CD5^-$ В-1б-, но и $CD5^+$ В-1а-лимфоциты могут образовываться во взрослом организме *de novo*. Так, в оментуме (сальнике) взрослых мышей были обнаружены клетки-предшественники В-лимфоцитов, сходные с предшественниками из фетальной печени [19]. Появились также данные о том, что В-лимфоциты $CD5^+$ могут развиваться во взрослом костном мозге [20, 21]. Однако последнее утверждение нуждается в проверке.

Предшественники В-2-лимфоцитов в онтогенезе также выявляются сначала в эмбриональной печени (но позже, чем предшественники В-1), откуда они мигрируют в костный мозг. Образование новых В-2-лимфоцитов в зрелом костном мозге происходит постоянно в течение всей жизни организма.

Вопрос о происхождении лимфоцитов МЗ-В в настоящее время до конца не решен. Эти клетки появляются уже после рождения: у грызунов — на 3–4-й нед. [22, 23]. Некоторые исследователи считают, что в маргинальной зоне селезенки содержатся самоподдерживающиеся предшественники лимфоцитов МЗ-В [24]. Согласно другой точке зрения, они происходят из предшественников в костном мозге, сходных с таковыми для В-2 клеток [23]. И наконец, существует предположение, согласно которому МЗ-В способны развиваться как из предшественников В-2, так и из предшественников В-1 [25].

Как уже упоминалось, большинство В-клеток в организме человека и мыши представлено В-2-лимфоцитами. Типичные особенности этой субпопуляции изучены наиболее полно. Представляется интересным сравнить свойства клеток В-1 и В-2.

У взрослых мышей и человека В-2-клетки локализованы в основном в селезенке, крови, лимфатических

узлах, Пейеровых бляшках, отдельных фолликулах лимфоидной ткани кишечника, костном мозге и брюшной полости. В-1-клетки, напротив, выявляют преимущественно в перитонеальной полости и *lamina propria* кишечника, кроме того, они содержатся в селезенке и плевральной полости; единичные В-1 обнаруживают в костном мозге. У человека лимфоциты В-1 присутствуют в лимфатических узлах, у мышей их выявить там не удастся. МЗ-В у мышей заселяют только маргинальную зону селезенки (что отражено в их названии), у человека эти клетки присутствуют также в маргинальной зоне лимфатических узлов.

В-лимфоциты разных субпопуляций имеют четкие фенотипические и функциональные различия (таблица). В-2 являются IgM^{low} , IgD^{high} , $B220^{high}$, $CD23^{+}$, $CD43^{-}$, $CD5^{-}$, тогда как фенотип В-1 лимфоцитов — IgM^{high} , IgD^{low} , $B220^{low}$, $CD23^{low/-}$, $CD43^{+}$ (*high* — высокая экспрессия, *low* — низкая экспрессия, $^{+}$ — маркер экспрессируется, $^{-}$ — экспрессия отсутствует). Клетки В-1а, как уже было сказано, экспрессируют $CD5$, а В-1b являются лимфоцитами $CD5^{-}$. Для В-1-клеток характерен также активированный фенотип, в частности повышенная экспрессия активационных молекул $CD80 / CD86$, что может свидетельствовать о предшествовавшем антигенном опыте.

Подавляющее большинство В-2-клеток отвечает на белковые (тимус-зависимые — ТЗ) антигены. После активации антигеном В-2 клетки мигрируют в зародышевые центры фолликулов, где претерпевают смену изотипа и проходят этап созревания аффинности секретируемых антител. Для успешного прохождения этих этапов В-2-клеткам необходима специфическая помощь Т-лимфоцитов (Т-хелперов).

Таблица
Сравнительная характеристика В-1, МЗ-В и фолликулярных В-2-клеток

Характеристика	В-1	МЗ-В	В-2
Период полужизни	Длительный	Длительный	Длительный
Рециркуляция в лимфе	—	—	+
Т-независимый ответ	+++	+++	+
Т-зависимый ответ	+ / -?	+	+
Преимущественные изотипы	IgM , $IgG3$	IgM , $IgG3$	$IgG1$
Презентация антигена <i>in vitro</i>	+++	+++	+
Клеточный цикл	Короткий	Короткий	Длинный
Пролиферация в ответ на:			
липополисахарид	+++	+++	+
анти- $CD40$	++	++	+
анти- IgM	—	—	+
анти- IgM + анти- $CD40$	++	++	++
Экспрессия $CD9$	+	++	+ / -
Апоптоз, индуцированный анти- IgM	—		+
Экспрессия маркеров В-1-клеток ($CD5$, $IL-5R$, $CD43$)	+		—
Устойчивость к Fas-опосредованному апоптозу	+		—

В зародышевых центрах В-2 дифференцируются в плазматические клетки, продуцирующие высокоаффинные специфичные антитела, преимущественно изотипа IgG (но также IgA и IgE), а также в долгоживущие клетки памяти. На способности В-2-лимфоцитов дифференцироваться в клетки памяти основано действие большинства вакцин. Однако, несмотря на высокую эффективность, ТЗ-ответ имеет один существенный недостаток: для его достижения требуется длительное время (несколько суток).

В отличие от В-2-лимфоцитов, В-1-клетки отвечают в основном на тимус-независимые антигены 1-го и 2-го рода ($Th1$ и $Th2$ соответственно). К $Th1$ -антигенам относят липополисахариды, обладающие выраженным митогенным действием. К $Th2$ принадлежат небелковые антигены — преимущественно полисахариды клеточных стенок бактерий, синтетические антигены и др. Такие антигены не вовлекают в специфический иммунный ответ Т-хелперы. В ответ на $Th2$ -антигены В-1-лимфоциты продуцируют преимущественно низкоаффинные, часто полиреактивные, IgM -антитела и не формируют В-клеток памяти. Однако лимфоциты В-1 начинают продуцировать антитела сразу после активации, не проходя сложных этапов формирования зародышевых центров. Благодаря этому они защищают организм от патогена до развития высокоспецифичного ответа В-2-клеток, формируя 1-ю линию защиты. Кроме того, В-1-лимфоциты продуцируют полиреактивные IgM -антитела конститутивно (без антигенной стимуляции). Важно отметить, что В-1 клетки продуцируют $> 50\%$ нормального IgM крови. По-видимому, это в основном функция клеток $CD5^{+}$ В-1а, тогда как лимфоциты $CD5^{-}$ В-1b отвечают преимущественно по адоптивному типу.

Около 50% IgA -продуцентов кишечника происходят из В-1-лимфоцитов брюшной полости. IgA играют роль в защите слизистых оболочек, которые одними из первых встречаются с патогенами ("входные ворота" инфекции). Образование В-1-клетками IgA удивительно, поскольку эти клетки "работают" в отсутствие Т-клеточной помощи, необходимой для переключения синтеза с IgM на IgA , и непонятно, каким образом происходит переключение с IgM на IgA без участия Т-хелперов. Возможно, в этом участвуют $\gamma\delta$ -клетки слизистых оболочек [26–28].

Следует упомянуть, что В-1-лимфоциты не только выполняют защитную функцию, но и могут быть причиной развития патологии. Среди перитонеальных В-1-клеток выявлены аутореактивные клоны, участвующие в развитии аутоиммунных заболеваний. В 95% случаев хронического лимфолейкоза источником раковых В-CLL клеток являются В-1-лимфоциты $CD5^{+}$.

Помимо В-1, к В-клеткам, формирующим 1-ю линию защиты, относят МЗ-В. По экспрессии маркеров МЗ-В лимфоциты сходны с В-2 — IgM^{high} , IgD^{low} , $CD23^{high}$, $CD5^{-}$, в то же время отличаясь от них повышенной экспрессией $CD9$, $CD21$ и $CD1d$. МЗ-В отвечают преимущественно на полисахаридные бактериальные антигены, попавшие в кровь

(*blood-borne*). Этому способствует повышенная экспрессия маркера CD21, связывающего комплексы комплемента с полисахаридными антигенами [29]. MZ-B, как и B-1, участвуют в формировании пула нормальных IgM крови. В определенных условиях MZ-B способны образовывать клетки памяти.

Таким образом, свойства В-клеток различных субпопуляций неодинаковы. Однако и свойства В-лимфоцитов, принадлежащих к одной субпопуляции, могут варьироваться также в зависимости от локализации В-клеток.

Свойства В-клеток разной локализации

Лучше всего изучены свойства В-клеток селезенки и брюшной полости. Как уже говорилось, долгое время В-клетки селезенки ассоциировались с субпопуляцией В-2, а В-клетки брюшной полости — с В-1, поэтому различия спленоцитов В-2 и перитонеальных клеток В-1 описывали как характерные для той или иной субпопуляции в целом.

Оказалось, однако, что свойства В-лимфоцитов одной и той же субпопуляции, локализованных в разных органах, неодинаковы. В частности, В-клетки разной локализации отличаются экспрессией поверхностных и внутриклеточных маркеров. Подавляющее большинство В-лимфоцитов брюшной полости (как В-1, так и В-2) экспрессируют макрофагальный маркер Мас-1 (CD11b), в то время как В-клетки селезенки являются Мас-1⁻ [30]. Известно, что, покидая брюшную полость и мигрируя в селезенку, В-лимфоциты перестают экспрессировать Мас-1. С выявлением экспрессии Мас-1 на перитонеальных В-лимфоцитах связано одно из недоразумений в иммунологии: в 2006 г. Rothstein *et al.* обнаружили в брюшной полости мышей В-лимфоциты CD5⁺ Мас-1⁻ и обозначили эти клетки как В-1с [31]. Однако уже на следующий год Herzenberg *et al.* показали, что это всего лишь одна из стадий развития перитонеальных В-1-лимфоцитов. Показано, что перитонеальные В-1а-клетки несут больше CD80 (B7.1) и IgM, чем спленоциты В-1а [32, 33]. В-1-лимфоциты селезенки и брюшной полости различаются также по экспрессии других молекул, определяющих их функциональную активность: факторов транскрипции, молекул адгезии и др. [34–37]. Однако чем обусловлена избирательная экспрессия тех или иных молекул, пока неизвестно.

Содержание В-клеток, обладающих одной и той же специфичностью, в разных органах неодинаково. Например, в брюшной полости у мышей частота В-1а-клеток, специфичных к фосфатидилхолину (входит в состав клеточных оболочек бактерий и выявляется на собственных стареющих эритроцитах), в 60–70 раз превышает таковую в селезенке [33]. В то же время в селезенке содержание В-1а-клеток, специфичных к 1-цепочечной ДНК, выше, чем в брюшной полости. Кроме того, разнообразие CDR3 (*Complementary Determining Region*) участков генов иммуноглобулинов у В-1а-клеток селезенки выше, чем среди перитонеальных В-1а-лимфоцитов.

В-клетки разной локализации существенно различаются также и по способности отвечать на активационные сигналы, поступающие через BCR. Так, в CD5⁺ В-1а-лимфоцитах брюшной полости, в отличие от аналогичных клеток селезенки, при перекрестном связывании BCR не происходит повышения внутриклеточной концентрации Ca²⁺ — процесса, характерного для активации. Перитонеальные В-1-лимфоциты входят в клеточный цикл в ответ на действие 1 форболового эфира, а В-1-клетки селезенки — только в присутствии иономицина (ионофора, осуществляющего транспорт ионов Ca²⁺). В-2-лимфоциты селезенки не отвечают на форболовый эфир без иономицина, но начинают пролиферировать в ответ на перекрестное связывание BCR.

Таким образом, перитонеальные В-1-лимфоциты проявляют свойства, характерные для клеток в состоянии анергии, а В-1-клетки селезенки — нет [2, 14].

Наиболее важная особенность В-лимфоцитов брюшной полости — неспособность продуцировать Ig *in vivo*. Однако перитонеальные В-клетки при адаптивном переносе начинают синтезировать / секретировать Ig в селезенке реципиентов (в другом микроокружении) [32, 38–40]. Аналогичный эффект достигается также при инкубации перитонеальных В-лимфоцитов *in vitro* [33, 41]. Учитывая постоянную рециркуляцию В-лимфоцитов в организме, можно заключить, что эта особенность В-клеток брюшной полости обусловлена действием перитонеального микроокружения.

При этом неизвестно, чем объясняется отсутствие образования Ig в брюшной полости — запретом на активацию перитонеальных В-клеток или на синтез / секрецию Ig. Для ответа на этот вопрос был проведен ряд экспериментов по адоптивному переносу спленоцитов и перитонеальных клеток мышей СВА-мышам конгенной линии СВА/Н с последующим определением функциональной активности перенесенных клеток по числу IgM-продуцентов в селезенке и брюшной полости реципиентов [39, 40]. Мыши СВА/Н несут *xid*-мутацию в гене тирозинкиназы Брутона (Btk) — фермента, участвующего в трансдукции сигнала. У них резко снижено число клеток (как общее, так и В-лимфоцитов) в селезенке и брюшной полости, также у них отсутствуют CD5⁺ В-1а-клетки, в связи с чем они не отвечают на Th2-антигены.

Внутривенное введение спленоцитов СВА, содержащих Ig-продуценты, вызывало увеличение числа IgM-продуцентов в селезенке мышей СВА/Н. При введении спленоцитов внутрибрюшинно IgM-продуценты в перитонеальной полости реципиентов не выявлялись. Чтобы исключить влияние чужого микроокружения (брюшная полость) для Ig-продуцентов, переносимых из селезенки, были проведены эксперименты по внутрибрюшинному переносу перитонеальных клеток. Поскольку В-клетки, выделенные из брюшной полости, не продуцируют Ig, их предварительно вносили в систему *in vitro* и инкубировали без какой-либо стимуляции антигенами или

митогенами. Это приводило к появлению 4 000–6 500 IgM-продуцентов на 10^6 клеток (vs 0–50 IgM-образующих клеток в исходной суспензии клеток) (рис. 2А). Такие "активированные" перитонеальные клетки переносили внутрибрюшинно мышам СВА/Н и на 4-е сут. определяли число IgM-продуцентов в брюшной полости реципиентов. На 1-е сут. в ней выявлялось ~ 30 % от количества перенесенных IgM-продуцентов (рис. 2В), однако на 4-е сут. IgM-продуценты из брюшной полости вновь исчезали (т. е. восстанавливалась обычная картина; рис. 2В). На 4-е сутки после переноса (т. е. после исчезновения IgM-продуцентов) перитонеальные клетки реципиентов СВА/Н помещали *in vitro* и инкубировали в течение 4 сут. После инкубации в суспензии клеток вновь появлялись IgM-продуценты, причем их число соответствовало выявляемому на 1-е сут. после переноса (рис. 2Г). Важно, что IgM-продуценты, выявляемые при такой "повторной" инкубации *in vitro*, обусловлены перенесенными клетками, поскольку перитонеальные клетки мышей СВА/Н после инкубации *in vitro* практически не содержали IgM-продуцентов (рис. 2Д).

Таким образом, с использованием разработанной оригинальной схемы "обратного" переноса клеток *in vitro* – *in vivo* – *in vitro* [39] удалось показать, что прежде введенные IgM-продуценты не погибают и не уходят из перитонеальной полости, но "замолкают" (перестают синтезировать / секретировать IgM) под действием перитонеального микроокружения. Следует отметить, что полученные данные не являлись результатом кардинального изменения свойств В-клеток, вызванных культивированием их *in vitro*, поскольку внутрибрюшинный перенос мышам СВА/Н преинкубированных *in vitro* спленоцитов мышей СВА к появлению IgM-продуцентов в брюшной полости не приводил.

Механизмы угнетения синтеза / секреции Ig В-лимфоцитами в брюшной полости в настоящее время неизвестны. Возможно, в этом процессе могут быть задействованы факторы, продуцируемые активированными перитонеальными макрофагами: простагландин E2 и ганглиозиды (сиалогликофин-

голипиды) [42, 43] или постоянное воздействие на В-лимфоциты антигенов, присутствующих в брюшной полости [32]. На функциональную активность В-лимфоцитов могут также влиять мезотелиальные перитонеальные клетки, вносящие существенный вклад в формирование цитокинового профиля брюшной полости [44], а также интерлейкин-10 (важный иммуносупрессорный цитокин), конститутивно секретируемый перитонеальными В-1-лимфоцитами [45].

Значение угнетения функциональной активности перитонеальных В-клеток тоже не вполне ясно. Поскольку многие из преобладающих в брюшной полости В-1-лимфоцитов специфичны к аутоантигенам, можно предположить, что подавление активности В-клеток в брюшной полости связано с защитой организма от аутоагрессии, а все остальные В-клетки просто попадают под действие общего "запрета". Далее перитонеальная полость коммитирует В-лимфоциты к миграции в лимфоидную ткань кишечника, при этом у клеток изменяется экспрессия ряда маркеров. Угнетение функциональной активности также может быть связано с этим процессом. Кроме того, пул лимфоцитов В-1, по крайней мере частично, восстанавливается за счет самоподдерживающихся клеток в брюшной полости. В связи с этим можно предположить, что микроокружение перитонеальной полости поддерживает деление и дифференцировку В-клеток, но угнетает их функциональную активность. Однако это предположение требует проверки.

Интересно, что В-лимфоциты брюшной полости имеют активированный фенотип, но при этом их функциональная активность угнетена, т. е. они поддерживаются как бы в "законсервированном" состоянии. Вместе с тем, как уже упоминалось, В-клетки брюшной полости вносят существенный вклад в функционирование лимфоидной ткани слизистой оболочки кишечника. В связи с этим подавление активности В-лимфоцитов в брюшной полости, непосредственно граничащей с кишечником, кажется еще более непонятным и удивительным. Влияние микроокружения брюшной полости на активность В-лимфоцитов – важная проблема фундаментальной иммунологии, требующая дальнейшего изучения.

Иммунная защита слизистых оболочек

В последнее время актуальным стало изучение лимфоидной ткани слизистых оболочек (*mucosa associated lymphoid tissue* – MALT) и, в частности, функциональной активности IgA-продуцентов. В слизистых оболочках мыши и человека сосредоточено > 80 % всех плазматических клеток организма [46]. Наиболее изучены лимфоидные ткани кишечника (*Gut associated lymphoid tissue* – GALT). Основными элементами GALT являются Пейеровы бляшки, мезентериальные лимфатические узлы, *lamina propria* и отдельные лимфоидные фолликулы. В слизистой оболочке кишечника представлены как лимфоциты

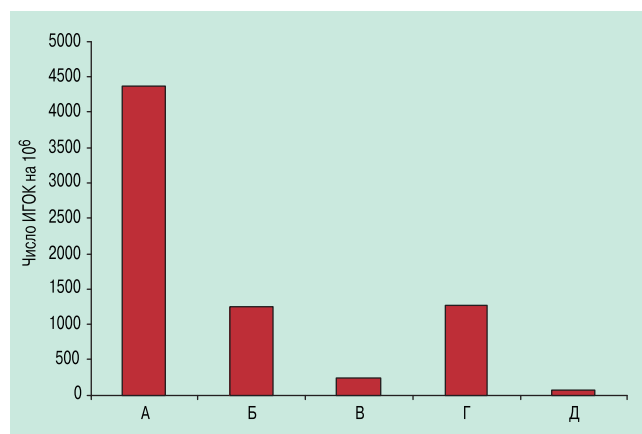


Рис. 2. Число Ig-образующих клеток (ИГОК) в брюшной полости мышей СВА/Н, получивших преинкубированные перитонеальные клетки мышей СВА (пояснение в тексте)

В-1, так и В-2. При этом В-1 лимфоциты локализованы преимущественно в *lamina propria*, а В-2 — в Пейеровых бляшках, лимфатических узлах и отдельных фолликулах. Наивные В-2-клетки попадают в GALT из кровотока через высокоэндотелиальные венулы в Пейеровых бляшках и мезентериальных лимфатических узлах. Другой источник мукозальных В-лимфоцитов — перитонеальная полость. Около 40–50 % IgA-продуцентов кишечника берут начало от В-1a-предшественников из брюшной полости [47]. Кроме того, как уже упоминалось, микроокружение брюшной полости коммитирует В-лимфоциты к миграции в лимфоидные ткани кишечника (в частности, на В-клетках усиливается экспрессия $\beta 7$ -интегринов).

Основная отличительная особенность мукозальных В-клеток — образование IgA, которые продуцируют как В-1, так и В-2. В сыворотке крови IgA присутствует в виде мономера, а в секретах — в форме димера (значительно реже — в виде полимера); он называется секреторным IgA (sIgA). Димер IgA содержит J-цепь, соединяющую мономерные молекулы, и секреторный компонент. Функции sIgA многообразны и изучены не до конца: основная его роль — взаимодействие с поверхностью микроорганизмов и предотвращение их прикрепления к слизистой оболочке с последующей ее колонизацией. Кроме того, есть данные о том, что IgA необходим для нормального существования комменсальных бактерий в кишечнике.

Для переключения изотипа продуцируемых Ig с IgM на IgA В-лимфоциты должны получить дополнительные активационные сигналы от CD4⁺ Т-хелперов. Образование IgA лимфоцитами В-2, как правило, вопросов не вызывает, поскольку они получают "классическую" МНС-рестриктированную Т-клеточную помощь и дифференцируются в зародышевых центрах. Однако, каким образом претерпевают смену изотипа В-1-клетки, специфичные к Th-антигенам и, соответственно, не получающие дополнительного сигнала от CD4⁺ Т-хелперов, неизвестно. Возможно, в этом случае поступает помощь от "неклассических" $\gamma \delta$ Т-лимфоцитов слизистой оболочки, способных распознавать небелковые антигены. Важно, что такое распознавание не рестриктировано по МНС. Кроме того, клетки, несущие IgA, обнаруживают в брюшной полости [48]. Однако неизвестно, являются они индуцированными, конститутивными или же они мигрировали в брюшную полость уже после смены изотипа. Возникает вопрос, нужно ли перитонеальным В-1-клеткам для смены изотипа на IgA распознавание специфического антигена.

К сожалению, данные о функциональной активности В-лимфоцитов лимфоидных тканей слизистой оболочки респираторного тракта и плевральной полости практически отсутствуют. Однако прослеживается аналогия плевральной полости с перитонеальной: обе они граничат с органами, принимающими на себя наибольшую инфекционную нагрузку; в плевральной и перитонеальной полостях представлены клетки 1-й линии защиты — В-1-лимфоциты.

В связи с этим можно предположить, что иммунная защита слизистой оболочки респираторного тракта реализуется аналогично мукозальной защите кишечника. Очевидно, что функциональная активность плевральных В-клеток в настоящее время требует пристального изучения.

Заключение

Микроокружение оказывает существенное влияние на функциональную активность В-лимфоцитов. Так, В-клетки слизистых оболочек являются основными продуцентами IgM и IgA мукозальных секретов и обеспечивают защиту слизистых оболочек — основных "ворот" для проникновения патогенов в организм. В-лимфоциты селезенки и лимфатических узлов активно участвуют в формировании пула IgG и IgM крови и обеспечивают элиминацию чужеродных агентов, проникших внутрь организма. В-лимфоциты в брюшной полости (и, вероятно, плевральной) находятся в "угнетенном" состоянии, являясь при этом источником эффекторных В-лимфоцитов как селезенки, так и лимфоидных тканей слизистых оболочек.

Очевидно, что в этой области множество вопросов остаются нерешенными. Для чего и за счет каких механизмов угнетается активность В-лимфоцитов брюшной полости? Подавляется ли синтез Ig или их секреция? Каким образом неактивные перитонеальные В-клетки получают сигнал, чтобы покинуть брюшную полость? Какова природа сигналов, индуцирующих миграцию перитонеальных В-лимфоцитов в эффекторные? Как происходит смена изотипа с IgM на IgA у В-1-клеток? Требуется ли для этого распознавание специфического антигена? Каковы свойства В-лимфоцитов плевральной полости и их роль в мукозальной защите респираторного тракта? Есть ли В-1-клетки в еще одной полости тела — перикардальной — и какова их роль?

Изучение свойств В-лимфоцитов разной локализации — важная иммунологическая задача. Понимание процессов, реализуемых в различном микроокружении и активирующих либо угнетающих активность В-клеток, необходимо для дальнейшего совершенствования средств иммунопрофилактики и создания лекарственных препаратов. Особенно актуальной в последнее время стала проблема защиты слизистых оболочек пищеварительного и респираторного трактов, а следовательно (поскольку В-клетки вносят существенный вклад в ее формирование), и функциональной активности перитонеальных и плевральных В-лимфоцитов.

Литература

1. Murphy K., Travers P., Walport M. et al. Janeway's immunobiology. 7th ed. New York; London: Garland science; 2008.
2. Сидорова Е.В. Что нам известно сегодня о В-клетках. Успехи соврем. биол. 2006; 3: 227–241.
3. Caligaris-Cappio F., Gobbi M., Bofill M. et al. Infrequent normal B lymphocytes express features of B-chronic lymphocytic leukemia. J. Exp. Med. 1982; 155: 623–628.

4. Hayakawa K., Hardy R.R., Parks D.R. et al. The "Ly-1 B" cell subpopulation in normal immunodeficient, and autoimmune mice. *J. Exp. Med.* 1983; 157 (1): 202–218.
5. Casali P., Burastero S.E., Nakamura M. et al. Human lymphocytes making rheumatoid factor and antibody to ssDNA belong to Leu-1+ B cell subset. *Science* 1987; 236: 77–81.
6. Dauphinee M., Tovar Z., Talal N. B cells expressing CD5 are increased in Sjogren's syndrome. *Arthr. and Rheum.* 1988; 31: 642–647.
7. Hardy R.R., Hayakawa K., Shimizu M. et al. Rheumatoid factor secretion from human Leu-1 B cells. *Science* 1987; 236: 81–83.
8. Masmoudi H., Mota-Santos T., Huetz F. et al. All T15 Id-positive antibodies (but not the majority of VHT15 antibodies) are produced by peritoneal CD5+ B lymphocytes. *Int. Immunol.* 1990; 2: 515–520.
9. Kantor A. A new nomenclature for B cells. *Immunol. Today* 1991; 12: 388.
10. Stall A.M., Adams S., Herzenberg L.A. et al. Characteristics and development of the murine B-1b (Ly-1 B sister) cell population. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1992; 651: 33–43.
11. Pospisil R., Mage R.G. CD5 and other superantigens as 'ticklers' of the B-cell receptor. *Immunol. Today* 1998; 19 (3): 106–108.
12. Thiriot A., Drapier A.M., Vieira P. et al. The Bw cells, a novel B cell population conserved in the whole genus *Mus*. *J. Immunol.* 2007; 179 (10): 6568–6578.
13. Hardy R.R., Hayakawa K. A developmental switch in B lymphopoiesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991; 88: 11550–11554.
14. Сидорова Е.В. Субпопуляции В лимфоцитов и их функциональная роль. *Успехи соврем. биол.* 2002; 122 (5): 467–479.
15. Cong Y.Z., Rabin E., Wortis H.H. Treatment of murine CD5- B cells with anti-Ig, but not LPS, induces surface CD5: two B cell activation pathways. *Int. Immunol.* 1991; 3: 467–476.
16. Lam K.P., Rajewsky K. B cell antigen receptor specificity and surface density together determine B-1 versus B-2 cell development. *J. Exp. Med.* 1999; 190: 471–477.
17. Montecino-Rodriguez E., Leathers H., Dorshkind K. Identification of a B-1 B cell-specified progenitor. *Nat. Immunol.* 2006; 7 (3): 293–301.
18. Tung J.W., Mrazek M.D., Yang Y. et al. Phenotypically distinct B cell development pathways map to the three B cell lineages in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103 (16): 6293–6298.
19. Pinho Mde F., Hurtado S.P., El-Cheikh M.C. et al. Haemopoietic progenitors in the adult mouse omentum: permanent production of B lymphocytes and monocytes. *Cell Tissue Res.* 2005; 319 (1): 91–102.
20. Düber S., Hafner M., Krey M. et al. Induction of B-cell development in adult mice reveals the ability of bone marrow to produce B-1a cells. *Blood* 2009; 114 (24): 4960–4967.
21. Esplin B.L., Welner R.S., Zhang Q. et al. A differentiation pathway for B1 cells in adult bone marrow. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106 (14): 5773–5778.
22. Lortan J., Gray D., Kumararatne D.S. et al. Regulation of the size of the recirculating B cell pool of adult rats. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1985; 186: 593–601.
23. Martin F., Kearney J.F. Marginal zone B cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2: 323–335.
24. Kumararatne D.S., Gagnon R.F., Smart Y. Selective loss of large lymphocytes from the marginal zone of the white pulp in rat spleens following a single dose of cyclophosphamide. A study using quantitative histological methods. *Immunology* 1980; 40: 123–131.
25. Hardy R.R. B-1 B cell development. *J. Immunol.* 2006; 177 (5): 2749–2754.
26. Brandtzaeg P., Johansen F.E. Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties. *Immunol. Rev.* 2005; 206: 32–63.
27. Fujihashi K., McGhee J.R., Yamamoto M. et al. Role of gamma delta T cells in the regulation of mucosal IgA response and oral tolerance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996; 778: 55–63.
28. Moser B., Eberl M. $\gamma\delta$ T cells: novel initiators of adaptive immunity. *Immunol. Rev.* 2007; 215: 89–102.
29. Guinamard R., Okigaki M., Schlessinger J. et al. Absence of marginal zone B cells in *Pyk-2*-deficient mice defines their role in the humoral response. *Nat. Immunol.* 2000; 1: 31–36.
30. Wells S.M., Kantor A.B., Stall A.M. CD43 (S7) expression identifies peripheral B cell subsets. *J. Immunol.* 1994; 153 (12): 5503–5515.
31. Hastings W.D., Gurdak S.M., Tumang J.R. et al. CD5+ / Mac-1-peritoneal B cells: a novel B cell subset that exhibits characteristics of B-1 cells. *Immunol. Lett.* 2006; 105 (1): 90–96.
32. Chumley M.J., Dal Porto J.M., Cambier J.C. The unique antigen receptor signaling phenotype of B-1 cells is influenced by locale but induced by antigen. *J. Immunol.* 2002; 169 (4): 1735–1743.
33. Tumang J.R., Hastings W.D., Bai C. et al. Peritoneal and splenic B-1 cells are separable by phenotypic, functional, and transcriptomic characteristics. *Eur. J. Immunol.* 2004; 34 (8): 2158–2167.
34. Ansel K.M., Harris R.B., Cyster J.G. CXCL13 is required for B1 cell homing, natural antibody production, and body cavity immunity. *Immunity* 2002; 16: 67–76.
35. Fischer G.M., Solt L.A., Hastings W.D. et al. Splenic and peritoneal B-1 cells differ in terms of transcriptional and proliferative features that separate peritoneal B-1 from splenic B2 cells. *Cell. Immunol.* 2001; 213: 62–71.
36. Ohdan H., Swenson K.G., Kruger Gray H.S. et al. Mac-1-negative B-1b phenotype of natural antibody-producing cells, including those responding to Gal alpha 1,3 Gal epitopes in alpha 1,3-galactosyltransferase-deficient mice. *J. Immunol.* 2000; 165 (10): 5518–5529.
37. Kretschmer K., Jungebloud A., Stopkiewicz J. et al. Antibody repertoire and gene expression profile: Implications for different developmental and functional traits of splenic and peritoneal B-1 lymphocytes. *J. Immunol.* 2003; 171: 1192–1201.
38. Prior L., Pierson S., Woodland R.T. et al. Rapid restoration of B-cell function in *XID* mice by intravenous transfer of peritoneal cavity B cells. *Immunology* 1994; 83: 180–183.
39. Дьяков И.Н., Гаврилова М.В., Чернышова И.Н. и др. Влияние микроокружения на функциональную активность В-лимфоцитов мыши. *Биол. мембраны* 2008; 25 (5): 360–366.
40. Дьяков И.Н., Григорьев И.В., Сидорова Е.В. и др. Функциональная активность В-клеток мыши. Роль микроокружения. *Мед. иммунол.* 2008; 10 (1): 51–58.
41. Hastings W.D., Tumang J.R., Behrens T.W. et al. Peritoneal B-2 cells comprise a distinct B-2 cell population with B-1b-like characteristics. *Eur. J. Immunol.* 2006; 36 (5): 1114–1123.
42. Berenson C.S., Ryan J.L. Murine peritoneal macrophage gangliosides inhibit lymphocyte proliferation. *J. Leukoc. Biol.* 1991; 50 (4): 393–401.

43. Chace J.H., Fleming A.L., Gordon J.A. *et al.* Regulation of differentiation of peritoneal B-1a (CD5⁺) B cells. Activated peritoneal macrophages release prostaglandin E2, which inhibits IgM secretion by peritoneal B-1a cells. *J. Immunol.* 1995; 154 (11): 5630–5636.
44. Tanaka F., Tominaga K., Shiota M. *et al.* Interleukin-10 gene transfer to peritoneal mesothelial cells suppresses peritoneal dissemination of gastric cancer cells due to a persistently high concentration in the peritoneal cavity. *Cancer Gene Ther.* 2008; 15 (1): 51–59.
45. Popi A.F., Lopes J.D., Mariano M. Interleukin-10 secreted by B-1 cells modulates the phagocytic activity of murine macrophages in vitro. *Immunology* 2004; 113 (3): 348–354.
46. Brandtzaeg P., Farstad I.N., Johansen F-E. *et al.* The B-cell system of human mucosae and exocrine glands. *Immunol. Rev.* 1999; 171: 45–87.
47. Kroese F.G., Butcher E.C., Stall A.M. *et al.* Many of the IgA producing plasma cells in murine gut are derived from self-replenishing precursors in the peritoneal cavity. *Int. Immunol.* 1989; 1: 75–84.
48. Roy B., Shukla S., Łyszkiewicz M. *et al.* Somatic hypermutation in peritoneal B1b cells. *Mol. Immunol.* 2009; 46 (8–9): 1613–1619.

Информация об авторах

Дьяков Илья Николаевич – к. б. н., научный сотрудник лаборатории биосинтеза иммуноглобулинов НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН; тел.: (495) 674-08-42; e-mail: dyakov.ilya@gmail.com
 Сидорова Екатерина Владимировна – д. б. н., проф., зав. лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН; тел.: (495) 674-08-42; e-mail: sidorova99@hotmail.com

Поступила 04.03.10
 © Дьяков И.Н., Сидорова Е.В., 2010
УДК 612.112.94.014.4

Нариман Кадисламович Казанбиев.

К 80-летию со дня рождения

Nariman K. Kazanbiev.

To the 80th birthday



14 октября 2010 г. исполнилось 80 лет со дня рождения и 56 лет врачебной, научной и педагогической деятельности доктора медицинских наук, заслуженного врача Российской Федерации, заслуженного деятеля наук Республики Дагестан, действительного члена Нью-Йоркской академии наук, действительного члена Национальной академии наук Дагестана, действительного члена Европейского общества кардиологов, профессора кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Дагестанской государственной медицинской академии Казанбиева Наримана Кадисламовича.

Н.К.Казанбиев родился в селе Хамаматюрт Республики Дагестан. Окончив в 1954 г. Дагестанский медицинский институт, начал врачебную деятельность с должности заведующего отделением терапии и главного врача Бабаюртовской центральной районной больницы и на этом поприще проявил большие организаторские способности. Неоднократно избирался депутатом районного совета.

После окончания института Нариману Кадисламовичу посчастливилось учиться в качестве курсанта в клиниках выдающихся ученых-медиков: академиков В.Е.Вотчала, М.С.Вовси, А.И.Нестерова, Б.Б.Когана. Постоянная тяга к знаниям, к новому, мечта о научной деятельности привели Н.К.Казанбиева в аспирантуру к крупному ученому, руководителю ведущей клиники страны, акад. АМН СССР

А.Л.Мясникову. Здесь Н.К.Казанбиев, врач из далекой провинции, сформировался как исследователь и терапевт. Работы этого периода были посвящены сложному разделу медицины — изучению гемодинамики большого и малого круга кровообращения у больных с легочным сердцем и сердечной недостаточностью другой этиологии, коррекции выявленных нарушений сердечными гликозидами, кровопусканием, мочегонными препаратами. В итоге, в 1964 г. им была успешно защищена кандидатская диссертация.

Для завершения докторской диссертации в 1970 г. Н.К.Казанбиев поступает в докторантуру Ленинградского ВНИИ пульмонологии к акад. АМН СССР Ф.И.Углову.

Работы, выполненные с 1964 по 1972 гг., посвящены изучению легочного кровообращения методом зондирования легочной артерии, гемодинамики малого и большого круга кровообращения термодилуцией и разбавлением красителя, параметров внешнего дыхания, газов крови, а также коррекции нарушений недостаточности кровообращения при хронических неспецифических заболеваниях легких и туберкулеза легких.

В своих трудах Н.К.Казанбиев осветил механизмы формирования легочного сердца и сердечной недостаточности у больных с хроническим неспецифическими заболеваниями легких и туберкулезом легких, разработал оптимальные методы лечения антибиотиками, бронхолитическими препаратами, оксигенотерапией, сердечными гликозидами, мочегонными препаратами, кровопусканием, периферическими вазодилататорами. Все эти исследования легли в основу его докторской диссертации, защита которой состоялась в Москве в 1972 г.

Педагогическая деятельность Н.К.Казанбиева началась в 1962 г. в Дагестанском медицинском институте, где он работал сначала ассистентом кафедры факультетской терапии, с 1967 г. — доцентом, а затем — профессором кафедры госпитальной терапии Ставропольского медицинского института. В 1973 г. Н.К.Казанбиев возглавил кафедру терапии педиатрического факультета, а в 1983 г. — кафедру терапии факультета усовершенствования врачей Дагестанской медицинской академии.

Отличительными качествами Наримана Кадисламовича являются умудренность ученого и врача, доброжелательность к людям, постоянная готовность оказать помощь. 56 лет его самоотверженной работы были отданы больным.

Н.К.Казанбиев много времени уделяет улучшению процесса преподавания терапии, клинической

кардиологии, функциональной диагностики на циклах усовершенствования врачей. За 47 лет педагогической деятельности он подготовил целую плеяду врачей: 2 докторов наук, 6 кандидатов медицинских наук. Под его руководством и при непосредственном участии проводятся специализированные циклы усовершенствования по кардиологии и неотложной терапии.

Будучи интернистом широкого кругозора, Нариман Кадисламович завоевал особый авторитет среди пульмонологов, кардиологов и других специалистов практического здравоохранения. Он выполняет большую лечебно-консультативную работу, выступая с докладами на профильных мероприятиях разного уровня — международных, всероссийских, республиканских и районных форумах врачей. Он не только делится с коллегами богатым опытом и знаниями, но и стремится привить любовь к профессии и больным.

При непосредственном участии Н.К.Казанбиева в клиническую практику были внедрены исследования центральной гемодинамики методом катетеризации легочной артерии и термодилюции, а также инвазивные методы по разбавлению краски Т-1824, современные рентгеновские исследования, компьютерная томография.

Хорошая общая терапевтическая подготовка, научная эрудиция, инициативность и организованность позволили Н.К.Казанбиеву добиться больших успехов в изучении легочного сердца, хронических заболеваний легких, бронхиальной астмы, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и курортологии.

Н.К.Казанбиев — автор более 330 работ по многим разделам внутренней медицины, главным образом — по патологии легких и сердца; им написаны раздел "Легочная гемодинамика" в руководстве "Основы пульмонологии", а также 8 монографий. Его научные

интересы охватывают широкий круг проблем: вопросы физиологии и патофизиологии, клиники, диагностики и лечения, клинической фармакологии в пульмонологии и кардиологии. Поставленные задачи он решает на уровне достижений современных российских и зарубежных исследований, излагает ясным, доступным для практического врача языком.

Для Наримана Кадисламовича характерно чувство нового, умение работать в контакте со специалистами смежных дисциплин. Научную, лечебно-консультативную и педагогическую работу он совмещает с активной общественной деятельностью. Он — председатель регионального Общества пульмонологов, многие годы является членом редакционных советов журнала "Советская медицина" и "Российского медицинского журнала", членом правления Всесоюзного общества пульмонологов, членом пленума проблемной комиссии "Пульмонология", членом проблемной комиссии "ИБС, гипертоническая болезнь и сердечная недостаточность".

Н.К.Казанбиев — заслуженный врач России с 1997 г., заслуженный деятель науки Дагестана с 1985 г., действительный член Академии наук Дагестана, ветеран ВОВ. Имеет государственные награды и звания: медали "За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.", юбилейные медали к 55-летию, 60-летию к 65-летию победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.

Нариман Кадисламович полон творческих сил, новых идей и планов, направленных на дальнейшее развитие здравоохранения и благо российских людей.

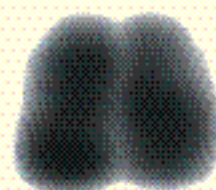
Редакция журнала "Пульмонология", друзья и коллеги сердечно поздравляют юбиляра и желают ему здоровья и новых творческих успехов в его многогранной и плодотворной деятельности.



Вибрационный монитор легких «VRI» (VRI - Vibration Response Imaging)



- Неинвазивное и нерадиационное исследование легких
- Запись возникающих при дыхании вибраций одновременно в 40 точках на поверхности грудной клетки
- Компьютерная обработка данных и построение изображений
- Динамическая визуализация респираторного цикла (режим кино-петли)
- Количественная региональная оценка вентиляции легких в реальном времени
- Автоматическое распознавание и локализация хрипов
- Скрининг, выявление бессимптомных форм заболеваний, обследование беременных
- Дополнительная диагностика пневмонии, астмы, эмфиземы, ХОБЛ, обструкций, стенозов и инородных тел дыхательных путей, плеврального выпота
- Многократное повторение исследования для мониторинга эффективности проводимой терапии
- Контроль после бронхоскопии и операций на легких
- Мониторинг и оптимизация искусственной вентиляции легких, выбор режимов ИВЛ, уровня РЕЕР
- Быстрая диагностика критических состояний легких у пациентов в реанимации или БИТ
- Контроль эффективности торакоцентеза, побудительной спирографии, маневра рекрутирования альвеол и проч.
- Предоперационное прогнозирование изменений дыхания после резекции легкого



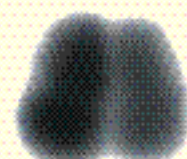
Стандартная картина
здоровых легких



ХОБЛ



Бронховаскулярная зона (красными
точками отмечены сухие свистящие хрипы)



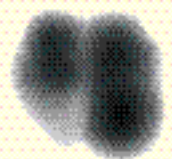
Мониторинг терапии астмы (тот же
пациент после приема бронхолитиков)



Пневмония (синими точками
отмечены влажные хрипы)



Иноородное тело в левом легком
(пациент - ребенок 8 лет)



Плевральный выпот справа



Тот же пациент после
дренирования плевральной полости

ROSSLYN MEDICAL - эксклюзивный представитель в России

123610, Москва, Краснопресненская наб., 12, ЦМТ, офисное зд., оф. 1708

Тел. (495) 258 1509 (многоканальный). Факс (495) 258 2438

E-mail: info@rosslynmedical.com, <http://www.rosslynmedical.com>

Памяти Софьи Абрамовны Евстигнеевой

In memoriam of Sofia A. Evstigneyeva



Прошло совсем немного времени с тех пор, как ушла из жизни талантливый организатор здравоохранения Софья Абрамовна Евстигнеева. Вся ее многолетняя деятельность была посвящена спасению людей. В системе здравоохранения она прошла нелегкий, но правильный путь от военного хирурга в рядах действующей армии в годы Великой Отечественной войны до главного врача ГКБ № 57 г. Москвы. За 35 лет (с 1967 по 2003 г.) ее энергичной, грамотной и самоотверженной работы на посту главного врача больница превратилась в современно оснащенный многопрофильный клинический центр.

Софья Абрамовна родилась 17 мая 1922 г. в маленьком городке Каменец-Подольском Хмельницкой обл. С детства она хотела стать врачом, мечтала лечить детей, поэтому поступила на педиатрический факультет 1-го Киевского мединститута. В 1942 г. с последнего сокращенного курса добровольцем пошла на фронт врачом-хирургом. Она рассказывала, что трудились в госпитале на передовой день и ночь, по 3 суток не выходя из операционной, даже дремать приходилось стоя. Всю жизнь вспоминала она и своего 1-го пациента — молодого лейтенанта Федю, погибшего у нее на руках, и тысячи спасенных бойцов, и нескончаемые аплодисменты раненых на концертах самодеятельности, где она пела и плясала вопреки горю и бедам. В рядах действующей армии молодой врач встретила Победу и свое счастье — военного летчика, будущего мужа Николая Федоровича, с которым прожила много лет в любви и согласии.

С 1947 по 1949 г. Софья Абрамовна — организатор гарнизонной поликлиники воинской части. По окончании ординатуры в 1958 г. она была направле-

на в открывшуюся ГКБ № 57 на должность заведующей 2-м хирургическим отделением. С 1962 по 1967 г. работала заместителем главного врача по лечебной части, а с марта 1967 г. — главным врачом больницы.

Военная закалка пригодились и в мирное время. Сложные и чрезвычайно ответственные обязанности главного врача Софья Абрамовна выполняла с редкой целеустремленностью и самоотдачей, с какой занимаются только любимой работой. А потому сделано было впечатляюще много.

В 1972 г. введен в строй 3-й хирургический корпус. В 1986 г. открыт 4-й корпус для лечения больных терапевтического профиля. В 1993 г. больница получила новый паталогоанатомический корпус. В 1999 г. начала работать новая бактериологическая лаборатория.

На престиже больницы, высоком профессиональном уровне оказываемой медицинской помощи серьезно сказалось налаженное сотрудничество с НИИ пульмонологии МЗ РФ под руководством акад. РАМН проф. А.Г.Чучалина, с кафедрами РГМУ и Института усовершенствования врачей.

Мы гордимся широким признанием заслуг Софьи Абрамовны, ее наградами и почетными званиями. Она — заслуженный врач РФ, награждена боевым орденом "Красной Звезды", "Знаком почета", 5-ю медалями, знаком "Отличник здравоохранения" и Почетными грамотами Правительства Москвы. Она считала долгом совмещать свои профессиональные обязанности с активной общественной деятельностью — много лет была членом Комитета защиты мира, депутатом Райсовета, председателем Комиссии по здравоохранению и социальному обеспечению.

Судьба Софьи Абрамовны была непростой, но счастливой. Все ее заветные мечты сбылись благодаря труду, упорству и таланту. Она сама выбрала любимую профессию, увидела долгожданную победу над фашизмом, создала счастливую семью, много лет занималась интересной и плодотворной работой, построила и оставила после себя сплоченный и высокопрофессиональный коллектив.

Софья Абрамовна мудро и щедро делилась с коллегами своим громадным опытом, вовремя подсказывала, вовремя приходила на помощь и за это пользовалась непритворным уважением своих коллег. Она относилась к той редкой категории тружеников, неутомимых созидателей, которые всю свою жизнь "спешат делать добро", умеют радоваться каждодневным победам и тут же ставить перед собой новые цели. Поэтому она была успешным человеком, поэтому сумела сделать так много...

Память о Софье Абрамовне навсегда останется в сердцах коллег и многих тысяч благодарных пациентов.



18–22 сентября 2010 г. в Барселоне прошел 20-й ежегодный Европейский респираторный конгресс (*ERS 2010 Annual Congress*). В течение этих 5 дней ученые и врачи всего мира, занимающиеся респираторной медициной, имели возможность прямого общения в великолепно оснащенном конгресс-центре. Более 1 300 спикеров и 950 руководителей и координаторов сессий сделали работу удобной и конструктивной. А форм работы было множество: симпозиумы, научные сессии, обзорные лекции по состоянию проблем в течение последнего года, большие интерактивные сессии, совещания рабочих групп, курсы последипломного образования и встречи с профессорами, постерные и электронные сессии...

Открытие юбилейного конгресса сопровождали воздушные гимнасты, парившие над моделью нашей планеты с символом ERS. На сцене, взявшись за руки, стояли президенты конгрессов, прошедших со дня образования ERS. В дни конгресса, 22 сентября, истек срок президентства *Николаса Сиафакаса* (Греция), и в свои права вступил *Марк Декрамер* из католического университета Левена (Бельгия).

20-й конгресс ERS стал крупнейшим форумом специалистов по респираторной медицине, в работе которого приняли участие 20 099 делегатов. На конгресс было направлено более 6 500 тезисов, 5 061 из которых был опубликован в приложении к Европейскому респираторному журналу (ERJ).

По несколько тысяч участников собирали интерактивные круглые столы по медицинской этике конца жизни, пневмонии, инфекционным заболеваниям дыхательных путей, профессиональной легочной патологии, торакальной онкологии, лучевой диагностике и педиатрической пульмонологии...

Среди симпозиумов по "горячим" темам следует отметить обсуждение интерлейкина-17 и Th17-клеток, их идентификации, клинической значимости и направлений новых исследований; симпозиум по физической нагрузке при ХОБЛ и других заболеваниях. Годовой обзор проблем педиатрии среди других вопросов затронул тему гриппа, вызванного вирусом А/Н1N1. Не менее актуальными были сессии по перспективам исследования саркоидоза и рецепторам дыхательных путей.

Отдельной темой дискуссии стали бронхиолиты — старая проблема с множеством нерешенных вопросов, особенно — у младенцев, требующих вентиляционной поддержки. Тема неинвазивной вентиляции прозвучала и в клиническом обзоре по туберкулезу. На одной из вечерних сессий обсуждалась проблема донорства легких от больных, умерших от патологии сердца.

Во время митинга национальных делегатов 20-го конгресса произошла смена генерального секретаря ERS. Свои полномочия сложила *Сильвия Хартль*, а в права вступила *Мина Гага*. Доктора *Гага* хорошо знают члены ERS, участвовавшие в он-лайн-лекциях на сайте общества. Перед представителями стран, участвующих в работе ERS, выступили оба президента — уходящий и вступающий в права. Оба отметили большую работу национальных делегатов в продвижении идей ERS в своих странах и высоко оценили развитие экзамена HERMES, в ряде стран признанного как национальный квалификационный экзамен для пульмонологов. В следующем году начнется аналогичное тестирование знаний врачей, занятых в детской пульмонологии. С текущего года членство в ERS для врачей в возрасте до 35 лет стало бесплатным, но для остальных ежегодный взнос составил 170 евро. Россия была выведена из списка стран с малым достатком.

В т. н. "национальной деревне" — территории конгресса, где представлены научные общества стран Европы — Россия была представлена отдельным стендом. Интерес к нашей стране был высок как со стороны европейских ученых, так и представителей медицинской промышленности, стремящихся на наш рынок. Пульмонологи из России проявили наибольшую активность во время посещения стендов президентами конгресса — более 30 участников из разных городов нашей страны пришли на эту традиционную встречу. Академик *А.Г. Чучалин* и его школа хорошо известны европейским ученым. Ежегодно создатель Российского респираторного общества приглашает коллег из Европы для участия в нашем национальном конгрессе по болезням органов дыхания. Национальным делегатом России в ERS последний год является проф. *А.А. Визель*.

От России в работе конгресса приняли участие более 100 врачей и ученых, среди которых акад. *А.Г. Чучалин*, профессора *М.М. Илькович*, *Е.М. Шмелев*, *С.Н. Авдеев* и многие др.

Следующий конгресс ERS состоится в сентябре 2011 г. в Амстердаме.