

Издается с 2008 г.  
по решению ученого совета КГМУ  
и экспертного совета МСЧ МВД по РТ

#### УЧРЕДИТЕЛИ

Федеральное государственное  
учреждение здравоохранения  
«Медико-санитарная часть  
Министерства внутренних дел  
по Республике Татарстан»

Государственное образовательное  
учреждение высшего  
профессионального образования  
«Казанский государственный  
медицинский университет»

ООО Многопрофильный медицинский  
центр «ОТЕЛЬ-КЛИНИКА»

Журнал зарегистрирован  
Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор), № свидетельства  
ПИ ФС 77-41624 от 11.08.2010 г.

Подписной индекс журнала в каталоге  
«Пресса России» 41628

#### Адрес редакции:

420059, г. Казань,  
ул. Оренбургский тракт, 132,  
Клинический госпиталь МВД по РТ  
Контактные телефоны:  
(843) 291-26-76, (843) 277-88-84 (факс)  
e-mail: vskmjournal@gmail.com

Отдел маркетинга — ММЦ «ОТЕЛЬ-  
КЛИНИКА», г. Казань, ул. Горького, 3А  
Контактные телефоны:  
(843) 236-19-59, (843) 238-82-84  
e-mail: renata1980@mail.ru

http: www.kgmu.kcn.ru,  
http: www.hospitalmvdrt.ru

*Редколлегия журнала  
может не разделять точку зрения  
авторов на ту или иную проблему*

В авторской редакции. Обложка  
художника С.Ф. Сафаровой. Техническая  
редакция Ю.Р. Валиахметовой. Верстка  
Т.Д. Торсуевой. Корректор Н.А. Петрова

Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Подписано в печать  
24.09.11. Усл. печ. л. 9.3. Тираж 1000 экз.  
Заказ 11-147

Цена договорная

Оригинал-макет изготовлен  
издательством «Медицина» ГАУ «РМБИЦ».  
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125.  
Отпечатано отделом оперативной  
полиграфии ГАУ «РМБИЦ».  
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125

© Медико-санитарная часть МВД  
по РТ, 2011  
© Казан. гос. мед. у-нт, 2011  
© ООО ММЦ «ОТЕЛЬ-КЛИНИКА», 2011

# ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 4, выпуск 3 2011

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

##### Главный редактор

Н.Б. АМИРОВ, д.м.н., проф., акад. РАЕ, заслуженный врач РТ,  
заслуженный деятель науки и образования  
e-mail: namirov@mail.ru

##### Заместитель главного редактора

А.А. ВИЗЕЛЬ, д.м.н., проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии КГМУ,  
акад. АН РН, заслуженный врач РТ  
e-mail: lordara@mail.ru

##### Ответственный секретарь

З.М. ГАЛЕЕВА, к.м.н., доц. кафедры терапии КГМА  
e-mail: zarina26@bk.ru

##### Члены редколлегии

Н.Х. АМИРОВ, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицины труда с курсом  
медэкологии КГМУ, акад. РАМН; А.Ю. АНИСИМОВ, д.м.н., проф., зав.  
курсом скорой мед. помощи кафедры медицины катастроф КГМА, зам.  
гл. врача МУЗ ГБ СМП № 1; А.С. ГАЛЯВИЧ, д.м.н., проф., зав. кафедрой  
факультетской терапии КГМУ, чл.-корр. АН РТ, заслуженный врач РТ;  
Е.В. ЖИЛЯЕВ, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 2 ГОУ ВПО  
«Московский государственный медико-стоматологический университет»  
(Москва); А.У. ЗИГАНШИН, д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии  
КГМУ, проректор КГМУ по международной деятельности, лауреат Госпремии  
РТ; К.Ш. ЗЫЯТДИНОВ, д.м.н., проф., ректор КГМА; А.П. КИЯСОВ, д.м.н.,  
проф., зав. кафедрой анатомии КГМУ, проректор по науке и инновациям  
КГМУ, чл.-корр. АН РТ; М.В. ПОТАПОВА, к.м.н., начальник МСЧ МВД по  
РТ, полковник внутренней службы, заслуженный врач РТ; А.С. СОЗИНОВ,  
д.м.н., проф., ректор КГМУ

##### Редакционный совет

Р.А. АБДУЛХАКОВ, д.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии КГМУ;  
С.Р. АБДУЛХАКОВ, к.м.н., зав. ЦНИЛ КГМУ; В.Ю. АЛЬБИЦКИЙ, д.м.н.,  
проф., заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии правительства РФ в  
области науки и техники, руководитель отдела социальной педиатрии РАМН  
(Москва); В.А. АНОХИН, д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций  
КГМУ; И.Ф. АХТЯМОВ, д.м.н., проф., зав. кафедрой травматологии,  
ортопедии и хирургии экстремальных состояний КГМУ, заслуженный  
врач РТ; А.В. ЖЕСТКОВ, д.м.н., проф., зав. кафедрой микробиологии,  
иммунологии и аллергологии, руководитель отделения пульмонологии и  
аллергологии клиник ГОУ ВПО «Самарский ГМУ МЗ СР РФ», гл. аллерголог-  
иммунолог МЗ СР Самарской обл., член исполкома РРО (Самара);  
Ш.З. ЗАГИДУЛЛИН, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии УГМИ (Уфа);  
С.Д. МАЯНСКАЯ, д.м.н., проф., зав. кафедрой кардиологии и ангиологии  
КГМА; Ю.Е. МИКУСЕВ, д.м.н., проф. кафедры неврологии и реабилитации  
КГМУ; О.Н. МИЛЛЕР, д.м.н., проф. кафедры неотложной терапии ФПК и  
ППв НГМУ (Новосибирск); Р.Г. САЙФУТДИНОВ, д.м.н., проф., зав. кафедрой  
терапии КГМА; О.Н. СИГИТОВА, д.м.н., проф., зав. кафедрой ОВП КГМУ,  
заслуженный врач РТ; В.В. ТРУСОВ, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии  
ИГМА (Ижевск); Р.Г. ТУХБАТУЛЛИНА, д.ф.н., директор Казанского медико-  
фармацевтического училища

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

История кафедры фтизиопульмонологии (туберкулеза): к 75-летию со дня образования

**Е.А. Бакунина** ..... 8

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Бронхиальная астма: современные тенденции

в лечении. **А.А. Визель** ..... 14

### ОБЗОРЫ

Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ

(Обзор литературы). **Е.Ю. Пронина** ..... 18

Фактор некроза опухоли альфа при саркоидозе: от патогенеза к лечению.

**А.Г. Скрипина, И.Ю. Визель** ..... 24

Табачная эпидемия: фармакологические

возможности борьбы. **Н.Б. Амиров,**

**Т.И. Андреева** ..... 28

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тренды вентиляционных сдвигов при ХОБЛ

в условиях высокогорья. **Н.Н. Бримкулов,**

**Д.В. Винников** ..... 34

T-регуляторные клетки в контроле клеточного

компонента системного воспаления у пациен-

тов с хронической обструктивной болезнью

легких легкой и средней степени тяжести

в стадии обострения. **О.А. Еникеев, В.И. Ни-**

**куличева, Ш.З. Загидуллин, С.А. Еникеева** ..... 38

Анализ работы кабинета диагностической и лечеб-

ной бронхоскопии противотуберкулезного санато-

рия. **А.К. Ланков, М.Б. Петров** ..... 41

Пневмонические осложнения при пандемическом гриппе А/Н1N1/09. **И.В. Лещенко,**

**А.В. Кривоногов** ..... 43

Особенности туберкулеза с множественной

лекарственной устойчивостью и приоритетные

мероприятия по ограничению его распростра-

нения в Карелии. **Ю.М. Маркелов** ..... 50

Инвазивная диагностика при синдромах внутри-

грудной лимфаденопатии и диссеминации

**А.В. Потанин, И.Ю. Визель, В.П. Потанин,**

**А.А. Визель** ..... 56

Влияние выраженности деструктивного процес-

са в легких больных с впервые выявленным ту-

беркулезом на показатели механики дыхания.

**М.Ф. Яушев** ..... 60

«Облачные» вычисления в решении задач клас-

сификации на примере мужского бесплодия:

новый источник медицинских данных. **Ш.М. Ги-**

**мадеев, А.И. Латыпов, О.Р. Радченко,**

**С.В. Радченко** ..... 64

### НАШИ ЗАРУБЕЖНЫЕ ГОСТИ

Заметки госпиталиста. **В.Е. Ермолин** ..... 72

**ЮБИЛЕИ** ..... 74

**Правила оформления статей и тезисов для**

**авторов в журнал и приложения «Вестник**

**современной клинической медицины»** ..... 76

**Порядок рецензирования рукописей, направ-**

**ляемых на публикацию в научно-практический**

**журнал «Вестник современной клинической**

**медицины»** ..... 79

Published since 2008 according to  
resolution of academic council of KSMU  
and experts council of MSU of MIA in TR

### CONSTITUTORS

Federal State Institution of Health  
Care «Medical-Sanitary Unit  
of Ministry of Internal Affairs  
in Tatarstan Republic»

State Educational Institution  
of Higher Professional Training  
«Kazan State Medical University»

Multiprofile Medical Centre  
«Hotel-Clinic» Ltd

Journal is registered by Federal  
Service on Supervision in the Sphere  
of Communication, Informational  
Technologies and Mass Communications  
(Roskomnadzor), certificate № ПИ ФС  
77-41624 of 11.08.2010

Subscription index of the journal in the  
«Pressa Rossii» catalogue is 41628

#### Editorial office address:

420059 Kazan,  
Orenburgskiy Tract St., 132  
Clinical hospital of MIA of TR  
Contacts:  
(843)291-26-76, (843)277-88-84 (fax)  
e-mail: vskmjournal@gmail.com

Marketing department —

MMC «Hotel-Clinic»,  
Kazan, Gorky St., 3A  
Contacts:  
(843)236-19-59, (843)238-82-84  
e-mail: renata1980@mail.ru

http: www.kgmu.kcn.ru,  
http: www.hospitalmvdrt.ru

*Editorial board of the journal may  
disagree with authors' point of view on  
one or another of the problems*

Edited by authors. Cover's designer —  
*C.F. Safarova*. Technical editing —  
*Yu.R. Valiakhmetova*. Page make-up —  
*T.D. Torsouyeva*.  
Proofreader — *N.A. Petrova*

Format 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Signed for publication  
24.09.11. Conventional printer's sheet 9,3.  
Circulation — 1000 copies. Order 11-147

Free price

Original make-up page is made by the  
publishing house «Medicina» of SAI «RMLIC»  
420059 Kazan, Khady Taktash St., 125.  
Printed by the department of operative  
polygraphy of SAI «RMLIC».  
420059 Kazan, Khady Taktash St., 125

- © Medicosanitary unit of MIA of TR,  
2011
- © Kazan State Medical University, 2011
- © Multiprofile Medical Centre «Hotel  
Clinic» Ltd, 2011

# THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Volume 4, issue 3 2011

### EDITORIAL BOARD

#### Editor-in-chief

*N.B. AMIROV*, doctor sci.(med.), prof., acad. of RANS, Honored Doctor of TR,  
Honored man of science and education  
e-mail: namirov@mail.ru

#### Deputy Editor-in-chief

*A.A. VIZEL*, doctor sci.(med.), prof., head of Phthisiopulmonary Sub-faculty  
of KSMU, acad. of AS of Russian Germans, Honored Doctor of TR  
e-mail: lordara@mail.ru

#### Responsible Secretary

*Z.M. GALEYEVA*, cand.sci.(med.), senior lecturer of Therapy Sub-faculty  
of KSMA  
e-mail: zarina26@bk.ru

#### Members of Editorial Board

*N.KH. AMIROV*, doctor sci.(med.), prof., head of Professional Medicine  
Sub-faculty with the course of Medical Ecology of KSMU, acad. of RAMS;  
*A.YU. ANISIMOV*, doctor sci.(med.), prof., head of the course of Emergency Care of  
Disaster Medicine Sub-faculty of KSMA, deputy head physician of MIH CH EC №1;  
*A.S. GALYAVICH*, doctor sci.(med.), prof., head of Faculty Therapy Sub-faculty of  
KSMU, corresponding member of ASRT, Honored Doctor of TR; *E.V. ZHILYAYEV*,  
doctor sci.(med.), prof. of Hospital Therapy Sub-faculty №2 of SEI of HVT «MSMSU»  
(Moscow); *A.U. ZIGANSHIN*, doctor sci.(med.), prof., head of Pharmacology  
Sub-faculty of KSMU, pro-rector of KSMU on international activity, State Prize  
Winner of TR; *K.SH. ZIYATDINOV*, doctor sci. (med.), prof., rector of KSMA;  
*A.P. KIYASOV*, doctor sci.(med.), prof., head of Anatomy Sub-faculty KSMU,  
pro-rector on science and innovations of KSMU, corresponding member  
of ASRT; *M.V. POTAPOVA*, cand.sci.(med.), chief of MSU MIA of TR, colonel  
of internal service, Honored Doctor of TR; *A.S. SOZINOV*, doctor sci.(med.),  
prof., rector of KSMU

#### Editorial Council

*R.A. ABDULKHAKOV*, doctor sci.(med.), senior lecture of Hospital Therapy  
Sub-faculty of KSMU, head of CSRL of KSMU; *C.R. ABDULKHAKOV*, head of  
CSRL of KSMU; *V.JU. ALBITSKIY*, doctor sci.(med.), Honored man of science of  
RF, RF Government Prize Winner in the sphere of science and technics,  
head of Social Pediatrics Department of RAMS (Moscow); *V.A. ANOKHIN*,  
doctor sci.(med.), prof., head of Children's Infection Sub-faculty of KSMU;  
*I.F. AKHTYAMOV*, doctor sci.(med.), prof., head of Traumatology, Orthopedics  
and Extremal States' Surgery Sub-faculty of KSMU, Honored Doctor of TR;  
*A.V. ZHESTKOV*, doctor sci. (med.), prof., head of microbiology, immunology and  
allergology Sub-faculty, chief pulmology and allergology department of clinics  
of SEI of HET «Samara SMU of MH SD RF», head allergologist-immunologist  
of MH SD of Samara region, member of the Executive Committee of RRO  
(Samara); *SH.Z. ZAGIDOULLIN*, doctor sci.(med.), prof., head of Therapy  
Sub-faculty of USMI (Ufa); *S.D. MAYANSKAYA*, doctor sci.(med.), prof., head  
of Cardiology and Angiology Sub-faculty of KSMA; *YU.E. MIKOUSEV*, doctor  
sci.(med.), prof. of Neurology and Rehabilitation Sub-faculty of KSMU;  
*O.N. MILLER*, doctor sci.(med.), prof. of Emergency Therapy Sub-faculty  
of IPSD and PRD of NSMU (Novosibirsk); *R.G. SAYFOUTDINOV*, doctor sci.  
(med.), prof., head of Therapy Sub-faculty of KSMA; *O.N. SIGITOVA*, doctor sci.  
(med.), prof., head of General Practice Sub-faculty of KSMU, Honored Doctor  
of TR; *V.V. TROUSOV*, doctor sci.(med.), prof., head of Therapy Sub-faculty  
of ISMA (Izhevsk); *R.G. TOUKHBATOULLINA*, doctor of pharmacology sci.,  
director of Kazan Medico-Pharmaceutical School

# CONTENTS

---

## LEADING ARTICLE

History of the phthisiopulmonology (tuberculosis) chair: on the occasion of 75<sup>th</sup> anniversary. **E.A. Bakunina** ..... 8

## CLINICAL SUPERVISIONS

Bronchial asthma: the current trends in treatment. **A.A. Vazel** ..... 14

## REVIEWS

Top of the iceberg — epidemiology of COPD (Literature overview). **E.Yu. Pronina** ..... 18

The tumor necrosis factor-alpha in sarcoidosis: from pathogenesis to treatment. **A.G. Skrypkina, I.Yu. Vazel** ..... 24

The tobacco epidemic: pharmacological control features. **N.B. Amirov, T.I. Andreyeva** ..... 28

## ORIGINAL RESEARCHES

Ventilation trends in copd patients at high altitude. **N.N. Brimkoulov, D.V. Vinnikov** ..... 34

Control of systemic inflammation cellular component by t-regulatory cells in time of exacerbation patients with mild and moderate stage of chronic obstructive pulmonary disease. **O.A. Enikeyev, V.I. Nikoulicheva, Sh.Z. Zagidoullin, S.A. Enikeyeva** ..... 38

Analysis of work OF diagnostic medical bronchoscopy room in antituberculosis sanatorium. **A.K. Lankov, M.B. Petrov** ..... 41

Pneumonia and complications during the pandemic influenza A/H1N1/09. **I.V. Leshchenko, A.V Krivonogov** ..... 44

Features of tuberculosis with plural drug resistance and prioritized activities aimed at limitation of its spread in Karelia. **Yu.M. Markelov** ..... 51

Invasive diagnosis at intrathoracic syndromes of lymphadenopathy and disseminations. **A.V. Potanin, I.Yu. Vazel, V.P. Potanin, A.A. Vazel** ..... 56

Effect of destructive process in lungs of new case tb patient on parameters of respiratory mechanics. **M.F. YaOushev** ..... 60

«Cloud» computing in solution of classification tasks on the example of male infertility: new source of medical data. **Sh.M. Gymadeyev, A.I. Latypov, O.R. Radchenko, S.V. Radchenko** ..... 64

## OUR FOREIGN GUESTS

Notes of Inpatient Specialist. **V. Ermolin** ..... 72

**JUBILEE** ..... 74

**The rules of designing articles and theses for authors of journal and supplement «Bulletin of Contemporary Clinical Medicine»** ..... 77

**Order of papers reviewing, sent for publication in scientific-practical journal «Bulletin of Contemporary Clinical Medicine»** ..... 79

## Кафедре фтизиопульмонологии КГМУ — 75 лет

Тема номера — 75 лет со дня начала преподавания фтизиатрии в Казанском медицинском университете. Туберкулез, как и сифилис, — заболевание, исследование которого легло в основу изучения закономерностей развития инфекционных и воспалительных процессов. Историю развития кафедры отражает статья нашей молодой сотрудницы Елизаветы Бакуниной. В своем обзоре по астме я постарался лаконично изложить современные положения отечественных и зарубежных стандартов лечения этого обструктивного заболевания, надеюсь, что практические врачи найдут этот обзор полезным для себя. Статья ассистента кафедры, к.м.н. Екатерины Прониной — итог многолетней работы над литературой и эпидемиологией ХОБЛ совместно с Министерством здравоохранения Татарстана, тема ее кандидатской диссертации и поисковых исследований по докторской... Тему ХОБЛ в номере развивают наши коллеги из Кыргызстана, где остра также проблема гипоксии в условиях высокогорья. Многие годы сотрудничества в Российском, Европейском и Евроазиатском респираторных обществах связывают нашу кафедру с профессором Нурланом Бримкуловым. Тему воспаления при ХОБЛ раскрыли наши коллеги из Башкортостана. Профессор Шамиль Загидуллин в этом году является президентом Национального конгресса по болезням органов дыхания. С проблемой ХОБЛ тесно перекликается проблема фармакотерапии борьбы с табакокурением. Авторы обзора обобщили современные достижения в борьбе с этой формой никотинизма. Профессор Наиль Амиров всегда тесно сотрудничал с кафедрой, много лет совместной работы в «старой клинике» РКБ, в МКДЦ позволили создать совместные проекты по саркоидозу и коморбидным состояниям. Татьяна Андреева — выпускница научного студенческого кружка нашей кафедры, сегодня — эксперт мирового уровня по антитабачным программам.



Обзор аспирантки кафедры Анастасии Скрипиной и ассистента, к.м.н. Ирины Визель отражает одно из основных изыскательских направлений кафедры — саркоидоз. Воздействие на фактор некроза опухоли — одно из поисковых направлений альтернативной терапии этого гранулематоза. Более чем 10-летний опыт инвазивной диагностики терапевтических заболеваний изложен в статье торакального хирурга, к.м.н. Александра Потанина и соавторов. Она отражает совместную работу кафедры с ведущими онкохирургами нашей республики.

Наша кафедра 75 лет преподает, прежде всего, основы туберкулеза. Этот раздел отражает аналитическая статья сотрудников нашей клинической базы в Тольятти Александра Ланкова и Михаила Петрова. Она поддерживает лейтмотив нашего клинического направления — поиска доказательств наличия легочной нозологии на тканевом и клеточном уровне. Один лидеров фтизиатрии Карелии Юрий Маркелов сотрудничает с нашей кафедрой более 20 лет, его изыскания в области туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью представлены в этом году как докторская диссертация. Клиническую физиологию дыхания при туберкулезе традиционно отражают работы нашего профессора Марата Яушева, владеющего в совершенстве современной диагностической техникой и навыками клинического фтизиопульмолога.

Завершающая научная статья номера по математике в медицине также не случайна. Станислав Радченко — неординарный врач и программист, когнитолог — внес большой вклад в создание учебных программ по фтизиатрии и пульмонологии совместно с сотрудниками нашей кафедры.

Занятна и познавательна заметка нашего бывшего ординатора, а ныне американского доктора Виталия Ермолина.

Особенно приятно поздравить в этом номере юбиляра — профессора Казанской медицинской академии Андрея Анисимова. Совместная работа с ним в МКДЦ позволила развить новые диагностические направления нашей кафедры.

Хочется поздравить наших сотрудников и соратников и пожелать многолетней совместной работы!

*Зав. кафедрой фтизиопульмонологии  
ГБОУ ВПО «Казанский государственный  
медицинский университет Минздравсоцразвития РФ»,  
доктор мед. наук, профессор А.А. Визель*



От имени коллектива **ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии»** поздравляю сотрудников кафедры фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета с 75-летием. Мы ценим вклад вашего коллектива в компьютеризацию фтизиатрии, в усовершенствование методов функционального исследования больных туберкулезом, которые были доведены до уровня федеральных рекомендаций и нашли отражение в последней национальной монографии по фтизиатрии. Коллектив кафедры внес большой вклад в развитие учения о саркоидозе. И здесь проблема была проработана как на организационном уровне, так и на научном, что воплотилось в создании монографии по саркоидозу в Татарстане, а затем федеральной монографии по саркоидозу. Мы очень ценим способность вашего коллектива к сотрудничеству со специалистами всех направлений респираторной медицины. Уверен, что сотрудники кафедры фтизиопульмонологии КГМУ продолжат свой путь к вершинам фтизиатрии и пульмонологии и внесут свой вклад в интеграцию респираторной медицины.

*Главный специалист по торакальной хирургии и фтизиатрии Минздравсоцразвития РФ, директор ФГУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии», доктор мед. наук, профессор **П.К. Яблонский***



От имени коллектива **Медико-санитарной части МВД по РТ** поздравляю сотрудников кафедры фтизиопульмонологии и ее руководителя профессора Александра Андреевича Визеля со славным юбилеем кафедры! Наша совместная работа приносит добрые плоды — выходит в свет новый научный журнал, ежегодно проходят конференции, помощь пациентам с бронхолегочной патологией оказывается на современном уровне. Интересны и наши проекты по скринингу нарушений дыхания среди сотрудников высокого риска по легочной патологии — пожарных и сотрудников ГИБДД. Надеюсь на долгое плодотворное сотрудничество с Вами и Вашими коллегами!

*Начальник МСЧ МВД по РТ, канд. мед. наук, полковник внутренней службы **М.В. Потапова***



## **Глубокоуважаемые коллеги!**

**В 2011 году медицинская общественность отмечает  
75-летие кафедры фтизиопульмонологии  
Казанского государственного медицинского университета.**

От имени редколлегии научно-практического рецензируемого журнала «Вестник современной клинической медицины» и от себя лично поздравляю весь коллектив кафедры и персонально заведующего кафедрой, профессора Александра Андреевича Визеля с этой юбилейной датой и желаю крепкого здоровья, счастья, благополучия, дальнейших успехов в охране здоровья пациентов, педагогической и научной деятельности.

*От имени редакционной коллегии  
**Амиров Наиль Багаувич,**  
главный редактор журнала  
«Вестник современной клинической медицины»,  
доктор мед. наук, профессор,  
заслуженный деятель науки и образования,  
академик РАЕ, заслуженный врач РТ*



© Е.А. Бакунина, 2011

УДК 616-002.5(09)

## ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ (ТУБЕРКУЛЕЗА): К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОБРАЗОВАНИЯ

**ЕЛИЗАВЕТА АЛЕКСАНДРОВНА БАКУНИНА**, старший лаборант кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», e-mail: elizaveta.bakunina@gmail.com

**Реферат.** Осенью 2011 г. исполняется 75 лет со дня основания кафедры фтизиопульмонологии (туберкулеза) Казанского государственного медицинского университета. Сотрудники кафедры внесли существенный вклад в отечественную фтизиатрию, пульмонологию, оказание помощи больным саркоидозом.

**Ключевые слова:** кафедра фтизиопульмонологии, история.

## HISTORY OF THE PHTHISIOPULMONOLOGY (TUBERCULOSIS) CHAIR: ON THE OCCASION OF 75<sup>TH</sup> ANNIVERSARY

**E.A. BAKUNINA**

**Abstract.** 75 years ago the chair of phthisiopulmonology (tuberculosis) of the Kazan State Medical University was founded. In autumn 2011 this anniversary is celebrated. The great contribution to the domestic phthisiatry, pulmonology, and sarcoidology was made by the chair members.

**Key words:** chair of phthisiopulmonology, history.

Казань обрела медицинский факультет университета в 1814 г. Основы преподавания фтизиатрии как прикладной медицинской дисциплины были заложены и развиты в стенах Казанского университета. Спустя 106 лет к этой сложной работе присоединились сотрудники Казанской медицинской академии последипломного образования (ГИДУВа).

Основоположник отечественной фтизиатрии Г.И. Сокольский (1807—1886) в 1835 г. читал студентам Казанского университета курс частной патологии и терапии, им было издано руководство «Учение о грудных болезнях», где содержалось и описание туберкулеза легких. На медицинском факультете Казанского университета, где курс туберкулеза читали Н.Н. Николаев, Б.Л. Вольтер, вопросы детского туберкулеза — профессор Е.М. Лепский, вели подготовку врачей к противо-туберкулезной работе.

История борьбы с туберкулезом в Татарстане тесно связана с именем Берка Литмановича Мазура, начавшего свои изыскания во фтизиатрии в 20-х гг. XX столетия. Его статья «К биологии туберкулезной палочки» (1926) раскрывает возможности выращивания микобактерии на различных средах, в ней высказывается гипотеза о том, что этот возбудитель способен заимствовать углерод из углекислоты воздуха. Интересы Б.Л. Мазура простирались и на клиническую биохимию, о чем свидетельствует статья «Клиническое значение коллоидных реакций Daranyi, Matefy и урехромогенной реакции Weissa при туберкулезе легких» (1926). Энциклопедическая глубина и строгая методичность характеризовали работу «О диссоциации туберкулезных бацилл» (1932). Эту статью и сегодня можно считать настольной книгой для фтизиатров и микро-

биологов. Она заканчивается фразой: «Роберт Кох открывал существующие патогенные микробы, мы же призваны создавать новые виды микробов, с новыми свойствами, полезными и благотворными для человека — задача куда более широкая, захватывающая и неотложная». Этот смелый тезис был развит в статье «О методике выращивания анаэробов на поверхности плотных сред» (1935). В 1935 г. за фундаментальные исследования на стыке микробиологии и фтизиатрии, за большой вклад в науку о туберкулезе Б.Л. Мазура была присуждена ученая степень доктора медицинских наук, позже он получил ученое звание профессора, а в 1940 г. — звание заслуженного деятеля науки Татарской АССР. С 1936 г. (с момента создания курса туберкулеза в КГМИ) он в качестве приват-доцента читал курс по туберкулезу. Поначалу курс был создан при кафедре кожных болезней, но вскоре переведен на кафедру факультетской терапии.

Не одно поколение врачей вспоминает лекции Берка Литмановича, исполненные доброй грустью врача с большим любящим сердцем. Профессору Б.Л. Мазура принадлежат оригинальные работы по выделению микобактерии туберкулеза, по созданию «атуберкулинового антивируса», ряда бактериофагов, оригинальных препаратов для лечения бронхиальной астмы. Его идея создавать микроорганизмы с новыми свойствами была претворена в жизнь. Один из препаратов — «Рузам» — был передан для клинического изучения в клинику главного пульмонолога России академика РАМН А.Г. Чучалина благодаря разработкам старшего лаборанта кафедры Е.Б. Галкиной — дочери профессора Б.Л. Мазура. В этих исследованиях Б.Л. Мазур на много десятилетий опередил появление

таких препаратов, как рибомунил, бронхомунал, ИРС-19 и др., которые ныне применяются при бронхолегочной патологии.

Под руководством профессора кафедры факультетской терапии, а затем профессора кафедры туберкулеза Б.Л. Мазура было защищено 11 кандидатских и 3 докторских диссертации, опубликовано более 200 научных работ. Клиническую ординатуру у проф. Б.Л. Мазура прошли многие ведущие фтизиатры Республики Татарстан (И.Н. Папкина, Л.Н. Талатин, О.В. Домрачева, Н.Н. Поспелова, А.В. Бондарев и многие другие).

7 декабря 1972 г. на основе курса туберкулеза при кафедре факультетской терапии была организована кафедра туберкулеза КГМИ. Ее первым заведующим стал доктор мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РТ Федор Тимофеевич Краснопёров. Федор Тимофеевич прошел Великую Отечественную войну, был удостоен двух орденов Отечественной войны, ордена «Знак Почета» и 7 медалей. В 1953 г. он закончил лечебный факультет КГМИ, будучи к этому времени уже зрелым человеком. С 1973 г. коллектив кафедры начал научную работу по проблеме «Изыскание новых и усовершенствование применения имеющихся средств патогенетической терапии в комплексном лечении больных туберкулезом». Проф. Б.Л. Мазур высоко оценил труд своего преемника. Вскоре фтизиатрическая тематика кафедры была включена в Государственную научно-целевую программу. В результате этих исследований профессором Ф.Т. Краснопёровым был написан раздел о гепаринотерапии в методических рекомендациях «Препараты анаболического действия и другие медикаментозные средства патогенетической терапии в комплексном лечении больных туберкулезом» (Москва, 1980). Следует заметить, что научным работам кафедры всегда была присуща прикладная

направленность, тесная связь с практической медициной, а их внедрение проводилось на уровне СССР или РСФСР (рис. 1).

Под руководством проф. Ф.Т. Краснопёрова было выполнено 4 кандидатских диссертации. Врачом А.Ю. Довгалюк, которая впоследствии возглавила ЛОР-отделение РКБ МЗ РТ, была защищена диссертация «Исследование органа слуха при туберкулезе в процессе антибактериальной терапии с использованием антибиотиков аминогликозидной группы» (1983). Ассистент И.М. Фасхутдинова в 1983 г. под руководством профессоров М.Ф. Мусина и Ф.Т. Краснопёрова выполнила работу «Электрорентгенография в диагностике заболеваний легких». В 1985 г. кандидатскую диссертацию защитил ассистент А.А. Визель на тему «Системная артериальная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях и туберкулезе легких», а следом за ним — И.М. Вайндинер на тему «Влияние одонтогенного очага на течение туберкулеза легких и некоторые иммунологические показатели неспецифической резистентности у них». Под редакцией Ф.Т. Краснопёрова был издан сборник работ врачей-фтизиатров (1985), им совместно с профессором В.Е. Анисимовым была написана биографическая книга об известном казанском терапевте, профессоре З.И. Малкине (рис. 2).

На кафедре работали ассистенты Е.И. Родионова, М.И. Архипов, к.м.н. Р.И. Слепова, К.М. Шагидуллина, Е.М. Галков, О.В. Фирсов, Н.В. Шатунова, занятия вел главный врач РМУ «Фтизиатрия» МЗ РТ Ш.Ш. Арсланов и врачи этого учреждения И.Н. Папкина, Н.Н. Поспелова, Э.Р. Галиаскарова, к.м.н. М.Э. Гурылева (позднее профессор, ведущий специалист по биомедицинской этике), И.Э. Ягофаров, И.М. Коновалова, Р.Х. Фатыхова и Г.Д. Равдель, врач КГТБ «Каменка», к.м.н. К.М. Зият-

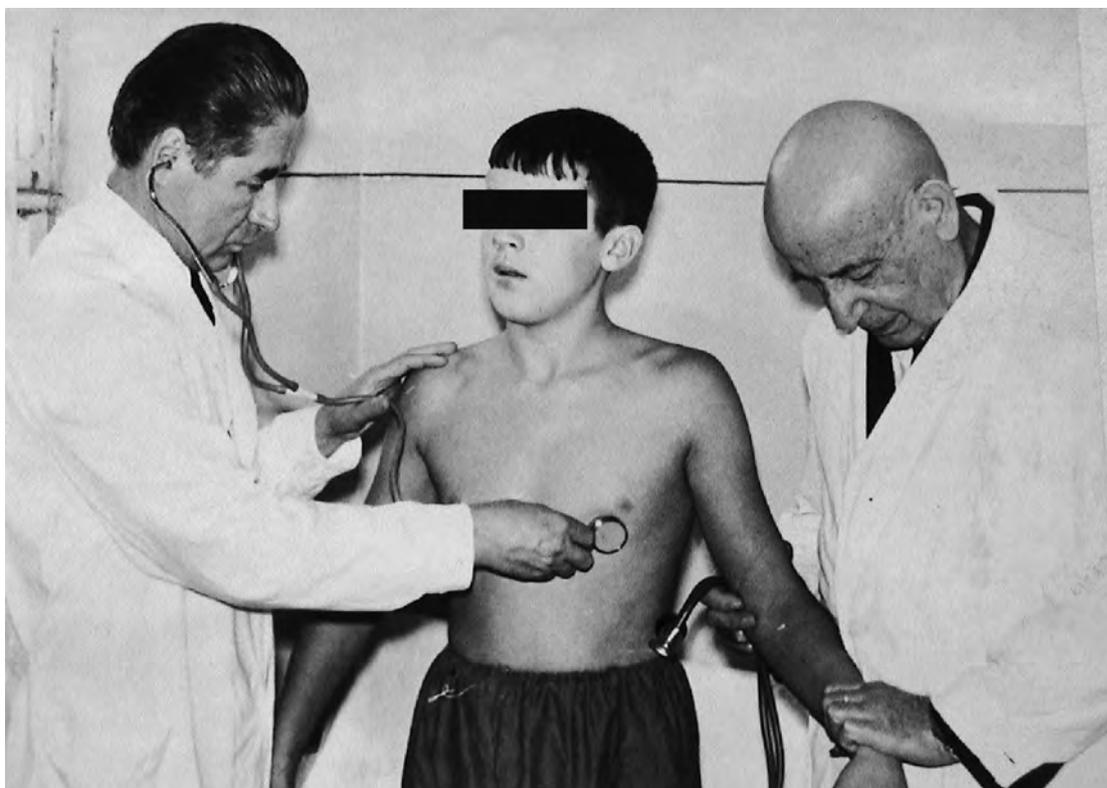


Рис. 1. Профессора Ф.Т. Краснопёров (слева) и Б.Л. Мазур (справа) во время обхода в детском отделении Республиканского противотуберкулезного диспансера



Рис. 2. Кафедра туберкулеза Казанского медицинского института, 1975 г.

динов, врач РКБ № 2 Л.Б. Малкина, торакальный хирург РКОД Е.Г. Дмитриев.

Клиническую ординатуру на кафедре прошли Е.М. Галков, С.М. Третьяков, С.Л. Багаманова, В.В. Казанцева, Л.В. Ухорская, Л.В. Исламова и многие другие, ставшие впоследствии зрелыми фтизиатрами и пульмонологами. Целевой клинический ординатор кафедры Т.Р. Возякова из Чувашии успешно прошла аспирантуру в Центральном НИИ туберкулеза РАМН и защитила кандидатскую диссертацию.

В период руководства кафедрой профессором Ф.Т. Красноперовым работала научная проблемная комиссия по болезням органов дыхания, на которой утверждали темы и проводили апробации всех диссертационных работ из КГМИ и ГИДУВа, посвященных вопросам патологии органов дыхания. На высоком уровне велась воспитательная работа, курация групп, посещение студенческих общежитий. Федор Тимофеевич в течение долгого времени был секретарем партийной организации КГМУ, всегда личным примером пропагандировал здоровый образ жизни.

С октября 1989 г. кафедру возглавил ассистент, к.м.н. А.А. Визель — уроженец Казани, из обрусевших российских немцев. Закончил с отличием лечебный факультет КГМИ в 1980 г., в институте на 1—4-х курсах занимался в студенческих научных кружках на кафедрах фармакологии, факультетской хирургии. В течение 2 лет дежурил в анестезиологическом отделении 6-й городской больницы. На 5—6-х курсах занимался наукой в СНК на кафедре факультетской терапии под руководством проф. Р.Ш. Абдрахмановой, откуда был направлен в целевую клиническую ординатуру во Всесоюзный НИИ пульмонологии МЗ СССР (Ленинград) в лабораторию профессора Н.И. Егурнова. Существенное влияние на клиническое мировоззрение ординатора А. Визеля оказали проф. М.М. Илькович, проф. Г.Б. Федосеев, в клиниках которых он постигал азы пульмонологии. По окончании ординатуры в 1982 г. вернулся в КГМИ в качестве ассистента кафедры фтизиатрии, выполнил кандидатскую диссертацию «Системная артериальная гипертензия при хронических

неспецифических заболеваниях и туберкулезе легких» и защитил ее в 1-м Ленинградском медицинском институте по специальности «Внутренние болезни» в 1985 г. (рук. — проф. Ф.Ф. Красноперов). Одним из оппонентов на защите был профессор Александр Григорьевич Дембо, создатель отечественной классификации дыхательной недостаточности. В становлении А.А. Визеля как врача и клинического физиолога большую роль сыграла врач РПТД МЗ ТАССР И.Д. Фахрутдинова, работавшая в те годы в кабинете функциональной диагностики. С 1984 г. он начал заниматься прикладным программированием на ЭВМ, снимать учебные кино- и слайдфильмы. В те годы А.А. Визель возглавлял Совет молодых ученых КГМИ, работал со студентами-кружковцами, выезжал на летнюю врачебную практику со студентами, работал в приемной комиссии института. В 1986 г. он прошел повышение квалификации по фтизиатрии и педагогике в 1-м Московском медицинском институте на кафедре академика М.И. Перельмана. Во время прохождения этого цикла он освоил основы информатики. Вскоре А.А. Визель получил экстерном вторую специальность — программиста ЭВМ и в 1985—1995 гг. вел работу по компьютеризации фтизиатрии и функциональной диагностики дыхания в Татарстане. В 1987 г. им были подготовлены и изданы методические рекомендации по Минздраву Российской Федерации «Функциональное обследование больных туберкулезом органов дыхания с обработкой результатов на микро-ЭВМ». Большую роль в становлении компьютеризации фтизиатрии РТ и на кафедре сыграли сотрудники Российского НИИ фтизиопульмонологии (директор — проф. А.А. Приймак) кандидаты биологических наук Е.М. Белиловский, В.М. Шлаин и профессор, зав. диагностическим отделением С.Е. Борисов. Они неоднократно приезжали в Казань и проводили семинары с врачами РПТД. Навык и идею прикладного программирования в медицине подхватили ассистенты М.Ф. Яушев, О.В. Фирсов. Существенный вклад в компьютеризацию учебного процесса внес С.В. Радченко, возглавивший впоследствии отдел компьютеризации КГМУ. В 1990 г. А.А. Визель, Е.М. Белиловский и Н.Е. Соколов

(НПО «Медфизприбор», Казань) создали свою систему оценки параметров внешнего дыхания, утвержденную Минздравом РСФСР и изданную в виде методических рекомендаций по МЗ РСФСР «Логическое правило интерпретации параметров внешнего дыхания и его реализация на микро-ЭВМ». Это правило было использовано Н.Г. Соколовым и соавт. при создании оригинального электронного спиропневмотахографа АД-02М, которым ныне оснащены все ведущие клиники Республики Татарстан. Отражением компьютерного направления работы кафедры стала кандидатская диссертация ассистента Е.М. Галкова, выполненная под руководством профессора В.Н. Наумова (ЦНИИТ РАМН, Москва, 1995).

Избрание молодого ассистента А.А. Визеля (32 года) заведующим клинической кафедрой было авансом, который предоставил ему ректор КГМИ, профессор (а позднее — академик РАМН) Н.Х. Амиров. Александр Андреевич оправдал оказанное ему доверие и в 1991 г. в Москве защитил докторскую диссертацию по фтизиатрии «Оптимизация лекарственной коррекции функциональных нарушений кровообращения и дыхания у больных туберкулезом легких» (научный консультант — академик РАМН А.Г. Хоменко). В 1994 г. под руководством профессора А.А. Визеля кандидатскую диссертацию защитил его первый ученик — М.Ф. Яушев «Оценка эффективности средств коррекции нарушений бронхиальной проходимости у больных туберкулезом» (Москва, 1994).

За последние 2 десятилетия клиническую ординатуру на кафедре прошли И.Н. Халфиев, В.Е. Ермолин, Д.Л. Лебедева, А.Э. Самерханова, Г.Р. Насретдинова, В.Н. Селиверстов, Е.Ю. Проница, И.Ю. Степанова, Ю.А. Афанасьева, В.В. Искандарова, М.А. Юнусова, А.Г. Скрипина, А.И. Габитова, А.Р. Залялиева.

В деятельности кафедры последних трех десятилетий можно выделить ряд направлений, связанных с научным партнерством в различных сферах науки.

Существенное влияние на работу кафедры с 1989 г. стал оказывать Центральный НИИ туберкулеза РАМН (ЦНИИТ) и Научная медицинская ассоциация фтизиатров, в правление которой входил проф. А.А. Визель. Директор этого института академик РАМН А.Г. Хоменко не раз поддерживал предложения, исходящие из Казани. Сотрудниками ЦНИИТ РАМН были проведены семинары в Казани и Набережных Челнах, многие практические фтизиатры прошли специализацию в этом институте. Функциональные исследования кафедры консультировал проф. В.Ф. Нефедов, иммунологические изыскания — проф. В.Я. Гергерт, проблемы в коррекции лечения больных туберкулезом — проф. В.И. Чуканов, вопросы хирургии — проф. В.Н. Наумов. В вопросах дифференциальной диагностики приходил на помощь проф. Е.И. Шмелев, при решении задач клинко-биохимического направления никогда не отказывала проф. Г.О. Каминская. Итогом сотрудничества с ЦНИИТ стали докторская диссертация А.А. Визеля (1991) и кандидатская диссертация ассистента Э.Д. Гизатуллиной «Изучение неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом органов дыхания и пути оптимизации воздействия на нее во фтизиатрической клинике» (2006).

Одним из творческих союзов было взаимодействие с Казанским филиалом Российской академии наук (ИОФХ им.А.Е. Арбузова). Сотрудники кафедры явились инициаторами применения таких средств, как

димефосфон и ксимедон у больных туберкулезом органов дыхания. Исследования димефосфона нашли свое отражение в диссертациях А.А. Визеля, М.Ф. Яушева, а также в кандидатской диссертации врача и соискателя кафедры М.Э. Гурылевой «Нарушения функции печени у больных туберкулезом органов дыхания и их коррекция димефосфоном» (научный рук. — проф. В.И. Чуканов, Москва, 1994). Препарат ксимедон в клинике туберкулеза изучали Ю.Д. Слабнов (РМДЦ МЗ РТ) и О.В. Фирсов, работавший ассистентом кафедры в течение ряда лет. Исследования ксимедона во фтизиатрии были отмечены грантом Академии наук Татарстана (1997), защищены российским патентом (1997). Эти данные вошли в краткое руководство для врачей «Лечение больных туберкулезом органов дыхания» (А.А. Визель, Ю.Д. Слабнов, Казань, РМДЦ МЗ РТ, 1995) под редакцией чл.-корр. РАМН, проф. Н.Х. Амирова. Последним достижением сотрудничества с ИОФХ стал патент на новый противотуберкулезный препарат тубофен (2006).

Сотрудничество с институтом травматологии привело к диссертационной работе А.Ю. Плаксейчука по функциональному состоянию дыхания при воронкообразной грудной клетке. При методической помощи сотрудников кафедры была выполнена кандидатская диссертация А.Р. Гайнутдинова по рефлексотерапии и мануальной терапии больных с бронхиальной обструкцией (КГМА), которая получила признание на Европейских респираторных форумах начала 90-х гг. Научные разработки кафедры того времени нашли свое признание не только в России, но и за рубежом — в 1995, 1996 и 1997 гг. они были представлены на Всемирной конференции по туберкулезу в Париже (исследования А.А. Визеля, М.Ф. Яушева, О.В. Фирсова, И.Я. Шпанера, Ш.Ш. Арсланова).

Отдельным направлением кафедры была и остается клиническая физиология во фтизиатрии и пульмонологии. Было выполнено оригинальное исследование по циркадианным ритмам вентиляционной способности легких при туберкулезе (кандидатская диссертация И.Я. Шпанера, 1998); по влиянию туберкулостатиков на функциональные нарушения у больных туберкулезом и применению новых патогенетических средств (кандидатская диссертация И.Н. Халфиева, 2000); фундаментальное исследование состояния вентиляционной способности легких при туберкулезе, возможностей обратимости нарушений и фиброзирование легочной ткани (докторская диссертация М.Ф. Яушева, 2004); исследование врача К.А. Хабибуллина «Функции внешнего дыхания и показателей вариабельности сердечного ритма у больных с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки» (2004). Работа К.А. Хабибуллина была поддержана грантом Европейского респираторного общества и была опубликована в центральном итальянском терапевтическом журнале (*L'Internista*, 2004).

С 1995 г. кафедра в большей степени ориентирована на исследования в области пульмонологии в связи с назначением проф. А.А. Визеля главным внештатным пульмонологом Республики Татарстан. Это определило направление прикладных исследований в области организации здравоохранения и подготовки учеников по двум специальностям — пульмонология и общественное здоровье и здравоохранение. В 1998 г. он стал инициатором создания республиканских про-

токолов и стандартов лечения пульмонологических больных. Работа идет в тесном сотрудничестве с лечебным отделом, отделом контроля качества и медико-аналитическим центром Минздрава Республики Татарстан. Совместно с проф. В.Ю. Альбицким было осуществлено руководство кандидаткой диссертацией Л.В. Хузиевой «Качество жизни и этико-правовые проблемы медицинской помощи больных саркоидозом» (2003); совместно с профессором И.Г. Низамовым — руководство диссертацией А.А. Бунятяна «Наиболее распространенные заболевания органов дыхания и оценка результативности внедрения протоколов стационарного лечения соответствующих контингентов больных (по материалам Республики Татарстан)» (2005); с профессором А.А. Гильмановым — диссертацией Е.Ю. Прониной «Эпидемиологическая ситуация с хронической обструктивной болезнью легких в Республике Татарстан и особенности патогенетической терапии заболевания» (2009). Анализ ситуации в Татарстане по пневмонии посвящена диссертация М.Ш. Сорокиной (2003), а по ХОБЛ — М.А. Юнусовой (2009). С 1990 г. проф. А.А. Визель и его ученики сотрудничают с НИИ пульмонологии ФБМА во главе с академиком РАМН А.Г. Чучалиным, активно работают в Российском респираторном обществе. В 2008—2011 гг. А.А. Визель — национальный делегат России в Европейском респираторном обществе, в 2007 г. избран президентом XVII Национального конгресса по болезням органов дыхания. А.А. Визель — соавтор разделов по пульмонологии во многих национальных руководствах, федеральных программах, учебниках и монографиях. В 2003 г. ему присвоено почетное звание заслуженного врача Республики Татарстан.

С середины 70-х гг. сотрудники кафедры занимаются вопросами саркоидоза. Эту тематику разрабатывала к.м.н. Р.И. Слепова в тесном сотрудничестве с практическими врачами РКПД Э.Р. Галиаскаровой и О.В. Домрачевой, экспертом в области саркоидного увеита была к.м.н. Л.С. Левченкова. Саркоидоз занял существенное место в исследованиях кафедры благодаря сильному влиянию, а затем и сотрудничеству с такими корифеями, как академик РАМН А.Г. Хоменко, профессор М.М. Илькович, С.Е. Борисов, Е.И. Шмелев. Профессором А.А. Визелем было опубликовано более 100 работ в ведущих изданиях по проблеме саркоидоза, подготовлены 3 книги — федеральное пособие для больных (ГЭОТАР, 2002), монография академии наук Республики Татарстан (по гранту АН РТ, 2004) и монография Российского респираторного общества (Атмосфера, 2010). Была издана книга для больных саркоидозом в Нидерландах (2002). Аспирантом кафедры Г.Р. Насретдиновой была защищена кандидатская диссертация «Особенности клинических проявлений саркоидоза в Республике Татарстан» (2005), а врачом МКДЦ Минздрава РТ Л.В. Исламовой — «Клинико-функциональные параллели при саркоидозе органов дыхания» (2004). Отражением этого направления стала докторская диссертация М.Э. Гурылевой «Качество жизни, этико-правовые проблемы и пути оптимизации медицинской помощи больным саркоидозом (по материалам Республики Татарстан)», консультантом в которой был профессор ЦНИИТ РАМН Е.И. Шмелев (2004). Исследования кафедры по саркоидозу велись совместно с генеральным директором МКДЦ Р.И. Туишевым и заведующим диагностическим отделением МКДЦ проф. Н.Б. Амировым.

С 1997 г. сотрудники кафедры принимают участие в международных клинических исследованиях, которые в настоящее время составляют основу доказательной медицины. Отражением этого направления работы стала диссертационная работа А.Э. Самерхановой «Оптимизация комбинированной ингаляционной терапии будесонидом и бронхолитическими средствами при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких» (2005), а также публикации в таких международных журналах с высоким научным рейтингом и импакт-фактором, как *European Respiratory Journal*, *L'Internisto*, *Allergy Asthma Proc.*, *Respir Med* (2010). В 2005 г. проф. А.А. Визель совместно с проф. Л.Е. Зиганшиной и S. Squire подготовил систематический обзор для Кокрановской базы по фторхинолонам во фтизиатрии. Пять сотрудников кафедры имеют международные сертификаты по GCP и методологии клинических исследований, прошли обучение в отечественных и европейских научных центрах.

Начало XXI в. кафедра встретила подъемом научной активности по разным направлениям. Подготовка научных кадров начал д.м.н. М.Ф. Яушев, который вскоре был удостоен ученого звания профессора. Под его руководством были защищены диссертации врача РКПД МЗ РТ Л.В. Хабибуллиной «Взаимосвязь клиничко-рентгенологических особенностей туберкулезного плеврита с параметрами механики дыхания» (2006) и А.В. Мартынова «Особенности динамики основных показателей здоровья в процессе санаторного лечения пациентов, перенесших эндоскопическую холецистэктомию» (2009). Под руководством проф. А.А. Визеля было защищено 13 кандидатских и 2 докторские диссертации. Кафедра ежегодно активно участвует в европейских и российских респираторных конгрессах.

Педагоги кафедры всегда уделяли должное внимание методической работе. Задолго до появления учебника по туберкулезу профессором Ф.Т. Красноперовым были подготовлены методические разработки по ведению занятий со студентами 4-го курса, создан набор учебных вопросов и тестовых заданий. Ассистентами Р.И. Слеповой и К.М. Шагидуллиной в 70-е гг. по всем темам были созданы ситуационные задачи с наборами рентгенограмм. Ассистентами А.А. Визелем и Е.М. Галковым в 80-е гг. были подготовлены учебные кино- и слайд-фильмы («Плевральная пункция», «Пульмонэктомия» и др.), неоднократно становившиеся призерами фестивалей учебных кинофильмов. А.А. Визелем было подготовлено и издано учебное пособие для самоподготовки студентов по инфильтративному туберкулезу. Большую методическую работу на кафедре ведут доцент кафедры И.М. Фасхутдинова и ассистент Л.В. Ухорская. В 1990—1993 гг. проф. А.А. Визелем была создана и постоянно совершенствовалась оболочка для программированного контроля и самообучения студентов «Плутон», которая позволила вести базы данных на отвечающих, создавать рейтинг-отчеты по студентам и педагогам. В 1995 г. на основании этой оболочки А.А. Визелем, М.Ф. Яушевым и О.В. Фирсовым создан аттестационный вопросник по специальности «фтизиатрия», который был издан для врачей республики Министерством здравоохранения РТ под редакцией зам. министра Н.С. Садыкова и переиздан в КГМУ в 1996 г. Сотрудниками кафедры и диспансера с участием министра здравоохранения РТ К.Ш. Зиятдинова было подготовлено краткое руководство для врачей

«Организация противотуберкулезной службы» (Казань: Медицина, 1995). В 1999 г. издательство ГЭОТАР выпустило в свет пособие А.А. Визеля и М.Э. Гурылевой «Туберкулез» под ред. акад. М.И. Перельмана, которое выдержало 3 переиздания.

Клиническая кафедра не может существовать без лечебно-профилактических учреждений, на территории которых сотрудники кафедры ведут педагогическую, научную, лечебную и диагностическую работу. В течение нескольких десятков лет основной клинической базой был Республиканский противотуберкулезный диспансер, где наибольших успехов сотрудники кафедры достигли во взаимодействии с главным врачом Ш.Ш. Арслановым. Развитие пульмонологического направления обусловило сотрудничество со 2-й городской клинической больницей под руководством Р.Ш. Хасанова, а в течение последних 5 лет — с Медико-санитарной частью МВД по РТ во главе с полковником М.В. Потаповой. В этом ведомственном учреждении были созданы условия для внедрения последних достижений пульмонологии. За-

меститель начальника госпиталя по лечебной работе Э.Б. Фролова и заведующая терапевтическим отделением Л.Х. Сафаргалиева прошли сертификационную подготовку по пульмонологии на кафедре фтизиопульмонологии, учреждение прошло лицензирование на оказание помощи больным с заболеваниями органов дыхания. С момента образования журнала «Вестник современной клинической медицины» А.А. Визель стал заместителем главного редактора, стали ежегодными конференции медико-санитарных частей МВД страны. С 2011 г. клинической базой кафедры стал также Казанский госпиталь МО РФ.

Свое 75-летие кафедра встречает в эпоху перемен — меняются учебные планы, обновляются стандарты ведения больных с легочной патологией, идет процесс модернизации здравоохранения России, совершенствуется система страхования. Все это вдохновляет на новые исследования и интересную клиническую работу. Современный портрет кафедры представлен на *рис. 3*.



Рис. 3. Кафедра фтизиопульмонологии КГМУ.

Первый ряд *справа налево*: доцент И.М.Мусина, проф. А.А.Визель, проф. М.Ф.Яушев, второй ряд: ст.лаборант Т.И.Данилова, ассистенты Л.В.Ухорская, И.Ю.Пронина, Э.Д.Гизатуллина, И.Ю.Визель

## БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ

**АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии  
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», e-mail: lordara@mail.ru

**Реферат.** Представлены современные направления терапии бронхиальной астмы. Даны комментарии по существующим путям оптимизации лечения с использованием  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного действия и ингаляционных глюкокортикостероидов. Приведены начатые в настоящее время контролируемые клинические исследования, рекомендованные FDA.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, лечение.

## BRONCHIAL ASTHMA: THE CURRENT TRENDS IN TREATMENT

A.A. VIZEL

**Abstract.** The contemporary trends of the therapy of bronchial asthma are presented. The commentary by the existing means of the optimization of treatment with help of long acting bronchodilators and inhalation of glucocorticosteroids were given. Are given at present controlled the clinical trials initiated and recommended by FDA.

**Key words:** bronchial asthma, treatment.

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей остается актуальной проблемой современной медицины, поскольку заболеваемость и распространенность этого заболевания продолжает расти. Успехи в лечении этого заболевания, достигнутые в течение трех последних десятилетий, значительны. Они позволили резко снизить смертность от БА, свести у минимуму случаи так называемого «астматического статуса». Ведущую роль в этом сыграла глобальная инициатива GINA, объединившая многих мировых экспертов в работе над созданием единого руководства, которое ежегодно обновляется. В России основные положения диагностики и лечения БА изложены в национальном руководстве по болезням органов дыхания и федеральных рекомендациях и стандартах по диагностике и лечению БА, инициатором создания которых и научным редактором является академик РАМН, главный терапевт-пульмонолог Минздравсоцразвития России А.Г. Чучалин.

Современный подход к лечению БА основан на минимальной необходимости. Врач должен определить степень тяжести течения БА для определения тактики лечения и оценить степень контроля над заболеванием. В значительном числе случаев БА является проявлением атопического фенотипа. В этих случаях важно изначально клинически и лабораторно определить основные аллергены, приводящие к аллергической реакции в виде спазма дыхательных путей. Выявление и при возможности устранение этого фактора может оказать определяющее влияние на дальнейшее течение БА. Кроме того, знание облигатного аллергена открывает путь к специфической иммунотерапии.

Фармакотерапия БА может быть разделена на два ключевых воздействия — расширение бронхов посредством снижения тонуса гладких мышц бронхов и улучшение бронхиальной проходимости за счет снижения воспаления стенки дыхательных путей.

**Бронхорасширяющие препараты** разделяют по типу и длительности действия. Расширение бронхов может быть вызвано избирательной стимуляцией  $\beta_2$ -адренорецепторов, блокадой холинорецепторов и посредством влияния на циклический аминмонофосфат и аденозиновые рецепторы гладкомышечной клетки.

$\beta_2$ -адреномиметики могут оказывать кратковременное действие (сальбутамол, фенотерол, тербуталин — 4—6 ч), либо длительное действие (сальметерол, формотерол — до 12 ч и индакатерол — до 24 ч). Преимущественным путем введения препаратов этой группы является ингаляционный, поскольку системное применение препаратов этой группы в той или иной степени приводит к стимуляции адренорецепторов, тахикардии и развитию других нежелательных явлений. Инъекционный путь введения неселективного адреномиметика адреналина сохранил свое клиническое применение при терапии шока.

*Антихолинергические препараты* также могут оказывать ограниченное по времени влияние (ипратропия бромид — 4—6 ч) и длительное действие (тиотропия бромид — до 24 ч). Рекомендованы к применению только ингаляционные формы холиноблокаторов, тогда как инъекционная форма атропина сохранила свою значимость в токсикологии.

*Бронхорасширяющие препараты группы ксантинов* (пуриновых оснований) сохранили свою значимость при системном пути введения — оральном или внутривенном, тогда как для ингаляционного введения они не рекомендованы. Таблетированная и инъекционная формы эуфиллина обладают малой длительностью бронходилатирующего эффекта, тогда как депо-препараты теофиллина относят к длительно действующим бронхолитикам.

**Противовоспалительные препараты** представлены в пульмонологии несколькими группами.

*Системные кортикостероиды* (СКС) остаются важным компонентом в лечении бронхиальной астмы

тяжелого течения, особенно в периоды тяжелых обострений. Врач должен отдавать себе отчет в том, что СКС — высокоэффективный, но далеко не безопасный метод лечения. При приеме СКС внутрь в ткань легких попадает только 3—5% принятой дозы. Факторами риска развития вторичной надпочечниковой недостаточности являются применение в дозе выше 2,5—5 мг/сут (в пересчете на преднизолон), длительность лечения более 10—14 дней, прием глюкокортикоида в вечернее время суток (прием 5 мг преднизолона вечером опаснее, чем 20 мг утром), применение фторированных глюкокортикоидов. При возможности предпочтение отдается оральной форме СКС, поскольку она обладает меньшим минералокортикоидным эффектом, в сравнении с парентеральными.

При тяжелом обострении применяют оральные формы глюкокортикостероида в дозе 0,5—1,0 мг/кг в сут (для взрослого человека — это 20—50 мг преднизолона в сут) с применением максимальной дозы в утренние часы и оставшейся — в дневные. В вечернее время применение СКС не рекомендуется, поскольку оно в большей степени нарушает циркадный гормональный ритм и понижает утренний уровень эндогенного кортизола.

Курс СКС обычно составляет 5—14 дней с отменной без ступенчатого снижения (или с постепенным снижением) и переходом на высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с  $\beta_2$ -адреномиметиком длительного действия. Внутривенный путь введения рекомендуется только в тяжелых случаях, когда невозможен прием таблеток внутрь или есть противопоказание со стороны желудочно-кишечного тракта. Внутримышечный путь введения не имеет никаких преимуществ в сравнении с приемом внутрь. Доза преднизолона для внутривенного введения выше, чем доза для приема внутрь, и составляет 100—200 мг в сут.

При тяжелой неконтролируемой БА может потребоваться длительный прием СКС (предпочтение отдается приему внутрь). Врач должен понимать, что такая терапия — сродни терапии отчаянья, поскольку развитие нежелательных реакций в той или иной степени неизбежно. При возможности следует стараться перейти на небулизацию ингаляционных стероидов или высокие дозы комбинаций ИГКС с  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия.

*Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)* представлены в практической медицине беклометазона дипропионатом, будесонидом и флутиказоном. Зарегистрированы также триамцинолона ацетонид, флунизол, мометазона фуруат и циклесонид. Первые два из них постепенно теряют свою клиническую

значимость ввиду не лучшей фармакодинамики, а два последних имеют реальную перспективу выйти на первый план в ближайшие годы. Будесонид, циклесонид и мометазона фуруат при БА легкого течения могут применяться 1 раз в сут. Врач должен понимать, что препараты этой группы взаимозаменяемы и могут быть пересчитаны согласно таблице эквивалентных доз, разработанной экспертами глобальной инициативы GINA (табл. 1). Следует также помнить, что при длительном применении высоких доз ИГКС увеличивается вероятность развития побочных реакций. Существуют работы, согласно которым ультрамелкодисперсные дозированные аэрозоли беклометазона дипропионата в 1,5—2 раза более активны, чем обычные аэрозоли этого препарата.

*Комбинации ИГКС и  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного действия* являются в настоящее время основой терапии бронхиальной астмы тяжелого и средне-тяжелого течения. Синергизм  $\beta_2$ -агонистов и ИГКС складывается из противовоспалительного эффекта, который достигается вдвое меньшими дозами ИГКС, а присутствие ИГКС обеспечивает высокую плотность  $\beta$ -рецепторов на мембране клеток-мишеней. Добавление ингаляционных ДДБА к регулярной терапии ИГКС позволяет достичь контроля над БА у большего числа пациентов, быстрее и при меньшей дозе ИГКС по сравнению с монотерапией ИГКС. Фиксированная комбинация будесонид/формотерол в руководстве GINA рекомендована как для поддерживающей терапии, так и для терапии по требованию. Препараты этой группы представлены в табл. 2.

*Кромоны* — кромогликат натрия (Интал®, Кромоглин®, Кромогексал® и др.) и недокромил натрия (Тайлед®) — относят к стабилизаторам мембран тучных клеток, но механизм их действия до конца не изучен. В настоящее время они играют ограниченную роль в длительной терапии БА у взрослых. Показан их профилактический и лечебный эффект у больных с легкой персистирующей БА и бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой. Монотерапия кромонами у взрослых больше не рассматривается в качестве альтернативы низким дозам ИГКС. Не оправдан также переход на кромоны с ИГКС при условии полного контроля над симптомами минимальными дозами ИГКС. Преимуществом кромонов остается их безопасность.

*Антилейкотриеновые препараты* — это антагонисты рецептора цистеиниловых лейкотриенов 1-го типа (CysLT1): монтелукаст (Сингуляр®, Монкаста®), пранлукаст, зафирлукаст (Аколат®) и ингибитор 5-липоксигеназы — zileтон (Зифло®). Эти препараты обладают слабым и вариабельным бронходилатирующим эффектом, уменьшают выраженность симптомов,

Таблица 1

Рассчитанные эквивалентные суточные дозы ИГКС для лиц старше 5 лет (GINA, 2010)

Препарат (МНН)	Низкие дозы, мкг	Средние дозы, мкг	Высокие дозы, мкг	Торговые наименования
Беклометазона дипропионат	200—500	> 500—100	> 1000—2000	Беклазон Эко® Кленил-Джет®
Будесонид	200—400	> 400—800	> 800—1600	Пульмикорт® Бенакорт®
Циклесонид	80—160	> 160—320	> 320—1280	Альвеско®
Флунизол	500—1000	> 1000—2000	> 2000	Ингакорт®
Футиказона пропионат	100—250	> 250—500	> 500—1000	Фликсотид®
Мометазона фуруат	200—400	> 400—800	> 800—1200	Азманекс®
Триамцинолона ацетонид	400—1000	> 1000—2000	> 2000	Азмакорт®

Комбинации ИГКС и  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного действия

Вещества (МНН)	Доставка	Дозы веществ, мкг	Кратность дозирования в сут	Терапевтическое использование	Торговые наименования
Флутиказона пропионат / сальметерол	Порошковый ингалятор дискхейлер®	100 / 50 250 / 50 500 / 50	1 инг. — 2 раза	Поддерживающая	Серетид® Тевакомб®
Флутиказона пропионат / сальметерол	Дозирующий аэрозольный ингалятор, суспензия	50 / 25 125 / 25 250 / 25	2 инг. — 2 раза	Поддерживающая	Серетид®
Будесонид / формотерол	Порошковый ингалятор Турбухалер® Аэролайзер®	80 / 4,5 160 / 4,5 320 / 9,0 200 / 12 400 / 12	1—2 инг. — 2 раза 1 инг. — 2 раза	Для облегчения симптомов и поддерживающая Поддерживающая	Симбикорт® Форадил Комби®
Беклометазона дипропионат / формотерол	Дозирующий аэрозольный ингалятор (раствор, мелкодисперсный)	100 / 6	1—2 инг. — 2 раза	Поддерживающая	Фостер®
Мометазона фураат / формотерол	Дозирующий аэрозольный ингалятор	100 / 5 200 / 5	2 инг. — 2 раза	Поддерживающая	Нет в России Дулера®

включая кашель, уменьшают активность воспаления в дыхательных путях, снижают частоту обострений бронхиальной астмы. Противовоспалительная активность антилейкотриеновых препаратов уступает ИГКС, однако их совместное применение с ИГКС позволяет снизить гормональную нагрузку. Антилейкотриеновые препараты включены в пошаговую терапию руководства GINA (2010), отмечено, что они эффективны при аспириновой астме и астме физического усилия. Они приняты в качестве альтернативной базисной терапии, когда пациент не может или отказывается ингалировать ИГКС.

*Антитела против IgE* — омализумаб (Ксолар®) — рекомендованы для лечения пациентов с повышенным уровнем IgE в сыворотке. Препарат предназначен для лечения персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением глюкокортикоидов у пациентов 12 лет и старше.

*Цитостатики* не включены в современные схемы лечения БА, хотя опубликованы исследования метотрексата при рефрактерной к традиционному лечению бронхиальной астмы и при проведении 5-й ступени терапии БА согласно GINA при «аспириновой триаде». Ряд этих работ процитирован в GINA пересмотра 2010 г.

*Макролиды* находятся в стадии изучения при БА, упоминание о них также имеет место в GINA (2010), хотя в одобренных медицинскими обществами схемах лечения БА антибиотиков пока нет. Выявленное в ряде работ положительное влияние макролидов на течение БА может быть связано как с прямым воздействием на *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, так и неантибактериальными эффектами макролидов — противовоспалительным и иммуномодулирующим.

*Антигистаминные препараты* входят в схему лечения анафилактических реакций, но не собственно БА. Так, в GINA (2010) указано на необходимость внутривенного введения антигистаминных средств при анафилаксии. Антагонисты  $H_1$ -гистаминовых рецепторов второго и третьего поколения рекомендованы при лечении сочетания БА и аллергического ринита.

*Аллергенспецифическая иммунотерапия (специфическая иммунотерапия, СИТ, или аллерген-*

*специфическая иммунотерапия — АСИТ)* — введение в организм пациента возрастающих доз водно-солевого экстракта того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность и который отвечает за клинические проявления заболевания (метод известен с 1911 г.). Отечественные эксперты отмечают, что СИТ высокоэффективна при аллергических сезонных и круглогодичных ринитах (риноконъюнктивитах) и при атопической БА. В GINA (2010) отмечено, что СИТ играет ограниченную роль в лечении взрослых пациентов с БА. Для адекватной иммунотерапии необходимо выявление и использование одного определенного и клинически значимого аллергена. Значимость СИТ возрастает у таких пациентов, у которых тщательная элиминация аллергенов и фармакологическое лечение, включающее ИГКС, не позволили достигнуть контроля над БА.

*Современные концепции в ведении больных БА.* В последние годы проведен ряд клинических исследований, целью которых была оценка эффективности и безопасности терапии БА, повышение терапевтического сотрудничества и качества жизни.

Одно из направлений — применение высокоафинного ИГКС в сочетании с длительно действующим  $\beta_2$ -адреномиметиком. В сравнительное годичное исследование флутиказона и флутиказона/сальметерола GOAL было включено 3416 больных бронхиальной астмой. При длительном применении этой фиксированной комбинации (Серетид®) полный контроль достигался значительно быстрее, чем при монотерапии флутиказона пропионатом, дальнейшее улучшение контроля происходило при продолжении терапии без снижения дозы. Удобство практического применения Серетид® связано с наличием 6 сочетаний дозировок и двух форм доставки (порошковый ингалятор и ДАИ). В 3-летнем проспективном, рандомизированном в параллельных группах исследовании, проведенном в Швеции (282 пациента), было показано, что у пациентов с легкой и среднетяжелой астмой, недостаточно контролируемой на фоне ИГКС, в дозе до 1200 мкг в сут по беклометазону при применении Серетид® контроль астмы был достигнут у 71% пациентов, в то время как при монотерапии флутиказоном — только у 45% больных. Сравнительные исследования показали,

что комбинация флутиказон/сальметерол — одна из наиболее эффективных при длительном применении (2 раза в день в стабильной дозировке при БА).

Достаточно много исследований последних лет посвящено формотеролу в сочетании с ИГКС. Формотерол используют в сочетании с новым ИГКС — мометазоном. В течение последних 5 лет все больше национальных руководств по БА одобряют концепцию единого ингалятора формотерол/будесонид, согласно которой Симбикорт® может быть использован как базисная терапия и терапия по требованию (одобрена в Европе, Японии, Китае, во всех странах Африки, Южной Америки и Канаде). Этот подход включен в руководство GINA и созвучен с «управляемым самолечением», когда пациент меняет терапию в соответствии с собственным состоянием на основании заранее подготовленного врачом плана действий. Для этого используется фиксированная комбинация препаратов (3 варианта доз) в порошковом ингаляторе Турбухалер®. Эта концепция изучена в 6 клинических исследованиях (STEAM, STEP, STAY, SMILE, COMPASS, AHEAD, 14381 пациент).

Формотерол и будесонид в отдельной капсуле каждый использованы в препарате Форадил Комби®. Его применение предназначено для доставки каждого из компонентов последовательно через одно устройство — Аэролайзер®, который обладает низким сопротивлением на вдохе. В GINA отмечено, что данные контролируемых исследований показали, что введение таких препаратов с помощью одного ингалятора, содержащего фиксированную комбинацию, также эффективно, как прием каждого препарата из отдельного ингалятора. Недавно проведенное в России исследование «Фристайл» (1278 пациентов, 51 город) показало, что гибкое дозирование позволяет увеличить долю пациентов БА, достигших полного контроля, повысить приверженность терапии и практически отказаться от бронхолитиков короткого действия.

Несмотря на то что беклометазона дипропионат является давно применяемым и хорошо изученным препаратом, его комбинация с формотеролом с применением дозированного ингалятора по технологии модулит (создание ультрамелких частиц) показало высокую эффективность в терапии БА. Препарат Фостер® (беклометазона дипропионата 100 мкг/формотерола 6 мкг) не уступал по эффективности комбинациям сальметерола/флутиказона и формотерола/будесонида.

Еще одним перспективным направлением стало включение в комплексную терапию БА тиотропия бромид (Спирива®, порошковый ингалятор Хэндиэйлер®). В серии клинических исследований

было показано, что тиотропий обладает не только бронхорасширяющим, но и противовоспалительным и бронхопротективным эффектом. В ограниченных наблюдениях добавление тиотропия к сальметеролу/флутиказону улучшало результаты лечения БА, уменьшало легочную гиперинфляцию. Включение тиотропия в комплексную терапию было особенно эффективно при сочетании БА и ХОБЛ.

На сайте FDA США (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm>) 15 апреля 2011 г. появилась информация о том, что инициализированы постмаркетинговые исследования безопасности  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного действия при их использовании в сочетании с ИГКС, которые предполагают проведение производителями  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного действия пяти рандомизированных, двойных слепых, контролируемых клинических исследований, в которых сочетание комбинаций ИГКС с  $\beta_2$ -адреномиметиками длительного действия будут сравниваться с монотерапией ИГКС. Четыре исследования будут проведены на взрослых и подростках начиная с 12 лет и старше. В каждый трайл будет включено по 11 700 пациентов — всего 46 800. В каждом исследовании будет оцениваться один из следующих препаратов, содержащих  $\beta_2$ -адреномиметик длительного действия: 1) Symbicort® (будесонид и формотерол); 2) Advair® Diskus (флутиказон и сальметерол), в России — Серетид®; 3) Dulera® (мометазон и формотерол); 4) Foradil® (формотерол). При исследовании Форадил® будет использован флутиказон в отдельном ингаляторе. Одно клиническое исследование Advair® Diskus (Серетид® Мультидиск) будет проведено на 6 200 детях в возрасте 4—11 лет. Во всех проектах больные будут получать лечение в течение 6 мес, главной конечной точкой будет возникновение серьезных исходов течения БА: смерть от БА, интубация или госпитализация. В педиатрическом исследовании будут также оцениваться другие существенные конечные точки качества жизни, такие как дни пропуска посещения школы и посещения кабинета неотложной помощи, связанные с БА. Исследования начнутся в 2011 г., а FDA планирует получить результаты в 2017 г.

*Примечание автора.* Автор данной публикации имеет конфликт интересов со всеми производителями, упомянутых препаратов, однако данная публикация не поддержана ни одним из них. Торговые наименования в статье сохранены по рекомендации автора, поскольку результаты проведенных мультицентровых исследований относились только к этим препаратам (публикация FDA также указывает торговые наименования) и не могут быть распространены на препараты-дженерики.

## ВЕРШИНА АЙСБЕРГА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХОБЛ (Обзор литературы)

**ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА ПРОНИНА**, канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», e-mail: pronina5@rambler.ru

**Реферат.** ХОБЛ является глобальной проблемой мирового здравоохранения. По данным разных ученых, эта болезнь поражает от 4—6% до 10—25% взрослого населения и отличается устойчивым ростом распространенности как в развитых, так и развивающихся странах. Это одно из десяти заболеваний, экономические расходы на которое весьма велики. ХОБЛ является единственным заболеванием, смертность от которого по сей день продолжает увеличиваться. Прогрессирование темпа смертности особенно заметно у женщин в возрасте старше 55 лет, у мужчин старше 75 лет. По прогнозам, к 2020 г. в мире будет ежегодно регистрироваться более 6 млн смертей от ХОБЛ, и прогнозируется перемещение заболевания с 6-го на 5-е или даже 3-е место среди всех причин смерти.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболеваемость, распространенность, смертность.

## TOP OF THE ICEBERG — EPIDEMIOLOGY OF COPD (Literature overview)

**E. YU. PRONINA**

**Abstract.** COPD is a global problem of global health. According to various scientists, this disease affects from 4—6% to 10—25% of the adult population and characterized by increase in the prevalence in both developed and developing countries. COPD is one of the 10 diseases; the economic costs are very high. COPD is the only disease with increasing mortality. Progression rate of mortality is especially noticeable in women aged over 55, men — over 75 years. According to forecasts, by 2020 there will be an annual register of more than 6 million deaths from COPD and projected movement of disease from 6th to 5th or even third place among all causes of death.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD) incidence, prevalence, mortality.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — широко распространенное заболевание, являющееся одной из основных причин болезненности и смертности населения, и, кроме того, причиной ранней инвалидизации и значительных медицинских расходов.

Традиционно ХОБЛ объединяла понятия «хронический бронхит» и «эмфизема легких». Но долгое время раскрытию сущности заболевания и, как следствие, определению истинных размеров проблемы мешала терминологическая неоднородность и неопределенность понятия «ХОБЛ». Существовавший более ста лет (первое упоминание в 1810 г.) термин «хроническая пневмония» до середины XX в. уверенно занимал лидирующую позицию в качестве обобщающего практически всю хроническую неспецифическую легочную патологию. Эпидемиологические исследования, которые были проведены зарубежными и отечественными исследователями, не позволяли получать объективные данные ввиду трудностей определения патологии. Привлечение внимания мировой медицинской науки к этой проблеме привело к появлению понятия «хронические обструктивные болезни легких» и созданию классификации (Американское торакальное общество, 1962 г.), основанной, в первую очередь, на принципах функциональной диагностики. Сложностей от этого не стало меньше. На протяжении десятилетий как за рубежом, так и в нашей стране в этот термин вкладывался разный смысл в зависимости от того, в каком числе

(единственном или множественном) его применяли. Если понятие «ХОБЛ» использовалось в единственном числе, то оно обозначало далеко зашедшую стадию нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub> < 1,5 л, т.е. менее 50% д.в.). Толкование же ХОБЛ во множественном числе включало в себя целый ряд совершенно разнородных как по патогенезу, так и по клиническим проявлениям заболеваний, объединенных лишь присутствием частично обратимой и прогрессирующей обструкции дыхательных путей. В «группу ХОБЛ», по классификации Американского торакального общества (ATS) входили: хронический бронхит, эмфизема легких, тяжелые формы бронхиальной астмы, облитерирующий бронхолит (болезнь мелких бронхов), бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз [30]. Такой обобщенный подход затруднял эпидемиологические исследования, разработку диагностических критериев и терапевтических подходов, так как в каждом конкретном случае они были разными [9]. Синонимом «ХОБЛ» во множественном числе были и так называемые «ХНЗЛ» — хронические неспецифические заболевания легких, включавшие в себя хронический бронхит (в том числе обструктивный и «астматический»), эмфизему легких, пневмосклероз (в том числе посттуберкулезный), бронхиальную астму (как правило, тяжелого течения), реже — бронхоэктатическую болезнь и облитерирующий бронхолит [13, 14].

К середине 80-х гг. XX в. в большинстве западных стран ввиду эпидемиологической бесполезности опре-

деления хронического бронхита были предприняты попытки поиска термина, более четкого в определении сущности заболевания. Это позволило бы проводить адекватные эпидемиологические исследования и соответственно получать максимально приближенные к действительности данные, которые позволили бы проводить профилактику, диагностику и лечение заболевания на качественно новом, эффективном уровне. В то время появилось много всевозможных определений: «болезнь мелких дыхательных путей», «генерализованная обструкция болезней легких», «обструктивный бронхолит», «облитерирующий бронхолит», «ХОБЛ» (COPD) [13]. Последний термин нашел широкое применение в мире и благодаря работе экспертов GOLD, по-видимому, окончательное определение ХОБЛ (COPD) предстало этиопатогенетическим, т.е. достаточно четко очертило границы этиологии и собственно патогенеза заболевания. Из определения исчезли первичная эмфизема легких, причиной которой является дефицит альфа-1-антипротеаз, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, муковисцидоз, облитерирующий бронхолит. Благодаря такому подходу определение ХОБЛ приобрело нозологическую строгость, что, несомненно, должно положительно повлиять на проведение новых эпидемиологических исследований, а также на качество диагностики и ведения больных с этой патологией, хотя в течение ряда лет «новая» формулировка ХОБЛ вызывала немало вопросов у практических врачей [29].

При оценке данных отечественных эпидемиологических исследований наиболее часто приходится встречать термины «хронический бронхит» и «хронический обструктивный бронхит», «ХНЗЛ», а не ХОБЛ, что весьма затрудняет анализ полученных данных, тем более, нередко в понятие «хронический бронхит» исследователи вкладывают совершенно различный смысл, исходя из собственного понимания значения этого термина. Еще более сложной и практически невыполнимой задачей представляется сравнение данных отечественных ученых с зарубежными, так как в разных странах предусмотрена «своя» система учета больных с хронической респираторной патологией. К сожалению, существующая терминологическая неопределенность понятия ХОБЛ практически полностью исключает возможность адекватного ретроспективного анализа эпидемиологии ХОБЛ. Рассуждая о распространенности, смертности при ХОБЛ, все чаще приходится говорить о «хроническом бронхите» или «хроническом обструктивном бронхите», сущность и эпидемиологическая характеристика которых, несмотря на сложность интерпретации, наиболее полно отражают положение с ХОБЛ в нашей стране за последние десятилетия.

#### **Распространенность и заболеваемость ХОБЛ**

ХОБЛ является глобальной проблемой мирового здравоохранения. По данным разных ученых, эта болезнь поражает от 4—6% до 10—25% взрослого населения и отличается устойчивым ростом распространенности как в развитых, так и развивающихся странах [35].

Данные по распространенности ХОБЛ обычно получают путем анализа части популяции, имеющей респираторные симптомы и/или ограничение скорости воздушного потока, у которой врачом установлен диагноз ХОБЛ, хронического бронхита или эмфиземы. Популяционные исследования, необходимые для получения точных данных о распространенности ХОБЛ,

являются дорогостоящими, поэтому не могут быть проведены во многих странах. Данные об истинном количестве больных ХОБЛ в мире крайне противоречивы: разные эксперты предлагают данные, отличающиеся друг от друга на несколько порядков: от 44 млн до 600 млн [40].

Распространенность ХОБЛ в странах с развитой рыночной экономикой в 1990 г. была 6,98/3,79 на 1000 мужчин/женщин, в бывших социалистических странах Европы — 7,35/3,45 на 1 000 мужчин/женщин; а например, в странах Латинской Америки распространенность ХОБЛ в 1990 г. была 3,36/2,83; в регионе «Средний Восток и Северная Африка» — 2,69/2,83 на 1000 мужчин/женщин соответственно [3]. Прослеживается неуклонный рост распространенности ХОБЛ в мире; кроме того, меняющаяся ситуация по табакокурению среди мужчин и женщин, а также возросшая роль влияния бытовых поллютантов приводят к значительному опережению темпов роста распространенности ХОБЛ среди женщин по сравнению с мужчинами [25, 36].

Рядом исследований показано, что в настоящее время в США около 10—16 млн людей больны ХОБЛ, причем только 2,4—7,0 млн случаев ХОБЛ правильно и своевременно диагностируют [18, 23, 29].

На специальном симпозиуме по проблеме «Хронические неспецифические заболевания легких», прошедшем в Москве под эгидой ВОЗ в 1962 г., определены значительные колебания распространенности ХНЗЛ в странах Европы. Значения распространенности находились в диапазоне от 1,48% (Франция) до 17% (Англия) [14]. Надо отметить, что врачи Соединенного Королевства всегда уделяли особое внимание легочным болезням, в том числе — хроническому бронхиту («английская болезнь»); Англия, Уэльс и Шотландия всегда отличались высоким уровнем заболеваемости и распространенности этой патологии среди населения. Причиной этому явилось как активное развитие промышленности и связанное с этим загрязнение атмосферы, так и историческая приверженность населения к курению [30, 50].

В настоящее время распространенность клинически выявляемой ХОБЛ в странах Европы составляет 4—10% взрослого населения [40, 46]. В Шотландии, где отмечен наивысший уровень табакокурения в Соединенном Королевстве, распространенность ХОБЛ в 2004 г. составила 1,8% населения [50].

Целенаправленное исследование распространенности ХОБЛ в крупных польских городах (Варшава, Забже) показало, что распространенность заболевания составила 10,7% от исследуемой популяции (общая выборка — 57% всего населения) [46].

При проведении популяционного исследования эпидемиологии ХОБЛ в Дании были получены следующие результаты: показатель распространенности за период 2000—2005 гг. увеличился с 5,1 до 11 на 1 000 населения среди ХОБЛ легкого течения, с 11 до 14 на 1 000 среди ХОБЛ среднетяжелого течения, с 3,0 до 3,9 на 1 000 среди ХОБЛ тяжелого течения и с 0,5 до 1,3 на 1 000 среди ХОБЛ крайне тяжелого течения [32].

Сведения о распространенности ХОБЛ в развивающихся странах (страны Азии, Африки, Латинской Америки, островные страны Тихоокеанского региона) практически отсутствуют, в первую очередь, в связи с тем, что проведение крупных эпидемиологических исследований в этих странах весьма затруднительно ввиду их высокой стоимости и сложности выполнения.

Результаты же существующих исследований показывают низкие значения, которые отражают в большей степени уровень активности здравоохранения той или иной страны в отношении заболевания, а не истинное положение дел.

При обследовании жителей индийских городов Дели, Бангалор, Канпур и Чандigarх получены следующие данные: ХОБЛ была диагностирована у 4,1% среди 35 295 обследованных, причем соотношение между мужчинами и женщинами было 1,56 к 1,0; а между курящими и некурящими — 2,65 к 1,0 [33].

В Корее была обследована выборка из 9 243 лиц старше 18 лет. Распространенность ХОБЛ среди людей старше 45 лет составила 17,2% (25,8% — мужчины, 9,6% — женщины). При оценке всей выборки признаки обструкции дыхательных путей обнаружены у 7,8% (10,9% — мужчины, 4,9% — женщины) [44].

Распространенность ХОБЛ при целенаправленном проведении диагностики по критериям GOLD в Конак-Измир (Турция) в 2004 г. была 10,2% (13,3% — мужчины, 7,3% — женщины) [45].

До настоящего времени Россия не участвовала ни в одном крупном международном эпидемиологическом исследовании по изучению распространенности ХОБЛ. Это связано, в первую очередь, с существенным отличием официальных данных медицинской статистики России от общепринятых международных стандартов и отсутствием серьезных эпидемиологических исследований внутри страны. Данные распространенности ХОБЛ в России и за рубежом чрезвычайно противоречивы и представляют весьма пеструю картину [2, 28, 29].

За период 1985—1996 г. динамика распространенности ХОБЛ в России была следующей: 1985 г. — 1074,7 на 100 тыс. населения; 1989 г. — 1705,0; 1993 г. — 1891,4; 1996 г. — 1849,2 на 100 тыс. населения [28].

В начале 1990-х гг. распространенность хронического бронхита среди взрослого населения страны составляла около 16%, в том числе 13% в городе и 20% в сельской местности, а общее число больных достигало 3,5 млн [19]. По более поздним данным, в 2002 г. в России насчитывалось 1 610,8 больных ХОБЛ на 100 тыс. населения [28]. Еще в 1998 г. примерное количество людей с признаками хронического обструктивного бронхита составляло 8 млн [28, 29], а в 2003 г. — 11 млн. Эти данные расходятся с официальной медицинской статистикой, согласно которой в России насчитывается только 0,5 млн таких больных [18]. Подобное несоответствие отражает качество и своевременность оказания медицинской помощи больным ХОБЛ, а именно — диагностика заболевания в поздних стадиях не может быть принята за истинные значения распространенности.

Показатели распространенности ХОБЛ в регионах России очень неоднородны. Это связано как с различиями в климатической и экологической обстановке, разной распространенностью табакокурения, так и разными уровнями развития пульмонологической помощи в регионах, а также отсутствием современных стандартизированных методов эпидемиологического исследования.

В Алтайском крае в 1990-х гг. показатель распространенности ХОБЛ был 45 на 1 000 населения, а по данным официальной статистики, к 2002 г. он достиг 62,49 на 1 000. Надо отметить, что Алтайский край

отличается хорошо развитой системой оказания пульмонологической помощи населению [17, 21]. Можно предположить, что эти эпидемиологические данные недалеки от истины. В Приволжском федеральном округе показатели распространенности ХОБЛ в 2002 г. были немного выше средних по России — 1754,8 на 100 тыс. Высокие значения распространенности в начале 2000-х гг. были и в Западно-Сибирском регионе: 23,07 на 1 000 населения (2002 г.). Северо-Западный федеральный округ, Уральский и Дальневосточный федеральные округа отличаются, напротив, низкими показателями распространенности [22, 28] — 12,98; 12,73 и 11,12 на 1 000 населения (2002 г.). Эти данные близки к показателям официальной статистики: 19,18 на 1 000 в 2000 г. со снижением до 15,94 на 1 000 в 2002 г. [28].

В Республике Саха (Якутия) хронический бронхит в структуре всей респираторной патологии составляет 9—13% [24], распространенность его увеличилась за период 1995—1998 гг. и составила 2002,5 на 100 тыс. населения в 1998 г. (по данным МЗ РФ — 1 760,3 на 100 тыс.) [24, 28].

Выделяются низкой распространенностью ХОБЛ в 2002 г. Псковская область (10,31), Костромская область (10,95), Приморский край (9,97). В 1998 г. самая низкая распространенность была в Ингушетии — 4,87 на 1 000 населения (к 2002 г. произошло удвоение показателя — 11,81) [28].

По результатам исследования Ю.Н. Красновой и соавт. (2005 г.), ХОБЛ является распространенным заболеванием среди мужчин в возрасте 50 лет и старше, проживающих в сельских районах Иркутской области. Максимальные значения распространенности были зарегистрированы в возрастной группе старше 70 лет — 20,6% [20]. Отмечена высокая распространенность ХОБЛ в Таймырском автономном округе — 14,8% в 1991 г., а в 2004 г. распространенность заболевания среди взрослого населения Таймыра и Эвенкии составила 21,9%, причем среди сельских жителей хронический бронхит занимал ведущую роль в структуре всей хронической легочной патологии [11]. В промышленных районах Европейской части России данные о распространенности ХОБЛ таковы: распространенность хронического бронхита в Нижнем Новгороде в 2002 г. составила 9,5 на 1 000 населения [1], а в г. Кирове в 1993 г. — 17,1% [10].

ХОБЛ широко распространена как в индустриальных городах, так и в сельских районах. Данные ряда исследований подтверждают преобладание хронического бронхита в структуре респираторной патологии у сельских жителей [4, 8]. Распространенность ХОБЛ в России значительно выше среди лиц старше 40 лет, причем темп роста показателя ускоряется с возрастом. В 90-х г. в России контингенты взрослых больных ХОБЛ состояли преимущественно из лиц старше 50 лет: 66% в городах и 78% в сельской местности; подобную картину можно наблюдать и в настоящее время. ХОБЛ занимает существенное место в структуре болезней пожилого и старческого возраста [12, 13].

Первой ласточкой «серьезного» изучения эпидемиологической ситуации с ХОБЛ в России стал проект GARD (2010—2011 г., проводимый по инициативе Всемирной организации здравоохранения и под руководством Российского НИИ пульмонологии (г. Москва). Проект планируется осуществить в 12 центрах крупных городов страны.

### **Заболеваемость ХОБЛ**

Заболеваемость ХОБЛ в настоящее время недостаточно изучена. Известно, что болезнь поражает наиболее трудоспособную часть населения, формируясь, как правило, в возрасте 29—39 лет. Заболеваемость ХОБЛ, так же как и распространенность и смертность, может заметно различаться как в разных странах, так и в разных регионах одной страны и может быть напрямую связана с распространенностью табакокурения на территории [18]. За последние 15—20 лет отмечен значительный рост заболеваемости хроническим бронхитом в различных странах: в среднем ежегодно на каждые 30—45 случаев ХОБЛ выявляются 5—7 новых [18].

В общей структуре болезней органов дыхания в России в 1996 г. ХОБЛ занимали 13-е место, заболеваемость тогда составляла 1 849,2 на 100 тыс. Прослеживается неуклонный рост заболеваемости ХОБЛ (строка «хронический бронхит, эмфизема») начиная с 1985 г.: 92,5; 132,7; 139,4; 136,1 случаев заболевания на 100 тыс. населения в 1985, 1989, 1993 и 1996 гг. соответственно. По разным данным, в последние годы ХОБЛ (хронический бронхит) в структуре заболеваемости респираторными болезнями составляет до 29,0% [28, 29, 30].

Изучение эпидемиологии бронхита в суровых климатических условиях (Западная и Восточная Сибирь) показало, что заболеваемость ХОБЛ в различных регионах существенно различается: от 1,39 до 16,4 на 1000 населения [15, 26].

На Европейской территории России, на Урале и в Алтайском крае в последние годы прослеживается рост заболеваемости ХОБЛ [3, 17, 21, 22].

### **Смертность от ХОБЛ**

Из всех эпидемиологических показателей, относящихся к ХОБЛ, смертность является наиболее информативным и, возможно, наиболее надежным параметром. ВОЗ ежегодно публикует статистику по причинам смерти по всем курируемым регионам, а дополнительная информация представлена в Департаменте доказательств для политики здравоохранения. Однако путаница в терминологии, связанная с ХОБЛ, вносит определенные трудности.

В 70—80-х гг. хронические обструктивные болезни легких (вся группа) занимали в общей структуре смертности 4—5-е место и были наиболее быстро растущей причиной смерти в развитых странах [16]. В 1990 г. ХОБЛ занимала 12-е место среди причин смерти в мире [25]. В 2000 г. в мире от ХОБЛ умерло примерно 2,7 млн человек, половина — в Западном Тихоокеанском регионе, большинство из них — в Китае [37, 42]. Согласно докладу ВОЗ, посвященному состоянию здоровья (2000 г.), 5 заболеваний легких (инфекции дыхательных путей, ХОБЛ, туберкулез, бронхиальная астма, рак легкого) в 17,4% случаев являются причиной смертельных исходов. ХОБЛ здесь находится на 2-м месте после инфекций дыхательных путей — 4,8% [28]. В 2002 г. ХОБЛ стала причиной смерти 2 млн 740 тыс. человек [25]. Среди всех случаев преждевременной смерти, причиной которой стало курение (4,83 млн), смерть от ХОБЛ унесла 0,97 млн человек и находилась на втором месте после сердечно-сосудистых заболеваний, опережая смертность от рака легких [41]. Сейчас ХОБЛ находится на 6-м месте среди ведущих причин смерти в мире, на 4-м месте — в США и на 5-м — в развитых странах Европы [31].

ХОБЛ является единственным заболеванием, смертность от которого продолжает увеличиваться [23]. Смертность от ХОБЛ во всем мире за период с 1960 по 1996 г. возросла в 3,3 раза среди мужчин и в 15 раз среди женщин [25]; прогрессирование темпа смертности особенно заметно у женщин в возрасте старше 55 лет, а у мужчин старше 75 лет [40], что отражает кумулятивный эффект курения и большую восприимчивость к его негативному воздействию женского организма на фоне возрастания распространенности табакокурения среди женской части населения мира. По прогнозам, к 2020 г. в мире будет ежегодно регистрироваться более 6 млн смертей от ХОБЛ, и прогнозируется перемещение заболевания с 6-го на 5-е или даже 3-е место среди всех причин смерти [25, 40].

В США в 1979—1993 гг. смертность от ХОБЛ составляла примерно 8% от всех смертей [40]. В 1990-е гг. в США ХОБЛ ежегодно уносили из жизни 60 тыс. человек [23], а в 2000 г. в стране от ХОБЛ умерли 59 936 женщин и 59 118 мужчин [36].

Смертность от ХОБЛ в разных европейских странах существенно различается, и в последние годы показатель находится в диапазоне от 2,3 (Греция) до 41,4 (Венгрия) на 100 тыс. населения. К странам с высокой смертностью от ХОБЛ среди мужчин (более 80 на 100 тыс.) относятся Украина, Казахстан, Румыния; среди женщин (более 30 на 100 тыс.) — Румыния, Ирландия, Казахстан, Дания. Наименьшие показатели смертности от ХОБЛ среди мужчин (менее 20 на 100 тыс.) были зарегистрированы в Греции, Швеции, Исландии, Норвегии; среди женщин (менее 10 на 100 тыс.) — Греция, Финляндия, Швейцария, Швеция [40].

В Великобритании хронический бронхит является третьей по частоте причиной смерти среди взрослых мужчин, уступая лишь смертности от инфаркта миокарда и рака легких [34].

В Чехии в 2002 г. смертность от ХОБЛ среди мужского населения была 21,1 на 100 тыс., в Словакии — 18,0 на 100 тыс. [49]. Смертность в указанных странах имела тенденцию к росту и наибольших значений показатели достигали среди мужчин пожилого возраста.

В России уже сегодня ХОБЛ занимает 4—5-е место среди всех причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, травм [25]. По данным Ю.В. Лешуковича (1994), больные хроническим обструктивным бронхитом в нашей стране умирают значительно раньше своих сверстников, не страдающих этим заболеванием [12]. А разница в продолжительности жизни у больных ХОБЛ в России и в ряде стран Западной Европы (Швеция, Норвегия, Франция) составляет 10—15 лет [28]. ХОБЛ является основной (первоначальной) причиной смерти у 60% умерших больных с этим диагнозом [12].

К сожалению, не представляется возможным привести точные статистические данные по смертности от ХОБЛ в России, так как сложившаяся в регионах практика учета случаев смертности от ХОБЛ не отражает реальной ситуации. Различные показатели смертности могут свидетельствовать только о качестве диагностики, оказания медицинской помощи, образе жизни населения регионов [7, 25, 28]. По результатам работ ряда ученых, уровень смертности от ХОБЛ в нашей стране в 1989 г. был 31,9 на 100 тыс. населения,

а к 2000 г. снизился до 18,6 на 100 тыс. [27]. В 1995 г. по данным официальной статистики, показатель смертности от ХОБЛ среди мужчин составил 141,7 на 100 тыс. населения [18].

Данные по смертности от ХОБЛ в нашей стране представляют весьма пеструю картину, составить определенное суждение по которой весьма затруднительно — разница в показателях составляет порой несколько порядков. К регионам России с высокой смертностью от хронических заболеваний дыхательных путей (2001 г.) относятся Алтайский край (67,9 на 100 тыс. населения), Республика Марий Эл (87,5 на 100 тыс.), Курская область (86,6 на 100 тыс.). Низкие показатели характеризуют Северо-Западный федеральный округ (19,5 на 100 тыс.) и Дальневосточный федеральный округ (13,1 на 100 тыс.). Представленные данные по смертности лишней раз убеждают в необходимости улучшить методическую работу по ХОБЛ [28].

#### **Экономический и социальный ущерб от ХОБЛ**

В настоящее время в мире существует очень мало сведений об экономическом и социальном бремени ХОБЛ. Однако это не должно снижать внимания к проблеме. ХОБЛ является одним из десяти заболеваний, экономические расходы на которые весьма велики [6, 37].

В 1970 г. ущерб от «эмфиземы» в США составил 1,5 млрд долларов [47], а в 1993 г. годовой экономический ущерб от ХОБЛ был оценен в 23,9 млрд долларов и находился на 2-м месте в структуре ущерба, связанного с заболеваниями легких, уступая только расходам, связанным с раком легких. Прямые медицинские расходы на оказание медицинской помощи составили 14,7 млрд долларов, а не прямые расходы, связанные со смертностью и болезненностью, составили 9,2 млрд долларов. Затраты на госпитальный этап лечения больных ХОБЛ превышают таковые на амбулаторное лечение в 5,5 раза [43].

По данным Национального института сердца, легких и крови, в 2001 г. общие расходы на ХОБЛ составили уже 34,4 млрд долларов, а в последнее время на заболевание ежегодно тратится 32 млрд долларов США [3, 35].

В Великобритании в 1996 г. прямые расходы на ХОБЛ составили примерно 846 млн фунтов стерлингов (около 1,393 млрд долларов США), что равно примерно 1154 фунтов стерлингов (около 1900\$ США) на человека в год. Потеря трудоспособных дней из-за ХОБЛ в результате снижения производительности труда, инвалидизации и преждевременной смертности составила 24 млн дней. Непрямые расходы (затраты на уход и пенсионные пособия) составили 600 млн фунтов стерлингов, а для работодателей — 1,5 млрд фунтов стерлингов вследствие пропусков работы и снижения производительности труда [3, 40].

Исследование, проведенное в Швеции и оценивавшее экономический ущерб от астмы и ХОБЛ, показало, что за исследуемый период (1980—1991 гг.) произошло снижение стоимости стационарного лечения больных с астмой и повышение — больных с ХОБЛ [48]. В 1991 г. прямые расходы, связанные с оказанием медицинской помощи при ХОБЛ, в Швеции составили 1,085 млрд крон; не прямые расходы составили 1,699 млрд крон. Основную часть расходов составили траты на лекарства (40%) и госпитализацию (37%) [3, 40].

Немногочисленные сведения о прямых медицинских расходах при ХОБЛ свидетельствуют о том, что

более 80% материальных средств приходится на стационарную помощь больным, и менее 20% — на амбулаторную. Установлено также, что 73% расходов при ХОБЛ приходится на 10% больных с тяжелыми течением заболевания [18].

В Японии общие расходы на каждую госпитализацию больного ХОБЛ составили 5 771 доллар США. Факторами, коррелирующими с большими расходами на лечение, были тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания [38].

В России основные материальные затраты (81,8%) при лечении ХОБЛ связаны со стационарным этапом: количество расходов на госпитализацию превышает аналогичные амбулаторные почти в 30 раз [5].

Таким образом, все наши знания об эпидемиологии ХОБЛ — всего лишь «верхушка айсберга», так как, несмотря на огромное количество существующих исследований, зарубежная и отечественная литература содержит очень мало данных, позволяющих объективно оценить распространенность, заболеваемость, смертность и экономический ущерб от ХОБЛ как в мире, так и в нашей стране. Это вызвано сложностью определения патологии в течение целого ряда десятилетий, проблемами выполнения и высокой стоимостью популяционных исследований. Тем не менее все эти трудности не должны снижать внимания к существующей проблеме, а, напротив, подвигать исследователей на поиски истины.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Анализ структуры бронхолегочной патологии по данным пульмонологического отделения МЛПУ №10 за 1996—2001 гг. / Н.В. Меньков, Е.В. Макарова, А.Л. Мальцева [и др.] // Пульмонология. — 2002. — № LVIII.23. — С.401. — Прил. XII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме.
2. *Бабанов, С.А.* Эпидемиология хронического бронхита / С.А. Бабанов // Южно-Российский медицинский журнал. — 2001. — № 3/4. — С.83—86.
3. *Баранова, Г.Н.* Распространенность хронических заболеваний легких в Челябинской области / Г.Н. Баранова, Г.Л. Игнатова // Пульмонология. — 2003. — № LVIII.3. — С.377. — Прил. XIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме.
4. *Васильева, О.С.* Заболевания органов дыхания от органической пыли в сельскохозяйственном производстве / О.С. Васильева, Б.Т. Величковский, В.Ф. Спирин // Пульмонология. — 1996. — № 4. — С.7—10.
5. Вопросы фармакоэкономики при лечении хронического обструктивного бронхита / И.В. Лещенко, В.Р. Лившиц, А.Г. Романовских [и др.] // Терапевт. архив. — 2002. — № 4 (3). — С.38—40.
6. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD 2006) / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Изд-во «Атмосфера», 2007.
7. *Голева, О.П.* Анализ показателей смертности населения от хронических неспецифических заболеваний легких в городе и сельской местности / О.П. Голева, М.Е. Рождественский, Н.В. Юргель // Вестник новых медицинских технологий. — 2001. — Т. VIII, № 3. — С.86—88.
8. *Забурьянова, В.Ю.* Инвалидность сельского населения вследствие хронических неспецифических заболеваний легких и медико-социальные аспекты ее вторичной профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Ю. Забурьянова. — Л., 1990. — 21 с.
9. *Илькович, М.М.* ХОБЛ: нозологическая форма или группа заболеваний? / М.М. Илькович, В.А. Игнатьев // Атмосфера (пульмонология и аллергология). — 2002. — № 1 (4). — С.27—28.

10. Ковалевская, А.П. Распространенность хронического бронхита и бронхиальной астмы у населения г. Кирова / А.П. Ковалевская, В.В. Муратов // Вятский медицинский вестник. — 2000. — № 2 (7). — С.36—41.
11. Колпакова, А.Ф. Эпидемиология хронических заболеваний легких на Севере / А.Ф. Колпакова, С.В. Смирнова // Пульмонология. — 2002. — № LVIII.16. — С.399. — Прил. XII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме.
12. Лешукович, Ю.В. Типовая эпидемиологическая характеристика основных форм ХНЗЛ у взрослых / Ю.В. Лешукович // Пульмонология. — 1994. — № 3. — С.57—62.
13. Лешукович, Ю.В. Эпидемиология неспецифических заболеваний легких: дис. ... д-ра мед. наук / В.Ю. Лешукович. — СПб., 1996. — 463 с.
14. Молчанов, Н.С. Распространенность хронической пневмонии / Н.С. Молчанов, Б.З. Дянович // Хроническая пневмония / под ред. Н.С. Молчанова, Е.В. Гембицкого. — М., 1977. — С.14—35.
15. Неспецифические заболевания органов дыхания в Новосибирске в 2001 году / А.С. Логвиненко, Л.Д. Сидорова, Н.И. Логвиненко [и др.] // Пульмонология. — 2002. — № LVIII.18. — С.400. — Прил. XII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме.
16. Палеев, Н.Р. Хронический бронхит / Н.Р. Палеев, В.А. Ильченко // Болезни органов дыхания / под ред. Н.Р. Палеева. — М., 2000. — С.375—422.
17. Потери здоровья населения Алтайского края от болезней органов дыхания / Я.Н. Шойхет, В.Б. Колядо, С.И. Трибунский, Т.И. Мартыненко // Пульмонология. — 2002. — № 3. — С.27—35.
18. Протокол ведения больных. Хроническая обструктивная болезнь легких. Отраслевой стандарт. — М., 2003.
19. Путов, Н.В. Хронический бронхит: спорные и нерешенные вопросы / Н.В. Путов // Пульмонология. — 1991. — № 1. — С.9—15.
20. Распространенность хронической обструктивной болезни легких среди взрослого сельского населения Иркутской области / Ю.Н. Краснова, Е.В. Гримайлова, Е.А. Петухова [и др.] // Пульмонология. — 2005. — № 956. — С.257. — Прил. XV Национальный конгресс по болезням органов дыхания, I Учредительный конгресс Евразийского респираторного общества: сб. тез.
21. Региональная модель организации пульмонологической помощи населению на примере Алтайского края / Я.Н. Шойхет, Т.И. Мартыненко, Е.А. Скалозуб [и др.] // Пульмонология. — 2002. — № 3. — С.12—17.
22. Соловьев, К.И. Распространенность, особенности формирования хронической бронхолегочной патологии в условиях Северо-Запада РФ: дис. ... канд. мед. наук / К.И. Соловьев. — Великий Новгород, 2002. — 168 с.
23. Феннелли, К.П. Хронический бронхит / К.П. Феннелли, М.С. Стулбарг // Пульмонология. — 1994. — № 2. — С.6—13.
24. Хорунов, А.Н. Распространенность хронического бронхита среди сельских жителей республики Саха (Якутия): дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Хорунов. — Якутск, 2001. — 121 с.
25. Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей (Федеральная программа). — М., 2004.
26. Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) у сельских жителей Республики Саха (Якутия) / С.Г. Дордина, А.А. Кожевников, Э.Э. Конникова [и др.] // Пульмонология. — 2002. — № LII.23. — С.344. — Прил. XII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме.
27. Черняев, А.Л. Патологическая анатомия хронического обструктивного бронхита и бронхиальной астмы: сходства и различия / А.Л. Черняев, М.В. Самсонова // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, № 3. — С.108—114.
28. Чучалин, А.Г. Белая книга / А.Г. Чучалин // Пульмонология. — 2003. — № 12.
29. Чучалин, А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития / А.Г. Чучалин // Пульмонология. — 1998. — № 4. — С.6—22.
30. Чучалин, А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин. — М.; СПб., 1998. — С.11—26.
31. Шмелев, Е.И. ХОБЛ: ключевые проблемы / Е.И. Шмелев // Атмосфера (пульмонология и аллергология). — 2002. — № 2 (9). — С.5—9.
32. A dynamic population model of disease progression in COPD / M. Hoogendoorn, M.P. Rutten-van Molken, R.T. Hoogenveen [et al.] // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 26, № 2. — P.223—233.
33. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure / S.K. Jundal, A.N. Aggarwal, K. Chaudhry [et al.] // Indian J. Chest Dis. Allied Sc. — 2006. — Vol. 48, № 1. — P.23—29.
34. Ball, P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations / P. Ball // Chest. — 1995. — Vol. 108, suppl. 2. — P.43—52.
35. Buist, S.A. The economic burden of COPD. Proceedings of the satellite symposium N1 «The Impact of COPD» / S.A. Buist // Int. 9th ERS annual congress. — 1999. — P.8—11.
36. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance — United States, 1971—2000 / D.M. Mannino, D.M. Homa, L.J. Akinbami [et al.] // Respiratory Care. — 2002. — Vol. 47. — P.1184—1199.
37. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections / A.D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 27. — P.397—412.
38. Cost analysis for inpatient therapy in elderly patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / T. Motegi, K. Yamada, A. Murata [et al.] // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24, suppl. 48. — P.4038.
39. Costs of COPD and asthma in Sweden / S.A. Jansson, A. Ericsson, A. Lindberg [et al.] // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24, suppl. 48. — P.4304.
40. European Lung White Book. Chronic Obstructive Pulmonary Disease // European Lung Foundation. — 2003. — P.34—43.
41. Ezzati, M. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000 / M. Ezzati, A.D. Lopez // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P.847—852.
42. Management of obstructive pulmonary disease in Asia and Africa / M. Chan-Yeung, N. Ait-Khaled, N. White [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2004. — Vol. 8, № 2. — P.157—158.
43. Niederman, M.S. The role of quinolones in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis / M.S. Niederman // Infect. Med. — 1999. — Vol. 16. — P.5—7.
44. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: a population-based spirometry survey / D.S. Kim, Y.S. Kim, J.H. Chang [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 172, № 7. — P.842—847.
45. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in population aged 40—69 in Konak-Izmir-Turkey / A. Guzelant, U. Gundogdu, Ar. Cem [et al.] // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24, suppl. 48. — P.2247.
46. Prevalence of COPD is similar in females and males / R. Plywaczewski, M. Bednarek, L. Jonczak [et al.] // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24, suppl. 48. — P.2246.
47. Strassels, S.A. Economic consequences of chronic obstructive pulmonary disease / S.A. Strassels // Curr. Opin. Pulm. Med. — 1999. — Vol. 5, № 2. — P.100—104.
48. The economic impact of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Sweden in 1980 and 1991 / L. Jacobson, P. Hertzman, C.G. Lofdahl [et al.] // Respir. Med. — 2000. — Vol. 94, № 3. — P.247—255.
49. Trends in COPD mortality in the Czech Republic and Slovakia, 1979—2002 / V. Vondra, M. Maly, E. Svandova, E. Rozborilova // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24, suppl. 48. — P.2256.
50. Williams, D.T. The face of COPD in Scotland now and in the future is increasingly female and poor / D.T. Williams // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24, suppl. 48. — P.2250.

## ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА ПРИ САРКОИДОЗЕ: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ЛЕЧЕНИЮ

**АНАСТАСИЯ ГЕННАДИЕВНА СКРИПИНА**, аспирант кафедры физиопульмонологии ГБОУ ВПО

«Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», e-mail: nastya\_sky@mail.ru

**ИРИНА ЮРЬЕВНА ВИЗЕЛЬ**, канд. мед. наук, ассистент кафедры физиопульмонологии ГБОУ ВПО

«Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», e-mail: tatpulmo@mail.ru

**Реферат.** Саркоидоз — хроническое мультисистемное заболевание неизвестной природы, характеризующееся неказеифицирующейся гранулематозной инфильтрацией практически любого органа. Обычно применяемое лечение направлено на разрешение симптомов и предупреждение развития органной недостаточности. Предшествующие исследования показали важную роль фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) в воспалительном процессе, происходящем при саркоидозе. Хотя данные несравнительных исследований показали, что пентоксифиллин, метотрексат и специфические антагонисты ФНО-альфа давали хороший терапевтический эффект в некоторых случаях саркоидоза, их окончательное влияние на такие гранулематозные заболевания, как саркоидоз, остается недостаточно определенным.

**Ключевые слова:** саркоидоз, фактор некроза опухоли альфа, терапия.

## THE TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA IN SARCOIDOSIS: FROM PATHOGENESIS TO TREATMENT

**A. G. SKRYPKINA, I. YU. VIZEL**

**Abstract.** Sarcoidosis is a chronic multisystem disease of unknown etiology, characterized by noncaseating granulomatous infiltration of virtually any organ system. Treatment is often undertaken in an attempt to resolve symptoms or prevent progression to organ failure. Previous studies have suggested a prominent role for tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in the inflammatory process seen in sarcoidosis. Although data from noncomparative trials suggest that pentoxifylline, methotrexate and specific TNF antagonists have good therapeutic effects in some cases of sarcoidosis, their target effects in a granulomatous disease such as sarcoidosis are less consistent.

**Key words:** sarcoidosis, tumor necrosis factor alfa, treatment.

Саркоидоз — мультисистемное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся накоплением во многих органах активированных Т-лимфоцитов (CD4+) и макрофагов и образованием в них эпителиоидно-клеточных неказеифицирующихся гранул, нарушением нормальной архитектуры пораженного органа или органов, распространенность которого в последние годы растет [1].

В течение прошедших 30 лет понимание саркоидоза неоднократно менялось, его связывали с инфекциями (в МКБ-9), с иммунодефицитом, а одна из последних трактовок патогенеза этого гранулематоза — генетически детерминированная гиперактивность иммунной системы, ведущая к гранулематозному воспалению, вызванному неизвестным антигеном (триггером) и опосредованному механизмами клеточного иммунитета [26]. Специалисты из разных стран приходят к мнению о том, что «стандартное» лечение саркоидоза, основанное на различных режимах глюкокортикостероидной терапии, не лишено серьезных побочных реакций и не гарантирует серьезных обострений и рецидивов. Одним из поисковых направлений является терапия биологически активными веществами. Цитокины и хемокины являются важными компонентами в патофизиологии саркоидоза. В течение последней декады XX в. было показано, что именно эти медиаторы приводят к альвеолиту, образованию гранулем и тканевому повреждению. Эти сведения стали толчком к изучению потенциальных антагонистов цитокинов, которые должны контролировать активность воспалительных заболеваний.

Доказано, что в местах развития патологического процесса при саркоидозе имеет место высокий уровень иммунологической активности макрофагов и лимфоцитов: активно накапливаются Т-хелперы в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), а мононуклеары продуцируют повышенное количество интерлейкинов 1 и 2, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа). При этом ФНО-альфа считается ключевым цитокином, участвующим в формировании гранулемы при саркоидозе [2]. Повышенная экспрессия I-каппа-B-альфа жидкости БАЛ больных саркоидозом показала, что продукция ФНО-альфа и интерлейкина-6 (ИЛ-6) альвеолярными макрофагами и продукция интерферона-гамма Т-клетками зависели от универсального фактора транскрипции NF-каппаB [4]. Китайские исследователи отмечали, что уровень ФНО-альфа при саркоидозе в жидкости БАЛ был достоверно выше, чем у здоровых, и выше, чем в сыворотке крови. Уровень ФНО-альфа в жидкости БАЛ у больных саркоидозом положительно коррелировал с процентом лимфоцитов, что позволило им расценить этот цитокин как маркер активности этого заболевания [9]. Отечественные авторы на конгрессе по саркоидозу в Стокгольме также констатировали корреляцию между клинической активностью саркоидоза и уровнем ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-альфа сыворотки крови [30].

Известно, что адгезионные молекулы-1 (Intracellular Adhesion Molecule-1 или ICAM-1) опосредуют межклеточную адгезию и играют важную роль в развитии местного воспаления. Недавно японскими учеными было показано, что при легочном саркоидозе экспрес-

сия ICAM-1 на поверхности макрофагов повышена, и образование воспалительных гранул связано с агрегацией макрофагов. Проведенное исследование показало, что за значительно повышенную в сравнении со здоровыми экспрессию ICAM-1 на альвеолярных макрофагах больных саркоидозом ответственны ФНО-альфа и другие цитокины [29].

Вырабатываемый альвеолярными макрофагами ФНО-альфа играет центральную роль в патогенезе саркоидоза и экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА). Эффект ФНО-альфа опосредуется мембранными рецепторами тФНО-R-I и тФНО-R-II и может быть заблокирован растворимыми ФНО-альфа рецепторами s-ФНО-R-I и sФНО-R-II. Исследователи из Эссена измерили продукцию двух s-ФНО-R и ФНО-альфа в супернатанте культуры альвеолярных макрофагов, полученных от 10 больных активным саркоидозом, 13 больных ЭАА и 9 контрольных субъектов. В сравнении со здоровыми спонтанная и стимулированная липополисахаридом продукция sФНО-R-I, sФНО-R-II и ФНО-альфа достоверно возросла у больных саркоидозом и ЭАА. Концентрация обеих sФНО-R, но особенно — sФНО-R-II, была тесно связана с таковой для ФНО-альфа. При индукции липополисахаридом sФНО-R-I увеличивался в 1,5 раза, sФНО-R-II — в 4 раза, и, как минимум, в 25 раз — ФНО-альфа во всех исследованных популяциях. Авторы сделали вывод о том, что sФНО-R-I и sФНО-R-II могут быть вовлечены в патогенез саркоидоза и ЭАА, вероятно, как факторы, противодействующие ФНО-альфа [11].

С тех пор как ФНО-альфа стал известен как медиатор образования гранулем, и в активную фазу саркоидоза стали отмечать повышенный уровень ФНО-альфа, появился интерес к научным исследованиям корреляции генетических факторов, влияющих на активность ФНО-альфа. Предшествующие исследования показали, что на продукцию ФНО-альфа влияет биаллельный полиморфизм генов ФНО-альфа (-308, ФНО-альфа) и ФНО-бета (intron 1, ФНО-бета) [23].

Таким образом, работы иммунологов и генетиков показывают, что патогенез и течение болезни связаны скорее с гаплотипом, чем с одним специфическим геном, определяющим вероятность высокого уровня ФНО-альфа в крови и в органах, пораженных саркоидозом. Коль скоро эти работы свидетельствовали о ведущей роли цитокина ФНО-альфа в патогенезе саркоидоза, то логично было бы предположить, что лечебные воздействия, направленные на снижение уровня ФНО-альфа, способны благоприятно повлиять на состояние больных этой нозологией, особенно рефрактерной к обычному лечению.

Блокада ФНО-альфа стала важным звеном иммуномодулирующей терапии, особенно у пациентов, не восприимчивых к обычной иммуносупрессии, но ответ на такое воздействие может быть непредсказуемым. Понимание всей сложности обмена ФНО-альфа в человеческом организме может стать ключом к прогнозированию как лечебного, так и нежелательного действия. Накопление ФНО-альфа отчасти ограничено его расщеплением, частично отрегулировано расщеплением ФНО-альфа преобразовывающим ферментом TACE; он также может быть расщеплен протеиназой-3 (PR-3). Протеиназа-3 вносит большой вклад в расщепление ФНО-альфа при заболевании с преобладанием нейтрофильного компонента, типичным для обычной интерстициальной пневмонии,

по сравнению с саркоидозом, где преобладают лимфоциты [37].

В пользу того, что подавление ФНО-альфа целесообразно именно на ранних стадиях заболевания, свидетельствует тот факт, что альвеолярные макрофаги являются главным клеточным источником ФНО-альфа в начальной фазе саркоидоза. Авторы отмечали, что у этих больных скопление альвеолярных макрофагов может быть событием, предшествующим образованию гранулемы [5].

Число работ, свидетельствующих об эффективности средств, подавляющих ФНО-альфа, таких как пентоксифиллин, талидомид, этанерцепт и инфликсимаб, в последние годы растет. Поскольку ФНО-альфа вырабатывают макрофаги и другие клетки, он участвует в гранулематозном воспалении, новой поисковой стратегией в лечении саркоидоза считается противодействие активности ФНО-альфа.

Среди широко известных в клинике внутренних болезней препаратов влияние на уровень ФНО-альфа оказывает пентоксифиллин — сосудорасширяющее, ангиопротективное, антиагрегационное, улучшающее микроциркуляцию средство из группы пуринов. В современной классификации иммунных препаратов пентоксифиллин относят к средствам антицитокиновой терапии.

При применении пентоксифиллина как нормализующего реологию крови средства были отмечены его противовоспалительные свойства, дальнейшее изучение которых показало его перспективность как иммуномодулятора для лечения пациентов, подвергавшихся операциям на сердце [14]. Ранее противовоспалительные свойства пентоксифиллина были использованы при лечении пациентов с реакцией отторжения трансплантата [7].

Китайские исследователи в экспериментах на культуре клеток альвеолярных макрофагов, взятых у 14 больных активным саркоидозом, показали, что пентоксифиллин вызывает достоверную дозозависимую супрессию выброса ФНО-альфа альвеолярными макрофагами больных саркоидозом, подавляет выработку стимулированных липополисахаридами цитокинов, кроме рецептора sФНО-R-1. Авторы сделали вывод о том, что пентоксифиллин может быть препаратом в лечении саркоидоза, хотя отметили необходимость его дальнейших клинических испытаний [16].

Можно встретить весьма обнадеживающие работы в клинике саркоидоза. Пентоксифиллин один или в сочетании с малыми дозами кортикостероидов позволял достичь значительного улучшения респираторной функции пациентов с легочным саркоидозом [13].

Белорусские фтизиопульмонологи исследовали способность пентоксифиллина угнетать спонтанную секрецию ФНО-альфа в индуцированной мокроте и улучшать результаты лечения саркоидоза, отметив эффективность применения пентоксифиллина у вновь выявленных пациентов [35].

Исследователи из Москвы проанализировали эффекты пентоксифиллина у пациентов с легочной гипертензией, связанной с саркоидозом и пришли к выводу, что долгосрочная терапия пентоксифиллином (вазонитом) может быть рекомендована как эффективная у пациентов с легочной гипертензией из-за саркоидоза [28].

В исследованиях сотрудников Казанского медицинского университета было показано, что 3-месячный курс

лечения пентоксифиллином в дозе 200 мг 3 раза в день (600 мг/сут) приводил к улучшению общего состояния пациентов, достоверному улучшению рентгенологической картины, достоверному увеличению жизненной емкости легких, также значимому увеличению ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ [22]. Последующее изучение 70 больных показало, что пентоксифиллин в низкой дозе (600 мг/сут) может быть препаратом выбора в сочетании с альфа-токоферолом при вновь выявленном саркоидозе I—III рентгенологической стадии. Вероятность клинического эффекта сочетания пентоксифиллина с витамином Е была снижена при хронически текущем саркоидозе, а также у больных, получавших ранее системные ГКС или противотуберкулезные препараты [3].

Интересна оценка пентоксифиллина в качестве средства, снижающего дозу системных кортикостероидов. Комбинация системных кортикостероидов с пентоксифиллином может быть полезна для лечения больных активным саркоидозом, не отвечающим на лечение высокими дозами системных кортикостероидов и может обладать стероидснижающим эффектом при лечении активного саркоидоза, тем самым уменьшая тяжелые побочные эффекты длительной стероидной терапии.

**Метотрексат** — противоопухолевое, цитостатическое средство группы антиметаболитов, обладающее иммуносупрессивной активностью отчасти вследствие способности подавлять деление лимфоцитов. Имеются исследования, в которых показана эффективность орального метотрексата в лечении больных с мульти-системными заболеваниями (ревматоидный артрит, гранулематоз Вегенера, различные аутоиммунные болезни и саркоидоз) [32].

Авторы из США в ходе проведения нерандомизированного интервенционного исследования в течение двух лет пришли к заключению о том, что метотрексат — хорошо переносимый терапевтический агент, существенно сокращающий дозу гормонов и эффективный для лечения хронического симптоматического саркоидоза [20]. Теми же авторами дано заключение, что метотрексат может сокращать дозу гормонов и при остром саркоидозе. Метотрексат подавляет функции различных клеток, модулирует выработку цитокинов и пролиферацию фибробластов, проявляя тем самым свое противовоспалительное действие. Эффективные дозы метотрексата при саркоидозе приводят к существенным изменениям в лимфоцитах и макрофагах бронхоальвеолярного лаважа.

Успешно применяется метотрексат при саркоидозе в педиатрической практике. Назначенный перорально в низких дозах он был эффективен, безопасен и позволил снизить дозу гормонов у некоторых пациентов. Французские ревматологи наблюдали 5 пациентов с доказанным биопсией саркоидозом и наличием упорной формы заболевания. Авторы сделали вывод, что метотрексат эффективный, безопасный терапевтический агент, позволяющий снизить дозу гормонов для лечения хронических скелетно-мышечных проявлений саркоидоза [19].

Метотрексат применяется при лечении кожных форм саркоидоза. Он рекомендован главным образом пациентам, которые не ответили на предшествующее лечение местными кортикостероидами или противовоспалительными препаратами [21].

Эффективность малых доз метотрексата была продемонстрирована при саркоидозном поражении глаз. Американские офтальмологи определяли безопас-

ность и эффективность низких доз метотрексата (MTX) при саркоидозассоциированном пануевите [10].

Другое сообщение также показало эффективность метотрексата при лечении саркоидозной оптической невралгии (SAON). Пероральный MTX уменьшал потребность в кортикостероидах у трех пациентов с SAON, и все они продемонстрировали устойчивое улучшение зрительной функции [38].

Комбинированная иммуносупрессивная терапия рассматривается как потенциальное лечение невосприимчивого саркоидоза костного мозга [18].

**Инфликсимаб.** Благодаря интенсивным разработкам ревматологов в практику вошел препарат инфликсимаб (infliximab) — химерические человеческо-мышинные моноклональные антитела против человеческого ФНО-альфа. Он был одобрен FDA для лечения болезни Крона, ревматоидного артрита. Публикации последних лет свидетельствуют о его эффективности при саркоидозе.

Американские ревматологи целенаправленно изучили потенциальную роль нейтрализации фактора некроза опухоли при ревматологических заболеваниях, отличных от ревматоидного артрита. Они проанализировали публикации в американских и европейских журналах по безопасному и эффективному подавлению ФНО-альфа при лечении ревматологических заболеваний, отличных от ревматоидного артрита. Клинические испытания, открытые исследования и описания случаев являются многообещающими как при монотерапии, так и в комбинации с другими протоколами лечения этих состояний. В рандомизированном, двойном слепом, плацебоконтролируемом испытании этанерцепта и в открытом изучении инфликсимаба при псориатическом артрите, а также при анкилозирующем спондиллите эти 2 ингибитора ФНО привели к ответной реакции примерно в 80% и 90%. Был сделан вывод о том, что ингибиторы ФНО-альфа могут быть эффективны в лечении болезни Бехчета, гранулематоза Вегенера и саркоидоза, что нейтрализация ФНО-альфа может играть важную роль в лечении ревматологических заболеваний, отличных от ревматоидного артрита [32].

На Европейском респираторном конгрессе в Мюнхене были представлены результаты международного рандомизированного клинического испытания инфликсимаба при хроническом саркоидозе легких в течение 24 нед, в котором было отмечено улучшение рентгенологической картины и ФЖЕЛ [8].

Инфликсимаб приводил к клиническому улучшению и уменьшению потребности в кортикостероидах в исследованиях на небольших группах больных саркоидозом. Исследователи предупреждали, что инфликсимаб может приводить к реактивации туберкулеза, что по ошибке может быть расценено как ухудшение течения саркоидоза, и он должен с осторожностью применяться у больных из групп риска [6].

Американские ревматологи изучили эффективность лечения ингибитором ФНО-альфа саркоидоза, рефрактерного к общепринятому лечению. Было обследовано 5 больных (2 мужчины и 3 женщины), которых лечили инфликсимабом. Во всех случаях лечение инфликсимабом привело к достоверному улучшению без серьезных побочных реакций [24].

Неврологи из Нью-Йорка (США) наблюдали 35-летнюю женщину с головной болью, хроническим снижением зрения, отеком зрительного соска и атро-

фией зрительного нерва, характерными для внутричерепной гипертензии. МРТ выявила двусторонний отек фронтальных отделов мозга. Снижение зрения продолжалось, несмотря на общепринятое лечение. Применение инфликсимаба сохранило зрительную функцию ее правого глаза. Авторы отметили, что понимание множественности этиологических механизмов отека зрительного диска при саркоидозе способствуют оптимизации лечения [34].

В Ганновере был описан больной с тяжелым саркоидозом, поражающим легкие и печень. Различные режимы лечения, включавшие азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид и пентоксифиллин, не дали эффекта, была назначена «терапия спасения» инфликсимабом. Была получена положительная динамика суставного, легочного и печеночного процессов, была снижена доза системных стероидов. По мнению авторов, это было первое сообщение об успешном лечении инфликсимабом мультиорганного саркоидоза, резистентного к другим видам лечения [16]. В том же году был описан случай успешного лечения инфликсимабом распространенного и прогрессирующего саркоидоза кожи [27].

*Этанерцепт (Etanercept)* является димерным белковым соединением, которое специфически связывает ФНО-альфа, делая его биологически не активным. Ревматологи из Калифорнии отмечали хороший эффект этанерцепта при саркоидозе с поражением суставов и кожи [11]. При метаанализе было отмечено, что в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом испытании этанерцепта при псориафическом артрите этот ингибитор ФНО-альфа привел к ответной реакции примерно в 80% случаев [32].

В то же время есть и другие мнения. Ученые из клиники Мейо (Рочестер, США) провели изучение этанерцепта при лечении прогрессирующего легочного саркоидоза II и III стадии в проспективном, открытом исследовании (фаза 2). Этанерцепт назначали по 25 мг подкожно 2 раза в нед и оценивали ФВД, рентгенограммы ОГК, степень одышки, уровень ФНО-альфа в сыворотке крови и жидкости БАЛ. Исследование было прекращено досрочно ввиду недостаточной эффективности препарата после того, как лечение прошли 17 пациентов. Ни в одном случае ни абсолютный уровень ФНО-альфа, ни активность ФНО-альфа в сыворотке крови, жидкости БАЛ или в альвеолярных макрофагах не изменились. Был сделан вывод о том, что этанерцепт недостаточно эффективен при саркоидозе, что проведение его изучения в большом многоцентровом исследовании в сравнении со стероидами нецелесообразно [12].

Есть и более тревожные сообщения. Американские ревматологи наблюдали 7-летнего мальчика, у которого первоначально диагностировали полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, на раннем этапе лечения этанерцептом стали очевидны клинические и лабораторные признаки возникшего саркоидоза: у него развился панувеит, папулярная сыпь на коже и повышение уровня АПФ. В печени были обнаружены неказеифицирующиеся гранулемы. После прекращения лечения этанерцептом и применения системных кортикостероидов увеит прекратился [15]. В более поздней работе описано еще 2 случая индукции развития саркоидоза этанерцептом и 1 случай — инфликсимабом [36].

**Заключение.** Представленный анализ литературы свидетельствует о том, что наметилось новое перспек-

тивное направление в лечении саркоидоза, основанное на влиянии на уровень ФНО-альфа. Однако при практическом применении таких средств, как пентоксифиллин, метотрексат, инфликсимаб, этанерцепт, пока остаются открытыми вопросы по дозированию, длительности и безопасности их применения. С одной стороны, патофизиологическая составляющая эффектов ФНО-альфа свидетельствует о целесообразности применения этих препаратов на ранних стадиях гранулемообразования, тогда как многие исследования проведены на больных, получавших без успеха препараты разных классов, что могло модифицировать эффект анти-ФНО-терапии.

По данным на август 2011 г., в доступной базе PubMed MEDLINE поиск по ключевым словам «sarcoidosis» и «TNF» дает 263 статьи и еще 4491 статью о роли гена, ответственного за ФНО-альфа. Интерес к этому направлению исследований велик, и можно надеяться, что в ближайшее время будут получены новые данные, которые позволят расширить применение этих препаратов в лечении саркоидоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Визель, А.А. Саркоидоз: обзор работ последних лет / А.А. Визель // Пульмонология. — 2009. — № 1. — С.83.
2. Гергерт, В.Я. Активность иммунокомпетентных клеток и макрофагов при саркоидозе легких (в сравнении с туберкулезом) / В.Я. Гергерт, З.П. Абрамова, Г.А. Космиади // Пробл. туберкулеза. — 1996. — № 1. — С.35—38.
3. Оценка эффективности малых доз пентоксифиллина в сочетании с токоферола ацетатом при внутригрудном саркоидозе / А.А. Визель, Е.А. Визель, Г.П. Насретдинова [и др.] // Пульмонология. — 2005. — № 1. — С.24—28.
4. Alveolar macrophages and T cells from sarcoid, but not normal lung, are permissive to adenovirus infection and allow analysis of nf-kappab-dependent signaling pathways / M. Conron, J. Bondeson, P. Pantelidis [et al.] // Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 2001. — Vol. 25, № 2. — P.141—149.
5. Alveolar macrophages are the main source for tumour necrosis factor-alpha in patients with sarcoidosis / H. Fehrenbach, G. Zissel, T. Goldmann [et al.] // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 21, № 3. — P.421—428.
6. *Baughman, R.P.* Tumour necrosis factor in sarcoidosis and its potential for targeted therapy / R.P. Baughman, M. Iannuzzi // BioDrugs. — 2003. — Vol. 17, № 6. — P.425—431.
7. *Bogges, K.A.* Management and outcome of pregnant women with interstitial and restrictive lung disease / K.A. Bogges, T.R. Easterling, G. Raghu // Amer. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 173, № 4. — P.1007—1114.
8. Changes of chest roentgenogram during a double blind randomized trial of infliximab for chronic pulmonary sarcoidosis / M. Drent, U. Costabel, R. Shipley [et al.] // Europ. Resp. J. — 2006. — Vol. 28, suppl. 50. — P.731.
9. Detection of TNF-alfa and NCF in the serum and BALF of patients with sarcoidosis and evaluate their clinical significance / Z. Li, W. Chen, X. Hou [et al.] // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. — 1999. — Vol. 22, № 1. — P.37—39.
10. *Dev, S.* Methotrexate treatment for sarcoid-associated panuveitis / S. Dev, R.M. McCallum, G.J. Jaffe // Ophthalmology. — 1999. — Vol. 106, № 1. — P.8—111.
11. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease / D. Khanna, M.R. Liebling, J.S. Louie [et al.] // J. Rheumatol. — 2003. — Vol. 30, № 8. — P.1864—1867.
12. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis / J.P. Utz, A.H. Limper, S. Kalra [et al.] // Chest. — 2003. — Vol. 124, № 1. — P.177—185.
13. *Fazzi, P.* Pharmacotherapeutic management of pulmonary sarcoidosis / P. Fazzi // Am. J. Respir. Med. — 2003. — Vol. 2, № 4. — P.311—320.
14. *Groesdonk, H.V.* Anti-inflammatory effects of pentoxifylline: Importance in cardiac surgery / H.V. Groesdonk, M. Herin-

- glake, H. Heinze // *Anaesthesist*. — 2009. — Vol. 58, № 11. — P.43—1136.
15. Hashkes, P.J. Sarcoid-related uveitis occurring during etanercept therapy / P.J. Hashkes, I. Shajrawi // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 21, № 5. — P.645—646.
  16. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline / Z.H. Tong, H.P. Dai, B.M. Chen [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. — 2003. — Vol. 26, № 7. — P.5—8.
  17. Interferon-Alpha-associated sarcoidosis responsive to infliximab therapy / Y. Menon, E. Cucurull, E. Reisin, L.R. Espinoza // *Am. J. Med. Sci.* — 2004. — Vol. 328, № 3. — P.173—175.
  18. Kalajian, A.H. Sarcoidal anemia and leukopenia treated with methotrexate and mycophenolate mofetil / A.H. Kalajian, J.R. Van Meter, J.P. Callen // *Arch. Dermatol.* — 2009. — Vol. 145, № 8. — P.9—905.
  19. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis / O. Kaye, E. Palazzo, M. Grossin [et al.] // *Br. J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 34, № 7. — P.4—642.
  20. Lower, E.E. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis / E.E. Lower, R.P. Baughman // *Arch Intern Med.* — 1995. — Vol. 155, № 8. — P.51—846.
  21. Methotrexate for the treatment of patients with chronic cutaneous sarcoidosis: 4 cases / A. Gary, A.B. Modeste, C. Richard [et al.] // *Ann. Dermatol. Venereol.* — 2005. — Vol. 132, № 8/9. — P.62—659.
  22. Pentoxifylline in treatment of pulmonary sarcoidosis / G.R. Nasretdinova, A.A. Vizel, M.E. Gouryleva, N.B. Amirov // *Europ. Resp. J.* — 2002. — Vol. 20, suppl. 38. — P.433—2749.
  23. Polymorphisms at position-308 in the promoter region of the TNF-alpha and in the first intron of the TNF-beta genes and spontaneous and lipopolysaccharide-induced tnf-alpha release in sarcoidosis / A. Somoskovi, G. Zissel, U. Seitzer [et al.] // *Cytokine*. — 1999. — Vol. 11, № 11. — P.882—887.
  24. Pritchard, C. Tumour necrosis factor alpha inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients / C. Pritchard, K. Nadarajah // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63, № 3. — P.318—20.
  25. Production of soluble tumor necrosis factor receptors and tumor necrosis factor-alpha by alveolar macrophages in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis / H. Dai, J. Guzman, B. Chen, U. Costabel // *Chest*. — 2005. — Vol. 127, № 1. — P.251—256.
  26. Progressive and refractory sarcoidosis: observations on the antibody (infliximab) as a therapeutic use of anti-tumor necrosis factor agent / Y.P. Kataria, M. Judson, O.P. Sharma [et al.] // *Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm*, June 16—19, Section OP. — 2002. — № 8.
  27. Progressive cutaneous sarcoidosis responding to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy / L. Mallbris, A. Ljungberg, M.A. Hedblad [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2003. — Vol. 48, № 2. — P.290—293.
  28. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis and experience of treatment with pentoxifylline (Vasonite) / E.N. Popova, S.B. Bolevich, V.V. Fomin [et al.] // *Europ. Resp. J.* — 2006. — Vol. 28, suppl. 50. — P.2491.
  29. Role of ICAM-1 in the aggregation and adhesion of human alveolar macrophages in response to TNF-alpha and INF-gamma / M. Sasaki, Y. Namioka, T. Ito [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2001. — Vol. 10, № 6. — P.309—313.
  30. Sarcoidosis activity: the approaches comparison / S. Borissov, E. Kupavtzeva, E. Bogorodskaja [et al.] // *Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm*, June 16—19. — Stockholm, 2002. — № 12.
  31. Scheinfeld, N. Off-label uses and side effects of infliximab / N. Scheinfeld // *J. Drugs Dermatol.* — 2004. — Vol. 3, № 3. — P.273—284.
  32. Stokes, D.G. Potential of tumor necrosis factor neutralization strategies in rheumatologic disorders other than rheumatoid arthritis / D.G. Stokes, J.M. Kremer // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 33, № 1. — P.1—18.
  33. Successful tumor necrosis factor alpha blockade treatment in therapy-resistant sarcoidosis / K.U. Ulbricht, M. Stoll, J. Bierwirth [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48, № 12. — P.3542—3543.
  34. The pathogenesis and treatment of optic disc swelling in neurosarcoidosis: a unique therapeutic response to infliximab / J.M. Katz, M.K. Bruno, J.M. Winterkorn, N. Nealon // *Arch. Neurol.* — 2003. — Vol. 60, № 3. — P.426—430.
  35. TNF-a release suppression by pentoxifylline in sarcoidosis / H.L. Baradzina, I.L. Katovich, A.D. Tahanovich [et al.] // *Europ. Resp. J.* — 2003. — Vol. 22, suppl. 40. — P.105—731.
  36. Tumor necrosis factor-alpha antagonist-induced sarcoidosis / R.R. Clementine, J. Lyman, J. Zakem, [et al.] // *J. Clin. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 16, № 6. — P.274—279.
  37. Tumour necrosis factor-alpha processing in interstitial lung disease: a potential role for exogenous proteinase-3 / L. Armstrong, S.I. Godinho, K.M. Uppington [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2009. — Vol. 156, № 2. — P.43—336.
  38. Use of methotrexate in sarcoid-associated optic neuropathy / H.A. Maust, R. Foroozan, R.C. Sergott [et al.] // *Ophthalmology*. — 2003. — Vol. 110, № 3. — P.63—559.

© Н.Б. Амиров, Т.И. Андреева, 2011

УДК 613.846

## ТАБАЧНАЯ ЭПИДЕМИЯ: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ БОРЬБЫ

**НАИЛЬ БАГАУВИЧ АМИРОВ**, докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», тел. +7-9053130111, e-mail: namirov@mail.ru

**ТАТЬЯНА ИЛЬИНИЧНА АНДРЕЕВА**, канд. мед. наук, доцент кафедры школа здравоохранения Национального университета «Киево-Могилянская академия», Киев, Украина, e-mail: tatianandreeva@yandex.ru

**Реферат.** В работе показаны последствия распространения никотиновой зависимости. Описаны немедикаментозные и медикаментозные методы борьбы с табачной эпидемией.

**Ключевые слова:** табачная эпидемия, методы фармакотерапии.

## THE TOBACCO EPIDEMIC: PHARMACOLOGICAL CONTROL FEATURES

**N.B. AMIROV, T.I. ANDREYEVA**

**Abstract.** This article demonstrates the consequences of prevalence of nicotine addiction. Describes non pharmacotherapy and pharmacotherapy methods of struggle with tobacco epidemic.

**Key word:** tobacco epidemic, pharmacotherapy methods.

Распространенность курения табака в России достигла катастрофических цифр. Так, по данным различных источников, в России курят от 60 до 80% мужского населения и от 20 до 40% женщин. При этом установлено, что рост смертности от причин, связанных с курением (прежде всего, рак легкого), начинается через 20—30 лет после начала курения.

Следует подчеркнуть, что заболевания связанные с курением, затрагивают все, без исключения, органы и системы организма. Это и сердечно-сосудистые заболевания: ИБС, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз; заболевания органов дыхания: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, эмфизема легких; и заболевания желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронические панкреатит и гепатит. Кроме того, фактор курения вызывает заболевания почек, эндокринной и нервной систем, импотенцию у мужчин, невынашивание беременности у женщин, онкологические заболевания всех органов систем и многое другое. Другим важным моментом является то, что при лечении любых заболеваний у курильщиков снижается эффективность медикаментозной терапии на 70% за счет увеличения метаболизма лекарственных препаратов в печени. Имеющиеся сведения о распространенности курения ([http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/index.htm)) свидетельствуют о том, что смертность как среди мужчин, так и среди женщин от причин, связанных с курением, будет расти.

При отсутствии сдерживающей позиции смертность от причин, связанных с табаком, к 2050 г. достигнет 520 млн человек (суммарное число смертей от причин, связанных с курением табака, с 1950 по 2000 г. составило 70 млн человек) [1].

Статистика показывает, что риск смерти от причин, связанных с курением, начинает уменьшаться вскоре после прекращения курения, и для большинства заболеваний через 10—15 лет достигает риска, характерного для некурящих. Отказ от курения в 30, 40, 50 или 60 лет позволяет сохранить соответственно, 10, 9, 6 лет или 3 года от ожидаемой продолжительности жизни [2].

Для борьбы с курением необходимо суммарное воздействие всех факторов: государственная политика, направленная на сохранение здоровья нации, влияние средств массовой информации, административные меры на рабочих местах, включая материальное поощрение некурящих, и, естественно, активная антитабачная позиция медицинских работников. Врачи и другие медицинские работники информируют пациентов и помогают им прекратить курить, кроме того, достаточно эффективным является привлечение родственников, особенно с учетом вреда пассивного курения. Значительный эффект по прекращению курения возможен с применением медикаментозных средств.

#### **Медикаментозные препараты, используемые для прекращения курения**

##### ***Никотиновая заместительная терапия.***

Многочисленными рандомизированными испытаниями показано [34], что все имеющиеся на рынке формы никотиновой заместительной терапии (НЗТ), включая жевательную резинку, пластырь, назальный спрей, ингалятор, подъязычные и жевательные таблетки, эффективны для прекращения курения [13, 22].

В среднем они повышают вероятность успешного прекращения курения на 50—60%, их эффективность не зависит от условий применения и интенсивности сопутствующей поддержки или поведенческого консультирования. Выбор конкретной формы может быть основан на восприимчивости к побочным эффектам, предпочтениях пациента и доступности препаратов. Нет данных о различной эффективности стандартных доз разных видов препаратов НЗТ. В одном прямом сравнении между резинкой, пластырем, назальным спреем и ингалятором не было выявлено краткосрочных различий в уровнях воздержания от курения или дискомфорта в связи с отменой [34]. Относительная эффективность никотиновой заместительной терапии не зависит от объема поведенческой поддержки, проводимой при личном контакте. НЗТ может использоваться для сокращения объема курения при подготовке к попытке прекращения курения. Среди препаратов НЗТ в России зарегистрированы жевательная резинка, никотиновый ингалятор и никотиновый пластырь.

На фоне *никотинового пластыря* курильщики, которые испытывали трудности с воздержанием от курения на первых неделях лечения, с большей вероятностью восстанавливали отказ от курения и достигали успеха [16]. Исследования показывают, что начало использования никотинового пластыря за две недели до даты прекращения курения может увеличить вероятность успеха, при этом дополнительное использование пластыря увеличивало вероятность успешного прекращения курения примерно вдвое [30], хотя первоначальные симптомы отмены не обязательно облегчались на фоне применения пластыря, однако вероятность успеха через шесть месяцев была достоверно выше. Добавление к никотиновому пластырю другой формы никотиновой заместительной терапии повышает вероятность успеха. Все сочетания никотинового пластыря с другими препаратами НЗТ давали лучшие результаты, чем монотерапия, при этом уровень побочных эффектов не превышал таких уровней для отдельных препаратов. Никотиновый пластырь создает базовый уровень концентрации никотина в организме пациента, на его фоне другие препараты могут обеспечить дополнительные концентрации в моменты повышенной тяги [22].

***Жевательная резинка и таблетки.*** Для курящих с выраженной зависимостью больше подходит жевательная резинка с дозировкой 4 мг никотина, чем 2 мг. Это же различие в дозировке касается и жевательных таблеток. Применение НЗТ позволяет справиться с эмоциональными симптомами отмены, наблюдающимися в первые недели после прекращения курения, которые в значительной мере прогнозируют возврат к курению.

***Безникотиновая фармакотерапия.*** Препараты, рекомендуемые для лечения табачной зависимости, так или иначе вмешиваются в обмен нейромедиаторов головного мозга, участвующих в регулировании дофаминовой активности и тем самым — в формировании никотиновой зависимости, такие как ГАМК, ацетилхолин, глутамат, норадреналин и серотонин. Анализ эффективности разных препаратов указывает на то, что формирование никотиновой зависимости происходит при участии дофаминовых и адренергических структур, но не серотонинергических [24].

***Бупропион (зiban).*** Амфепбутамон (бупропион) является первым неникотиновым препаратом, лицензированным для лечения табачной зависимости [10].

Он был лицензирован в США в 1997 г. и в Великобритании в 2000 г. для помощи в прекращении курения людям старше 18 лет [36]. В России зибан также зарегистрирован, однако не всегда имеется в наличии. Фармакологически он является ингибитором нейронального захвата дофамина и в меньшей степени норадреналина, и не влияет на обмен серотонина [12, 36]. Бупропион эффективен для прекращения курения [13], для профилактики возврата к курению [18], и его эффективность усиливается в условиях поведенческого консультирования [12]. Было показано, что бупропион SR150 повышает уровни прекращения курения по сравнению с плацебо и удваивает шансы долгосрочного прекращения курения. Эффективность бупропиона не объясняется его действием как антидепрессанта; он работает одинаково хорошо как у курильщиков с депрессией в анамнезе, так и без нее. Врачи, прописывающие зибан, должны знать о противопоказаниях к его использованию, например, при судорогах в анамнезе. Хотя судороги как побочный эффект встречаются редко, нужно учитывать, что их риск возрастает при одновременном назначении препаратов, снижающих порог судорожной готовности. Следует также иметь в виду, что бупропион является ингибитором ферментов, и на его фоне может возрастет концентрация в крови принимаемых пациентом антидепрессантов, препаратов антиаритмического и антипсихотического действия [36]. Некоторые исследования указывают на преимущества бупропиона по сравнению с НЗТ, но его назначение предполагает учет многочисленных противопоказаний и побочных эффектов, и поэтому он не занимает ведущего места, принадлежащего НЗТ. Выбор между использованием НЗТ и бупропиона, вероятно, будет зависеть от предпочтений пациента, противопоказаний, стоимости и доступности. Там, где некоторые формы НЗТ доступны без рецепта, курильщики могут вначале захотеть использовать их. Замечено, что использование бупропиона имеет преимущества у онкологических пациентов, так как повышает энергетический обмен и снижает риск рвоты.

*Другие антидепрессанты.* Среди прочих антидепрессантов эффективность в прекращении курения показал только *нортриптилин* [23], применение которого удваивает шансы успешного прекращения курения [24], однако в связи с выраженными побочными эффектами его не относят к препаратам первого ряда, в который входят препараты НЗТ, бупропион и варениклин.

Метаанализ клинических испытаний, использовавших нортриптилин в качестве единственного медикаментозного средства, показывает его существенные долгосрочные преимущества. При этом неясно, эффективен ли более или менее нортриптилин, чем бупропион, и увеличивает ли уровень прекращения курения использование нортриптилина совместно с НЗТ. Это медикаментозное лечение не лицензировано для помощи в прекращении курения. Пациентов следует тщательно наблюдать на предмет известных неблагоприятных эффектов: заторможенность, запор, задержка мочи и сердечные проблемы. При передозировке нортриптилин может вызвать летальный исход. Серьезные неблагоприятные эффекты не послужили причиной для беспокойства в клинических испытаниях, касающихся прекращения курения, но число прошедших испытания людей было относительно невелико. Эти соображения служат причиной разногласий в отношении использования нортриптилина в качестве терапии первой либо второй линии.

*Клонидин* следует рассматривать как медикаментозное лечение второй линии для тех курильщиков, которым не помог ни один из препаратов НЗТ, бупропион или варениклин, или тех, кто имеет противопоказания к их использованию. Это медикаментозное лечение не лицензировано для помощи в прекращении курения. Клонидин может использоваться в виде таблеток или пластыря. Пациентов следует тщательно наблюдать на предмет известных неблагоприятных эффектов, таких как гипотония и седативное действие. Однако седативные эффекты могут быть желательными на фоне отмены никотина, если курильщик испытывает чрезвычайную агитацию и тревогу, которые НЗТ не облегчает. Клонидин можно добавить к НЗТ или использоваться вместо нее при таких обстоятельствах [21].

*Варениклин* — недавно разработанный препарат. Он появился в ряде стран в 2006 г. Он является частичным агонистом альфа-4-бета-2-н-холинергических рецепторов мезолимбической системы и применяется с целью сокращения симптомов отмены никотина, что происходит благодаря поддержанию достаточных уровней дофамина, а также с целью уменьшения подкрепления, связанного с продолжением курения, что является следствием действия как антагониста [7, 8, 17, 20, 28, 30, 32].

В США варениклин одобрен под торговой маркой Chantix, а в Европейском союзе — Champix. В России также зарегистрирован под названием *чампикс* в августе 2008 г., и уже собрал много положительных отзывов. Рандомизированные контролируемые испытания указывают на преимущества варениклина не только по сравнению с плацебо, но также и с НЗТ [4] и бупропионом [7, 12, 13] для прекращения курения. В некоторых испытаниях показано, что применение варениклина также эффективно для профилактики срыва [3], однако эти сведения ставятся под сомнение другими авторами. Пока не проводилось испытаний, которые бы позволили судить об эффективности сочетания варениклина с НЗТ или бупропионом.

Хотя выраженность таких частых побочных эффектов, как тошнота и бессонница, невелика и препарат хорошо переносится, обращает на себя внимание возможность влияния препарата на настроение пациента с возможным развитием депрессии и суицидальных мыслей, что требует осторожности при его использовании [7]. При этом варениклин характеризуется как новый препарат, который предоставляет возможности для помощи тем пациентам, прекращение курения которых затруднялось побочными эффектами НЗТ и бупропиона [27].

Лечение рекомендуется начинать за неделю до намеченной даты прекращения курения и сочетать с поведенческим консультированием. Дозировка подбирается таким образом, чтобы минимизировать проявления тошноты. Рекомендуется 0,5 мг однократно в 1—3-й дни; затем 0,5 мг два раза в день на 4—7-й дни; 1 мг дважды начиная с 8-го дня. После отказа от курения рекомендуется поддерживающая терапия в течение 12 нед [25].

*Римонабант* — селективный антагонист каннабиоидных рецепторов типа CB1 [29], блокирует высвобождение дофамина в *nucleus accumbens*, главном центре удовольствия в головном мозге. Он уменьшает никотиновую зависимость посредством

восстановления баланса в эндоканнабиоидной системе, нарушенного на фоне длительного воздействия никотина [6, 9]. Было показано, что возврат к курению происходит при участии эндоканнабиоидной системы [11]. Препарат эффективен не только в процессе отказа от курения, но и при поддержании состояния некурения [26]. Он также продемонстрировал эффект, касающийся потери веса, что может быть полезно для курильщиков, обеспокоенных опасностью набрать дополнительную массу в связи с прекращением курения [18], а также для лечения метаболического синдрома [5], сахарного диабета и дислипидемии [35] как факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Таким образом, препарат является многообещающим при наличии таких часто сочетающихся факторов риска. Испытание, сравнившее различные режимы назначения римонабанта, показало, что при дозировке 20 мг достигались лучшие результаты с точки зрения прекращения курения и профилактики рецидива. Потеря веса наблюдалась у курильщиков с избыточной массой тела и ожирением, но не у тех, кто имел нормальную массу тела [6]. В испытании, в котором сочеталось использование римонабанта и никотинового пластыря, было показано, что такое сочетание более эффективно, чем использование римонабанта в отдельности; при этом не отмечалось увеличение массы тела, в том числе у курильщиков, имевших проблемы с лишним весом [29]. В России римонабант был сначала зарегистрирован под торговой маркой Акомплиа, однако действие лицензии было приостановлено по соображениям безопасности, но затем в марте 2008 г. препарат был зарегистрирован под торговой маркой Зимулти (<http://www.vidal.ru/vracham/Informatsiya-dlya-spetsialistov/Besopasnost-lekarstv/Preduprezhdeniya/Rimonabant-priostanovleno-deistvie-litsenzii.html>).

**Лобелин.** В отношении лобелина, частичного агониста никотина, не было проведено рандомизированных испытаний, которые бы указывали на эффективность для прекращения курения [33].

**Цитизин.** В работах западных авторов цитизин упоминается как препарат, который широко применялся для прекращения курения в странах Центральной и Восточной Европы [8] еще с 1960-х гг. в составе препарата *табекс*, но оставался незамеченным в англоязычной литературе [14]. Он дешев в производстве и более доступен для пациентов, чем перечисленные выше препараты [15]. Именно на его основе синтезирован ныне наиболее многообещающий препарат *варениклин* [8].

По сравнению с препаратами, производимыми западными фармацевтическими компаниями, в отношении которых проводится большое количество дорогостоящих клинических испытаний, табекс длительное время оставался препаратом с благоприятной клинической историей, однако без доказательств его эффективности. В Польше было проведено неконтролируемое испытание, показавшее эффективность табекса на уровне НЗТ. На 2008 г. [8] нашлось одно испытание, которое сравнило влияние цитизина и плацебо и обнаружило достоверно более высокие уровни прекращения курения по прошествии двух лет. По данным другого обзора [15], в 1960-е и 1970-е гг. в Германии [31] было проведено три плацебоконтролируемых испытания. При этом нет результатов оценки безопасности, побочных эффектов, а также потенциала вызывать зависимость.

## Создание служб помощи в прекращении курения

Помощь должна основываться на вмешательствах с доказанной эффективностью. Обзор методов помощи в прекращении курения показал, что наиболее эффективными являются групповая поведенческая терапия (2,17; ДИ 1,37—3,45), бупропион (2,06; ДИ 1,77—2,40), интенсивные рекомендации по прекращению курения со стороны врача (2,04; ДИ 1,71—2,43), НЗТ (1,77; ДИ 1,66—1,88), индивидуальное консультирование (1,56; ДИ 1,32—1,84), консультирование по телефону (1,56; ДИ 1,38—1,77), вмешательства со стороны медсестер (1,47; ДИ 1,29—1,67) и материалы для самопомощи, разработанные с учетом особенностей пациента (1,42; ДИ 1,26—1,61).

Работа национальных систем здравоохранения должна регулироваться национальными руководствами по оказанию помощи в прекращении курения, которые оговаривают минимальные требования к работе этой системы. Например, такого рода руководство, обновленное в Великобритании в 2000 г., предусматривает, что: 1) медицинские работники первичного звена и стационарной помощи регистрируют в медицинской документации курительный статус пациентов; 2) врачи общей практики рекомендуют пациентам отказаться от курения не реже, чем раз в год, и делают об этом записи; 3) как стационарным, так и амбулаторным пациентам-курильщикам, а также беременным курильщицам дается рекомендация отказаться от курения как можно быстрее, и об этом делаются соответствующие записи; 4) пациентам рекомендуется использовать НЗТ, при этом нет научных оснований для назначения пациентам одних, а не других форм НЗТ; 5) специализированные клиники национальной системы здравоохранения по прекращению курения должны быть первым пунктом, куда направляется пациент-курильщик, который хочет получить большую помощь, чем она может быть предоставлена врачом общей практики; 6) если пациент не может обратиться в специализированную клинику, ему должна быть предоставлена помощь специалиста в пределах данной клиники; 7) помощь специализированных клиник должна предоставляться в соответствии с существующим спросом, который может возрастать со временем.

На пути к созданию такой системы немало препятствий, которые не являются предметом данной публикации. И хотя оказание медицинской помощи никогда не является преждевременным, для стран бывшего СССР пока не наступил момент, характерный для стран с большим опытом осуществления мер контроля над табаком.

## Место помощи в прекращении курения среди других мер контроля над табаком

Меры, которые способны повлиять на снижение распространенности курения в популяции, можно классифицировать в зависимости от их потенциальных эффектов и ресурсов, необходимых для их осуществления.

Повышение налогов и цен на сигареты не требует финансовых вложений, напротив, наполняет бюджет и эффективно способствует отказу от курения.

Информирование курильщиков через предупреждения на пачках также практически не требует ресурсов, потому что табачные компании все равно печатают пачки для сигарет. Эта мера эффективно влияет на

информированность и мотивирует курильщиков отказаться от курения.

Запрет табачной рекламы достаточно дешев и способствует снижению распространенности курения благодаря меньшему уровню приобщения новых курильщиков. Требуются ресурсы на мониторинг возможных нарушений.

Освобождение общественных и рабочих мест от табачного дыма эффективно, но требует контроля соблюдения.

Все перечисленные выше меры могут быть достаточно быстро и дешево осуществлены и приведут к тому, что курильщики с малым уровнем зависимости откажутся от курения самостоятельно. В популяции увеличится доля курильщиков с выраженной зависимостью, которые не смогут отказаться от курения самостоятельно и будут требовать профессиональной помощи. Как было сказано выше, эта помощь эффективна, но требует разнообразных ресурсов в виде подготовленных специалистов, в виде оплачиваемого их рабочего времени, в виде медикаментов, стоимость которых нужно возмещать, потому что их применение рентабельно. Там, где законодательные меры контроля над табаком еще не задействованы, врачи могут пока не ощущать потребности пациентов в помощи в прекращении курения. С другой стороны, если врачи не предлагают такую помощь, пациенты могут не рассматривать врачей в качестве источника возможной помощи. На эту ситуацию указывают многочисленные форумы, на которых курильщики обмениваются информацией о том, как бросить курить и где взять эффективные препараты. Однако кому как не врачам влиять на ход эпидемии, уносящей ежегодно сотни тысяч жизней жителей страны.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева, Т.И. Табак и здоровье / Т.И. Андреева, К. Краковский. — Киев, 2004. — 224 с. — URL: <http://www.adic.org.ua/nosmoking/books/tob-health/index.html>
2. Андреева, Т.И. Зачем и как следует помогать пациентам-курильщикам в отказе от курения / Т.И. Андреева // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общемедицинской практике: материалы III Всерос. науч.-практ. конф. МСЧ МВД РФ, врачей РТ с междунар. участием. — Казань, 2010. — Т. 3, прил. 2. — С.134—146.
3. Agboola, S. A systematic review of the effectiveness of smoking relapse prevention interventions for abstinent smokers / S. Agboola, A. McNeill, T. Coleman, J. Leonardi Bee // *Addiction*. — 2010. — Vol. 105(8). — P.1362—1380.
4. Aubin, H.J. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial / H.J. Aubin, A. Bobak, J.R. Britton // *Thorax*. — 2008. — Vol. 63(8). — P.717—724.
5. Boyd, S.T. Rimonabant—a selective CB1 antagonist / S.T. Boyd, B.A. Fremming // *Ann. Pharmacother.* — 2005. — Vol. 39(4). — P.684—690.
6. Cahill, K. Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation / K. Cahill, M. Ussher // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — № 4.
7. Cahill, K. A preliminary benefit-risk assessment of varenicline in smoking cessation / K. Cahill, L. Stead, T. Lancaster // *Drug Saf.* — 2009. — Vol. 32(2). — P.119—135.
8. Cahill, K. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation / K. Cahill, L.F. Stead, T. Lancaster // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008. — № 3.
9. Cohen, C. CB1 receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction / C. Cohen, E. Kodas, G. Griebel // *Pharmacol Biochem Behav.* — 2005. — Vol. 81(2). — P.387—395.
10. Covey, L.S. Advances in non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation / L.S. Covey, M.A. Sullivan, J.A. Johnston, A.H. Glassman, M.D. Robinson, D.P. Adams // *Drugs*. — 2000. — Vol. 59(1). — P.17—31.
11. Diergaarde, L. Contextual renewal of nicotine seeking in rats and its suppression by the cannabinoid-1 receptor antagonist Rimonabant (SR141716A) / L. Diergaarde, W. de Vries, H. Raaso, A.N. Schoffelmeer, T.J. De Vries // *Neuropharmacology*. — 2008. — Vol. 55(5). — P.712—716.
12. Doggrell, S.A. Which is the best primary medication for long-term smoking cessation—nicotine replacement therapy, bupropion or varenicline? / S.A. Doggrell // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2007. — Vol. 8(17). — P.2903—2915.
13. Eisenberg, M.J. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials / M.J. Eisenberg, K.B. Filion, D. Yavin // *CMAJ*. — 2008. — Vol. 179(2). — P.135—144.
14. Etter, J.F. Cytisine for smoking cessation: a literature review and a meta-analysis / J.F. Etter // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166(15). — P.1553—1559.
15. Etter, J.F. Cytisine for smoking cessation: a research agenda / J.F. Etter, R.J. Lukas, N.L. Benowitz, R. West, C.M. Dresler // *Drug. Alcohol Depend.* — 2008. — Vol. 92(1—3). — P.3—8.
16. Ferguson, S.G. Prediction of abstinence at 10 weeks based on smoking status at 2 weeks during a quit attempt: secondary analysis of two parallel, 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of 21-mg nicotine patch in adult smokers / S.G. Ferguson, J.G. Gitchell, S. Shiffman, M.A. Sembower // *Clin. Ther.* — 2009. — Vol. 31(9). — P.1957—1965.
17. Garrison, G.D. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation / G.D. Garrison, S.E. Dugan // *Clin. Ther.* — 2009. — Vol. 31(3). — P.463—91.
18. Garwood, C.L. Emerging pharmacotherapies for smoking cessation / C.L. Garwood, L.A. Potts // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* — 2007. — Vol. 64(16). — P.1693—1698.
19. Gelfand, E.V. Rimonabant: a selective blocker of the cannabinoid CB1 receptors for the management of obesity, smoking cessation and cardiometabolic risk factors / E.V. Gelfand, C.P. Cannon // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. — 2006. — Vol. 15(3). — P.307—315.
20. Glover, E.D. Varenicline: progress in smoking cessation treatment / E.D. Glover, J.M. Rath // *Expert Opin Pharmacother.* — 2007. — Vol. 8(11). — P.1757—1767.
21. Gourlay, S.G. Clonidine for smoking cessation / S.G. Gourlay, L.F. Stead, N.L. Benowitz // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — № 3. — P.58.
22. Henningfield, J.E. Pharmacotherapy for Nicotine Dependence / J.E. Henningfield, R.V. Fant, A.R. Buchhalter, M.L. Stitzer // *CA Cancer. J. Clin.* — 2005. — Vol. 55(5). — P.281—299.
23. Hughes, J.R. Antidepressants for smoking cessation / J.R. Hughes, L.F. Stead, T. Lancaster // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — № 1. — P.31.
24. Hughes, J.R. Nortriptyline for smoking cessation: a review / J.R. Hughes, L.F. Stead, T. Lancaster // *Nicotine Tob. Res.* — 2005. — Vol. 7(4). — P.491—499.
25. Lam, S. Varenicline: a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist approved for smoking cessation / S. Lam, P.N. Patel // *Cardiol. Rev.* — 2007. — Vol. 15(3). — P.154—161.
26. Le Foll, B. Blocking cannabinoid CB1 receptors for the treatment of nicotine dependence: insights from pre-clinical and clinical studies / B. Le Foll, B. Forget, H.J. Aubin, S.R. Goldberg // *Addict. Biol.* — 2008. — Vol. 13(2). — P.239—252.
27. Potts, L.A. Varenicline: the newest agent for smoking cessation / L.A. Potts, C.L. Garwood // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* — 2007. — Vol. 64(13). — P.1381—1384.
28. Reus, V.I. Varenicline: new treatment with efficacy in smoking cessation / V.I. Reus, R.S. Obach // *Drugs. Today (Barc)*. — 2007. — Vol. 43(2). — P.65—75.
29. Rigotti, N.A. A randomized controlled trial of adding the nicotine patch to rimonabant for smoking cessation: efficacy, safety and weight gain / N.A. Rigotti, D. Gonzales, L.C. Dale,

- D. Lawrence, Y. Chang // *Addiction*. — 2009. — Vol. 104(2). — P.266—276.
30. *Rollema, H.* Rationale, pharmacology and clinical efficacy of partial agonists of alpha4beta2 nACh receptors for smoking cessation / H. Rollema, J.W. Coe, L.K. Chambers, R.S. Hurst, S.M. Stahl, K.E. Williams // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2007. — Vol. 28(7). — P.316—325.
31. *Scharfenberg, G.* [Cytisine (Tabex) as a pharmaceutical aid in stopping smoking]. *Dtsch / G. Scharfenberg, S. Benndorf, G. Kempe // Gesundheitsw.* — 1971. — Vol. 26(10). — P.463—465.
32. *Stack, N.M.* Smoking cessation: an overview of treatment options with a focus on varenicline / N.M. Stack // *Pharmacotherapy*. — 2007. — Vol. 27(11). — P.1550—1557.
33. *Stead, L.F.* Lobeline for smoking cessation / L.F. Stead, J.R. Hughes // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — № 2. — P.124.
34. *Stead, L.F.* Nicotine replacement therapy for smoking cessation / L.F. Stead, R. Perera, C. Bullen, D. Mant, T. Lancaster // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008. — № 1. — P.146.
35. *Tonstad, S.* Rimonabant: a cannabinoid receptor blocker for the treatment of metabolic and cardiovascular risk factors / S. Tonstad // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2006. — Vol. 16(2). — P.156—162.
36. *Wilkes, S.* The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation / S. Wilkes // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2008. — Vol. 3(1). — P.45—53.

## ТРЕНДЫ ВЕНТИЛЯЦИОННЫХ СДВИГОВ ПРИ ХОБЛ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

**НУРЛАН НУРГАЗИЕВИЧ БРИМКУЛОВ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Кыргызской государственной медицинской академии, Бишкек, Кыргызская Республика, e-mail: brimkulov@jet.kg  
**ДЕНИС ВЛАДИМИРОВИЧ ВИННИКОВ**, канд. мед. наук, доктор Кумтор Оперейтинг Компани, Бишкек, Кыргызская Республика, e-mail: denisvinnikov@mail.ru

**Реферат.** Целью данного исследования было определение характера возрастного снижения показателей функции легких у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), подверженных воздействию хронической интермиттирующей гипоксии. В проспективное четырехлетнее наблюдение было включено 58 пациентов с ХОБЛ в возрасте (46,3±5,8) года и такое же количество здоровых лиц, работающих на высотах 3 800—4 500 метров. В основной группе произошло снижение всех показателей, в том числе объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) — с 88,2 до 81,8% от должной величины (81 мл в год), а в группе здоровых — 58 мл в год ( $p < 0,001$ ). Чем больше было исходное значение, тем на большую величину уменьшился ОФВ<sub>1</sub> за период наблюдения ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,01$ ). Таким образом, больным ХОБЛ, пребывающим или работающим в условиях высокогорья, следует рекомендовать более агрессивную профилактическую и лечебную тактику, а также ограничение времени работы в таких условиях, так как критическое снижение может наступить за более короткий срок, чем у практически здоровых лиц.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, спирометрия, интермиттирующая гипоксия.

## VENTILATION TRENDS IN COPD PATIENTS AT HIGH ALTITUDE

**N.N. BRIMKULOV, D.V. VINNIKOV**

**Abstract.** The aim of this study was to verify age-related lung function decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), exposed to chronic intermittent hypoxia. 58 subjects aged (46,3±5,8) years along with the same number of healthy adults working at altitude 3 800—4 500 meters were included in this prospective 4-year observation. COPD group patients revealed reduction of all indices, including forced expiratory volume within the first second (FEV<sub>1</sub>) from 88,2 to 81,8% predicted (81 ml a year), while in healthy group — only 58 ml a year ( $p < 0,001$ ). The greater was the baseline reading, the bigger was FEV<sub>1</sub> reduction during observation ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,01$ ). Thus, COPD patients living or working at high altitude should be recommended more aggressive preventative and treatment management, since critical lung function indices reduction may occur faster than in healthy subjects.

**Key words:** COPD, spirometry, intermittent hypoxia.

**Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующей необратимой или частично обратимой обструкцией дыхательных путей вследствие хронического обструктивного бронхита и/или эмфиземы. ХОБЛ развивается от воздействия внешних (курение, дым) и внутренних факторов (дефицит альфа<sub>1</sub>-антитрипсина) и является одной из важнейших проблем современной медицины в связи с большой распространенностью, частым и длительным снижением трудоспособности и существенным влиянием на смертность [6, 8].

Проживание или работа на высокогорье может способствовать большей распространенности ХОБЛ, например, среди населения кыргызского Тянь-Шаня в два раза большую [1, 2, 4]. Однако аналогичные данные получены и в других странах [10]. Низкая температура воздуха и большая продолжительность холодного периода года имеет самостоятельное значение в более частой встречаемости ХОБЛ в высокогорье. Острая и хроническая подверженность низкой температуре воздуха может провоцировать бронхоконстрикцию, гиперкринию, снижение активности мукоцилиарного клиренса и нарушение газообменной функции легких,

что приводит к более тяжелому течению ХОБЛ [3]. Низкая влажность воздуха влечет увеличение потери жидкости с поверхности дыхательных путей с последующим возрастанием вязкости секрета и сниженной активностью мерцательного эпителия [13]. Гипоксия является самостоятельным фактором, сильно отягочающим течение ХОБЛ [9]. Влияние этих факторов необходимо учитывать при организации пульмонологической помощи жителям высокогорья [5].

Течение ХОБЛ в условиях высокогорья имеет свои клинические особенности — слабовыраженный кашлевой синдром, относительная скудность мокроты с более выраженной одышкой и цианозом [1, 2]. Некоторые авторы указывают на преобладающую тенденцию к снижению бронхиальной проходимости на уровне бронхов мелкого калибра у горцев с ХОБЛ [1]. Однако клинический интерес представляет формирование ХОБЛ на более ранних стадиях болезни, когда еще нет заметных признаков гипертензии и легочного сердца. Прогностическое значение при ХОБЛ имеет объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), а именно его процентное отношение — к должной величине [12]. Величина ежегодного возрастного снижения ОФВ<sub>1</sub>

представляется важным показателем прогрессирования ХОБЛ. У взрослых здоровых лиц также отмечается естественное возрастное снижение показателей функции легких, однако при ХОБЛ его скорость больше [14]. Исследователями в горных условиях получены различные показатели ежегодного снижения показателей функции легких, и в настоящее время нет четкого понятия относительно скорости прогрессирования ХОБЛ в зависимости от высоты проживания или работы. Отдельный интерес представляет особый контингент лиц — люди, подверженные не просто хронической, а хронической интермиттирующей гипоксии, когда гипоксическое воздействие происходит периодически.

*Целью* данного исследования было определение скорости возрастного снижения показателей функции легких у больных ХОБЛ, подверженных воздействию хронической интермиттирующей гипоксии в сравнении со здоровыми лицами в таких же условиях.

**Материал и методы. Дизайн исследования.** Исследование представляет собой проспективное четырехлетнее наблюдение за функцией легких у работников высокогорной золотодобывающей компании, основное производство которой находится на высоте 3 800—4 500 метров над уровнем моря в Ысыкульской области Кыргызской Республики. Все местные сотрудники компании работают на руднике вахтовым методом. При этом после отработки двух- или трехнедельных вахт на руднике работники компании отдыхают дома — в Ысыкульской области (в среднем на высоте 1600 метров) или в Бишкеке (780 метров). Все работники компании проходят ежегодный медицинский осмотр в г. Бишкеке. Помимо врачебного осмотра, такой медицинский осмотр включает в себя обязательные лабораторные, а также инструментальные исследования (электрокардиографию, эхокардиографию по показаниям, обзорную рентгенограмму органов грудной клетки в прямой проекции и спирометрию).

В данном исследовании мы приводим данные проспективного наблюдения за функцией легких работников за четырехлетний период с августа 2005 по август 2009 г. Поэтому на каждого включенного в исследование работника имеется четыре спирограммы. За указанный период было проведено 7 320 исследований. Из числа 2 500 работников компании было отобрано 58 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ, согласно GOLD [9]. Так, критериями включения в группу больных ХОБЛ были: наличие соответствующей клинической картины ХОБЛ, наличие установленного диагноза ХОБЛ, снижение индекса Тиффно ниже 70% и возраст более 40 лет на момент включения в исследование. Группу контроля составили 58 практически здоровых работников с нормальными лабораторными показателями и нормальной функцией легких.

**Спирометрия.** Спирометрию (исследование функции внешнего дыхания) выполняли на портативном аппарате MicroMedical MicroLab (United Kingdom) утром натощак. Пациент находился в положении стоя, и по возможности были соблюдены требования к проведению спирометрии, изложенные в «Руководстве по спирометрии» [7].

Согласно ему, необходимо было получить один маневр дыхательного объема, два маневра жизненной емкости легких (ЖЕЛ) с показателем воспроизводимости менее 4% и три маневра форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) с аналогичными показателями воспроизводимости. Измеряли ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, индекс Тиффно

(отношение ОФВ<sub>1</sub> к ЖЕЛ или ФЖЕЛ), максимальную скорость выдоха (МСВ) и максимальную объемную скорость при остающихся 50% ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub>). Подсчитывали процент от должной величины. Для исключения случаев обратимой обструкции всем пациентам с ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 70% проводили бронходилатационный тест с 200 мкг сальбутамола через спейсер. Пациенты с приростом ОФВ<sub>1</sub> 15% и более были исключены из исследования как пациенты, имеющие астму. Оценка качества маневров выполнялась сразу при проведении теста — необходимо было достичь видимого максимального мышечного усилия, адекватную форму кривой «поток-объем», а также наибольшую возможную величину МСВ. В качестве наилучшей кривой были отобраны кривые с максимальной суммой показателей ОФВ<sub>1</sub>+ФЖЕЛ.

**Методы статистической обработки.** Из общего числа пациентов с 7 320 спирометрическими заключениями были отобраны только те, у которых имелось четыре ежегодных исследования. Не все анализируемые переменные имели нормальное распределение, поэтому для сравнения групп мы использовали непараметрические методы: тест 2X2 для выявления статистической значимости между категориальными величинами, при этом подсчитывали  $\chi^2$  и  $p$ , в противном случае — тест Манна—Уитни. Если не указано иначе, данные приведены в виде средних величин  $\pm$  стандартное отклонение или в процентном отношении ко всей группе. Обработку проводили с помощью пакетов программ NCSS 2001 (PASS 2002) и Statistica (StatSoft).

**Результаты и их обсуждение.** Из числа первично обследованных пациентов критериям включения отвечали 58 пациентов с ХОБЛ в возрасте (46,3 $\pm$ 5,8) года. Также было отобрано 58 практически здоровых пациентов. Эти группы отличались друг от друга по ряду параметров (табл. 1). Лишь малая часть больных ХОБЛ получала базовое лечение холиноблокаторами (менее 5%). Всем пациентам диагноз был поставлен еще до первого обследования, включенного в исследование.

Таблица 1

**Характеристика включенных в исследование пациентов**

Показатель	Больные ХОБЛ	Здоровые
Кол-во, N	58	58
Кол-во мужчин (%)	58 (100)	53 (91,4)
Рост, см	172,6 $\pm$ 5,8	173,3 $\pm$ 7,0
Вес, кг	80,2 $\pm$ 11,7	72,6 $\pm$ 10,0*
Индекс массы тела, кг/м <sup>3</sup>	26,3 $\pm$ 5,0	24,1 $\pm$ 2,5*
Возраст, лет	46,3 $\pm$ 5,8	30,3 $\pm$ 7,0*
Уровень гемоглобина, г/л	179,8 $\pm$ 18,4	175,3 $\pm$ 14,8
Число лейкоцитов, $\times 10^9$	3,3 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,6
СОЭ, мм/ч	4,6 $\pm$ 1,3	4,4 $\pm$ 1,0
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	88,2 $\pm$ 13,4	105,3 $\pm$ 12,1*

*Примечание:* \* статистически значимая разница в сравнении с больными.

В течение четырех лет наблюдения менялась распространенность курения в обеих группах. Изначально в группе больных ХОБЛ было на треть больше курящих, эта тенденция сохранилась к концу исследования. Курение является главным установленным этиологическим фактором ХОБЛ, и это наглядно видно на исследованной группе лиц — среди больных ХОБЛ курило почти 80%, а стаж курения был значительным (табл. 2).

Таблица 2

## Показатели статуса курения в обеих группах

Показатель	Больные ХОБЛ	Здоровые
Кол-во, N	58	58
Ежедневно курящие, N (%)	46 (79,3)	34 (58,6)*
Бывшие курильщики, N (%)	9 (15,5)	8 (13,8)
Никогда не курившие, N (%)	3 (5,2)	16 (27,6)*
Число сигарет в сут	10,3 ± 4,7	8,5 ± 1,6
Стаж курения, лет	17,9 ± 8,7	8,3 ± 6,2*

Примечание: \* статистически значимая разница в сравнении с больными.

Согласно критериям GOLD, включенная в данное исследование группа больных ХОБЛ имела в среднем первую стадию ХОБЛ по показателю процента от должной величины ОФВ<sub>1</sub> (табл. 3). Всего лишь за четыре года наблюдения этот показатель снизился до 81,8%. При этом следует учитывать, что показатель рассчитывается с учетом возраста и уже принимает во внимание нормальное ежегодное снижение функции легких с возрастом. В группе здоровых лиц за четыре года снижение аналогичного показателя составило со 105,3% до 101,8%.

За четыре года наблюдения функция легких в обеих группах изменилась. ЖЕЛ в основной группе снизилась с (4,63±0,76) до (4,45±0,73) л, т.е. на 44,9 мл в год [в группе здоровых — с (5,04±0,80) до (5,04±0,76) л, т.е. не изменилась]; ФЖЕЛ уменьшилась с (4,71±0,70) до (4,46±0,77) л, или на 63,0 мл в год [в группе здоровых — с (5,21±0,86) до (5,15±0,81) л, т.е. на 14,8 мл в год]. Наиболее показательным в процессе наблюдения было снижение ОФВ<sub>1</sub>. У больных ХОБЛ оно было почти в два раза большим по сравнению со здоровыми: снижение составило 324 мл, или 81 мл в год [в группе здоровых — 234 мл, или 58 мл в год ( $p<0,001$ )]. Снижения МСВ в обеих группах не произошло (3 л/мин и менее в год), что говорит о правильном выполнении маневров и приложении максимальной мышечной силы в процессе форсированных выдохов.

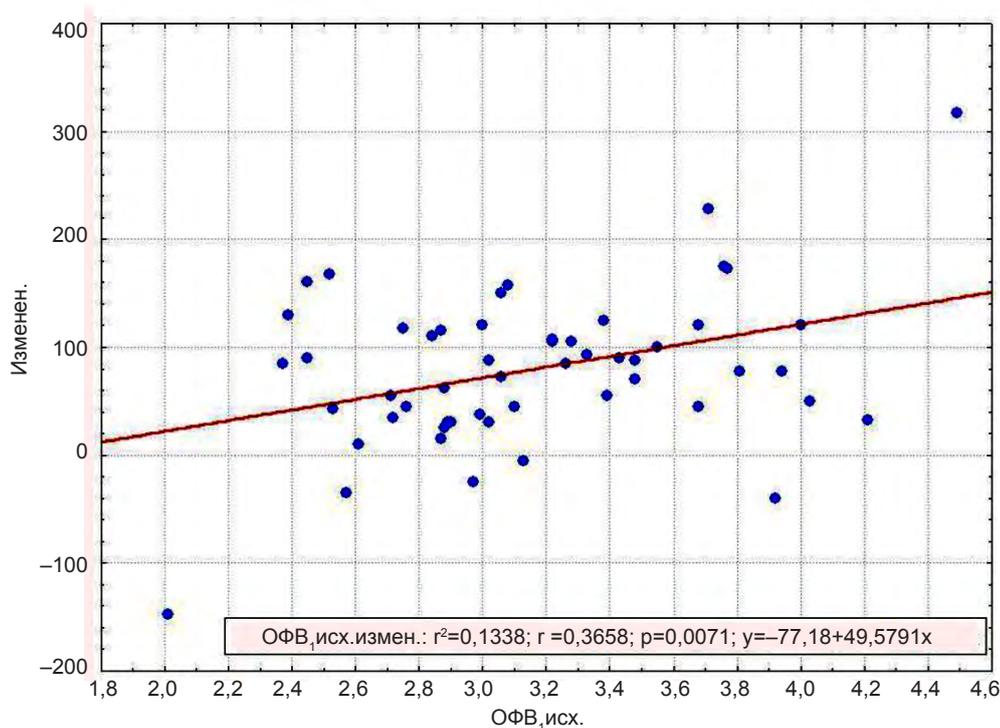
В регрессионной модели мы проанализировали, какие исходные показатели могли иметь ассоциацию с изменением (снижением в год) ОФВ<sub>1</sub> ( $\Delta$ ) в группе больных ХОБЛ. Оказалось, что рост, вес, возраст, стаж работы и показатели крови не имели такой взаимосвязи, а исходное значение ОФВ<sub>1</sub> было связано с  $\Delta$ ОФВ<sub>1</sub> — чем больше было исходное значение, тем на большую величину уменьшился ОФВ<sub>1</sub> ( $r=0,37$ ;  $p<0,01$ ) за период наблюдения (рисунок).

Таблица 3

## Показатели функции легких в группах в начале наблюдения

Показатель	Больные ХОБЛ		Здоровые	
	Среднее ± SD	Среднее ± SD	Среднее ± SD	Среднее ± SD
ЖЕЛ, л	4,6 ± 0,8	101,0 ± 15,9	5,0 ± 0,8	102,8 ± 12,9
ФЖЕЛ, л	4,7 ± 0,7	107,2 ± 14,3	5,2 ± 0,9	110,2 ± 12,4
ОФВ <sub>1</sub> , л	3,2 ± 0,6	88,2 ± 13,4	4,2 ± 0,7	105,3 ± 12,1*
МСВ, л/мин	481,5 ± 105,9	91,4 ± 18,3	581,9 ± 97,0	105,3 ± 14,5*
Индекс Тиффно, %	67,3 ± 6,1	88,2 ± 13,4	81,3 ± 7,1	99,2 ± 8,4*
МОС <sub>50</sub> , л	2,4 ± 0,7	51,1 ± 14,7	4,8 ± 1,4	92,1 ± 24,1*

Примечание: \* статистически значимая разница в сравнении с больными.

Влияние исходного показателя ОФВ<sub>1</sub> на  $\Delta$ ОФВ<sub>1</sub> в группе больных ХОБЛ

ХОБЛ — прогрессирующее заболевание, которое по определению характеризуется неполностью обратимой обструкцией воздухоносных путей. Данное исследование имело целью определение скорости снижения основных показателей функции легких у больных ХОБЛ, которые подвержены воздействию интермиттирующей гипоксии. Ускоренное ежегодное снижение показателей спирометрии у больных ХОБЛ довольно хорошо изучено ранее, особенно выраженное у злостных курильщиков. Однако лица, живущие и работающие в условиях гипобарической гипоксии, — особая группа лиц. Показано отрицательное влияние гор на заболеваемость и течение хронических болезней органов дыхания. Но лица, подверженные интермиттирующей гипоксии в условиях гор Кыргызстана, изучены впервые.

Основной показатель, определяющий прогноз при ХОБЛ —  $ОФВ_1$ . В данном исследовании мы показали, что его снижение у больных ХОБЛ происходит почти в 2 раза быстрее в сравнении со здоровыми. Это имеет исключительное практическое значение. Во-первых, необходимо учесть, что изначально этот показатель у больных уже снижен, а во-вторых, его ускоренная редукция может привести к тому, что критическое возрастное снижение наступит значительно раньше. Вопрос возможного механизма такого негативного воздействия интермиттирующей гипоксии должен быть предметом дальнейшего изучения. Показано, что гипоксия провоцирует целый комплекс реакций воспалительного ответа [11], и такое воспаление в дыхательных путях может быть объяснено ускоренного снижения показателей функции внешнего дыхания.

Ускоренное развитие бронхиальной обструкции сильно ограничивает время возможного пребывания таких лиц в условиях гипобарической гипоксии и остро ставит вопрос о допуске лиц с ХОБЛ к работе в условиях интермиттирующей гипоксии. Полученные нами данные требуют и более агрессивной профилактической и терапевтической стратегии у анализируемой группы больных. Известно, что курение значительно ускоряет у больных ХОБЛ прогрессирование заболевания, поэтому обязательное прекращение курения такой категорией больных имеет первостепенное значение для максимально долгого сохранения функции легких. С другой стороны, при производственной необходимости пребывания таких пациентов в горах особенно важны интенсивные терапевтические интервенции, включающие применение как базисных бронхолитических препаратов, так и средств муколитического и антиоксидантного действия. Представляется важным и актуальным исследование в будущем эффективности указанных подходов.

Уникальность данного исследования заключается в том, что наблюдение за группой велось в течение четырех лет, и исследование такой длительности в Кыргызстане проведено впервые. В то же время следует отметить и слабые методологические стороны: относительно небольшое количество пациентов и включение в исследование больных в основном только с первой стадией болезни, когда показатель  $ОФВ_1$  превышает 80% от должной величины.

## Выводы:

1. В условиях интермиттирующей высокогорной гипоксии у больных ХОБЛ течение болезни имеет более неблагоприятное течение: скорость снижения  $ОФВ_1$  почти в 2 раза превышает таковую у здоровых лиц и составляет 81 мл в год.

2. Среди больных ХОБЛ отмечается более «тяжелый» статус курения, и прекращение курения для таких больных имеет важнейшее значение.

3. Больным ХОБЛ, пребывающим или работающим в условиях высокогорья, следует рекомендовать ограничение времени работы в таких условиях, так как критическое снижение может наступить за более короткий срок, чем у практически здоровых лиц.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Джолдубаев, Ы.* Клинико-эпидемиологическая характеристика особенностей течения и исходов хронического бронхита в условиях высокогорья: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ы. Джолдубаев. — Фрунзе, 1991. — 30 с.
2. *Кудайбердиев, З.М.* Клинико-функциональные особенности легочного сердца, развившегося в условиях высокогорья в результате хронического бронхита / З.М. Кудайбердиев // Терапевт. архив. — 1986. — № 13. — С.56—59.
3. *Миронова, Г.Е.* Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера / Г.Е. Миронова, Е.П. Васильев, Б.Т. Величковский. — Красноярск: Сибирь, 2003. — 78 с.
4. *Миррахимов, М.М.* К эпидемиологии хронического бронхита в Киргизской ССР. Особенности распространенности НЗЛ и борьбы с ними в различных зонах СССР / М.М. Миррахимов, Н.Н. Бримкулов, З.М. Кудайбердиев. — Л.: ВНИИП, 1984. — С.103—108.
5. *Миррахимов, М.М.* Принципы организации борьбы с бронхолегочными заболеваниями в Киргизской ССР / М.М. Миррахимов, Н.Н. Бримкулов, Т.С. Мейманалиев // Здравоохранение Киргизии. — 1985. — № 5. — С.3—6.
6. *Миррахимов, М.М.* Пульмонология в республиках Центральной Азии: состояние и будущие перспективы / М.М. Миррахимов, А.М. Убайдуллаев, Н.Н. Бримкулов // Центрально-Азиатский медицинский журнал. — 1997. — № 1. — С.79—85.
7. Руководство по спирометрии для медработников Кыргызстана / Н.Н. Бримкулов, Д.В. Винников, Н.Э. Давлеталиева [и др.]. — Бишкек, 2005. — 28 с.
8. *Чучалин, А.Г.* Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин. — М., 2001. — 78 с.
9. *Cogo, A.* Respiratory diseases and high altitude / A. Cogo, R. Fisher, R.B. Shoene // High Altitude Medicine and Biology. — 2004. — № 5. — P.435—444.
10. Domestic pollution and respiratory illness in a Himalayan village / T. Narboo, M. Yahua, N.G. Bruce [et al.] // International Journal of Epidemiology. — 1991. — № 3. — P.749—757.
11. *Eltzschig, H.* Hypoxia and inflammation / H. Eltzschig, P. Carmeliet // N. Engl. J. Med. — 2011. — № 364. — P.656—665.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // US Dept of Health and Human Services. — 2006. — 88 p.
13. *Schoene, R.B.* Lung disease at high altitude / R.B. Schoene // Adv. Exp. Med. Biol. — 1999. — № 474. — P.47—56.
14. *Tashkin, D.P.* The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease. VIII. Effects of smoking cessation on lung function: a prospective study of a free-living population / D.P. Tashkin, V.A. Clark, A.H. Coulson // Am. Rev. Respir. Dis. — 1984. — № 130. — P.707—715.

## **T-РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ В КОНТРОЛЕ КЛЕТОЧНОГО КОМПОНЕНТА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ**

**ОЛЕГ АНАТОЛЬЕВИЧ ЕНИКЕЕВ**, аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии и подготовки интернов терапевтического профиля ИПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, тел. 8-919-600-84-65, e-mail: enikeevo@gmail.com

**ВАЛЕНТИНА ИВАНОВНА НИКУЛИЧЕВА**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии и подготовки интернов терапевтического профиля ИПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, тел. 8(3472)18-79-96

**ШАМИЛЬ ЗАРИФОВИЧ ЗАГИДУЛЛИН**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии ИПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, тел. 8(3472) 37-71-14; 8-917-442-48-63

**СВЕТЛАНА АХМЕТОВНА ЕНИКЕЕВА**, докт. мед. наук, профессор, научный консультант «Иммунопрепарат», филиала ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ в г. Уфа, тел. 8-917-775-49-27

**Реферат.** Целью исследования было оценить влияние Т-регуляторных клеток на клеточный компонент системного воспаления у пациентов с легкой и средней степенью тяжести хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в динамике обострения заболевания. В исследовании включены 2 группы по 21 пациенту с легкой и средней степенью тяжести ХОБЛ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. В обеих группах пациентов наблюдалось достоверное снижение Т-регуляторных клеток (CD4+CD25++) и повышение Т-НК-клеток (CD3+CD16+CD56+) как при поступлении, так и после проведенной терапии. У всех пациентов отмечен лейкоцитоз, а через 10 дней терапии достоверно нарастало количество В-лимфоцитов (CD3-CD19+). Общепринятая терапия обострений ХОБЛ в стационаре не влияет на восстановление баланса провоспалительных/противовоспалительных клеточных субпопуляций у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ХОБЛ.

**Ключевые слова:** Т-регуляторные клетки, хроническая обструктивная болезнь легких, системное воспаление, иммунология.

## **CONTROL OF SYSTEMIC INFLAMMATION CELLULAR COMPONENT BY T-REGULATORY CELLS IN TIME OF EXACERBATION PATIENTS WITH MILD AND MODERATE STAGE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

**O.A. ENIKEEV, V.I. NIKOULICHEVA, SH.Z. ZAGIDULLIN, S.A. ENIKEEVA**

**Abstract.** Aim. Estimate influence of T-regulatory cells on systemic inflammation cellular component in dynamics of exacerbation in patients with mild and moderate stage of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 patients participated in research with mild and 21 patient with moderate severity level of COPD. Control group consist from 20 conditionally healthy faces. Significant decreasing of T-regulatory cells (CD4+CD25++) and increasing of T-NK cells (CD3+CD16+CD56+) supervised in both groups in all times of observation. In all patients found leucocytosis and significant rise of B-lymphocytes after 10 days of therapy. Conventional therapy of COPD exacerbations in hospital did not affect on restoration of balance between proinflammatory/inflammatory cell subpopulations in patients with mild and moderate stage of this disease.

**Key words:** T-regulatory cells, chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, immunology.

**Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из ведущих мест среди причин смертности и инвалидизации взрослого населения развитых стран мира [6, 10, 15]. ХОБЛ занимает 4-е место как причина смерти лиц старше 45 лет [4]. По данным GOLD (2010), «Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это предупреждаемое и излечимое заболевание с некоторыми значительными внелегочными проявлениями, которые могут способствовать усилению тяжести заболевания у отдельных пациентов. Легочный компонент данного заболевания характеризуется ограничением тока воздуха, которое неполностью обратимо. Ограничение тока воздуха обычно прогрессирует и связано с аномальным воспалительным ответом легких на ядовитые частицы и газы» [12]. Слабовыраженное системное воспаление

считается признаком ХОБЛ, который потенциально связывает ХОБЛ с комплексными проявлениями данного заболевания [17], к которым относятся: кахексия, дисфункция скелетных мышц [9, 18], остеопороз, депрессия, нормохромная нормоцитарная анемия [16], повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний при повышении уровня С-реактивного белка (СРБ) [11]. Вместе с тем точные механизмы системного воспаления при ХОБЛ изучены недостаточно [1]. На сегодняшний день в системном воспалительном ответе при ХОБЛ выделяют 3 компонента: системный оксидативный стресс, активацию циркулирующих воспалительных клеток и повышенные уровни провоспалительных цитокинов и белков острой фазы [8]. В последние годы разработкой механизмов действия провоспалительных цитокинов при ХОБЛ занимается целый ряд научных

групп по всему миру. В связи с вышеизложенным, целью работы явилась оценка влияния Т-регуляторных клеток на клеточный компонент системного воспаления у пациентов легкой и средней степени тяжести хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в динамике обострения данного заболевания.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 21 больной с легкой (1-я группа) и 21 пациент со средней (2-я группа) степенью тяжести течения ХОБЛ, из них 14 (33,3%) женщин и 28 (66,7%) мужчин. Средний возраст больных составил в группе пациентов с легкой степенью тяжести (56,6±3,08) года, у пациентов со средней степенью — (51±3) года. Пациенты получали традиционную терапию ХОБЛ в соответствии с медико-экономическими стандартами (МЭСами). В контрольную группу вошли 20 пациентов, у которых при обследовании легких и других органов патологии не обнаружено (практически здоровые лица — ПЗЛ).

Критериями включения больных в исследование явились возраст от 18 до 80 лет, снижение индекса Тиффно ниже 70%, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) выше 50%. Анализ всех данных проводился после бронхолитической пробы с 400 мкг сальбутамола (вентолин) вне зависимости от обратимости обструкции после ингаляции GOLD (2010).

Из исследования исключали больных, у которых в анамнезе были сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения, пациентов с пневмонией и застойной сердечной недостаточностью, больных, не способных правильно выполнять дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД), пациентов, имеющих в анамнезе онкозаболевания, операции по удалению легкого, туберкулез, нарушения опорно-двигательного и вестибулярного аппарата. Практически здоровые лица и больные ХОБЛ

включались в исследование при наличии их информированного согласия в соответствии со ст. 31 закона РФ «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» [5].

Иммунологические методы исследования проводились двукратно: при поступлении в стационар на 2—3-й дни и при выписке — на 13—17-й дни. Определялись популяции и субпопуляции лимфоцитов с использованием моноклональных антител фирмы Beckman Coulter методом проточной цитофлюорометрии по следующим кластерам дифференцировки: CD3+CD19- — Т-лимфоциты (Т-клетки), CD3-CD19+ — В-лимфоциты (В-клетки), CD3+CD4+ — Т-хелперы, CD3+CD8+ — Т-киллеры, CD3-CD16+CD56+ — натуральные киллеры (NK-клетки), CD3+CD16+CD56+ — Т-натуральные киллеры (Т-NK-клетки), CD4+CD25++ — Т-регуляторные клетки (Treg).

Исследовали микробицидную активность нейтрофилов крови по спонтанному (с) и индуцированному (и) латексом тесту на восстановление нитрасинего тетразолия (НСТ-тест) и индексу стимуляции [7]. Изучали фагоцитарную активность нейтрофилов крови, используя частички латекса, с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) [3].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 7.0 (Statsoft, 2004) с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ иммунологических показателей у больных ХОБЛ позволил выявить различный характер нарушений во всех звеньях иммунной системы (таблица).

По сравнению с ПЗЛ у них была обнаружена разнонаправленная динамика показателей клеточного компонента системного воспаления. Так, у всех групп пациентов значимо были повышены уровни лейкоци-

Параметры клеточного иммунитета у пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести до и после лечения

Показатель	ПЗЛ (n=20)	Легкая степень тяжести (n=21)		Средняя степень тяжести (n=21)	
		До	После	До	После
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	5,38±0,29	7,26±0,41*	9,27±0,94*	7,44±0,54*	7,8±0,5*
Лимфоциты, %	31,8±0,76	29±1,55	31,41±2,47	30,67±1,69	34,81±2,29
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	1,53±0,05	2,09±0,16	2,64±0,18*	2,23±0,16	2,64±0,19*
Фагоцитарный индекс, %	61,11±3,99	52,69±4,33	41,82±3,48*	43,24±2,15	40,1±1,49*
Фагоцитарное число	5,92±0,29	5,68±0,44	5,14±0,47	4,28±0,26	4,13±0,17*
НСТ-тест спонтанный, %	11,5±0,4	13,63±0,64	13,12±0,77	13,05±0,44	11,63±0,5
НСТ-тест стимулированный, %	24,2±1,2	29,56±1,16*	28,82±1,28*	29,9±0,87*	29±0,66*
НСТ-тест (индекс стимуляции)	2,2±0,1	2,24±0,11	2,3±0,15	2,17±0,09	2,27±0,1
В-клетки, %	8,5±0,5	13,18±0,84	15,53±0,93	14,42±1,16	16,24±0,99*
В-клетки, ×10 <sup>9</sup> /л	190±20	0,275±0,027	0,418±0,041*	0,306±0,021	0,427±0,038*
Т-клетки, %	69,2±1,43	71,29±2,37	71,12±1,89	72,86±1,56	74,43±1,06
Т-клетки, ×10 <sup>9</sup> /л	1140±70	1,534±0,15	1,886±0,141	1,651±0,138	1,958±0,143*
Т-хелперы, %	50,3±1,58	40,33±2,61	41,88±2,19	47,21±1,7	50,05±1,31
Т-хелперы, ×10 <sup>9</sup> /л	800±50	0,891±0,107	1,112±0,105	1,073±0,101	1,320±0,103*
Т-киллеры, %	39,4±1,43	28,97±1,82	27,58±1,78	25,5±1,66	24,14±1,4
Т-киллеры, ×10 <sup>9</sup> /л	630±50	0,591±0,046	0,722±0,06	0,578±0,061	0,635±0,054
ИРИ	1,83±0,12	1,54±0,17*	1,67±0,16	2,03±0,15	2,23±0,15
NK-клетки, %	16,9±1,3	15,38±2,21	12,38±1,7	11,71±1,65	8,48±0,9*
NK-клетки, ×10 <sup>9</sup> /л	0,36±0,03	0,287±0,03*	0,317±0,047	0,239±0,029*	0,229±0,035*
Т-NK-клетки, %	3,8±0,52	6,05±1,14*	4,84±0,64	5,48±0,8*	4,91±0,8
Т-NK-клетки, ×10 <sup>9</sup> /л	0,04±0,031	0,116±0,021*	0,120±0,015*	0,126±0,021*	0,128±0,022*
Treg, %	3,3±0,8	1,13±0,17*	0,87±0,16*	1,3±0,12*	1,39±0,2*
Treg, ×10 <sup>9</sup> /л	0,07±0,02	0,023±0,004*	0,021±0,004*	0,028±0,003*	0,033±0,004*

Примечание: \* p<0,05 по сравнению с практически здоровыми.

тов, в том числе лимфоцитов как при поступлении, так и при выписке ( $p < 0,05$ ). Также у пациентов обеих групп было достоверно повышено абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов как до, так и после лечения. Что касается Т-лимфоцитов, то их относительное количество повышалось только после лечения у пациентов со средней степенью тяжести ( $p < 0,05$ ), тогда как их абсолютное количество было повышенным на всем протяжении нахождения в стационаре больных обеих групп ( $p < 0,05$ ). Относительное содержание Т-хелперов было сниженным у пациентов с легкой степенью тяжести как до, так и после лечения. Вместе с тем абсолютное количество Т-хелперов было значимо выше нормы после лечения у пациентов с легкой степенью тяжести и повышено у пациентов со средней степенью тяжести ( $p < 0,05$ ). В то же время относительное количество Т-киллеров было значимо сниженным в обеих группах ( $p < 0,05$ ), тогда как абсолютное количество этих клеток было в рамках показателей ПЗЛ. Несмотря на вышеуказанные показатели Т-хелперов и Т-киллеров, их соотношение (иммунорегуляторный индекс — ИРИ) было достоверно повышено только у пациентов со средней степенью тяжести после проведенной общепринятой терапии ( $p < 0,05$ ). Относительное количество НК-клеток было сниженным ( $p < 0,05$ ) у пациентов с легкой степенью тяжести после лечения, а также у пациентов со средней степенью тяжести как до, так и после лечения. Кроме того, на фоне проводимой терапии относительное количество НК-клеток имело тенденцию к снижению у пациентов с легкой степенью тяжести по сравнению с показателями при поступлении в стационар, а у пациентов со средней степенью тяжести данное снижение оказалось достоверным ( $p < 0,05$ ). Абсолютное количество НК-клеток было пониженным у пациентов со средней степенью тяжести и у пациентов с легкой степенью при поступлении в стационар ( $p < 0,05$ ). Относительное количество Т-НК-клеток было значимо повышенным у пациентов с обеими степенями тяжести при поступлении в стационар ( $p < 0,05$ ). Абсолютное же количество данных клеток в 3—4 раза превышало показатели контрольной группы у пациентов обеих групп как при поступлении, так и при выписке ( $p < 0,05$ ). В обеих группах наблюдалось достоверное снижение абсолютного и относительного количества Т-регуляторных клеток вне зависимости от проводимой терапии. Обострение заболевания у больных ХОБЛ с легкой и средней степенью тяжести сопровождалось значимым повышением показателей стимулированного НСТ-теста ( $p < 0,05$ ) как до, так и после лечения, а также спонтанного НСТ-теста у пациентов с легкой степенью тяжести (до и после лечения) и у пациентов со средней степенью тяжести при поступлении ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что в обеих группах показатели спонтанного НСТ-теста имели тенденцию к снижению и нормализации ( $p < 0,05$ ), у пациентов же со средней степенью тяжести данные показатели изменялись достоверно в ходе проведенного лечения до их нормализации ( $p < 0,05$ ). Фагоцитарный индекс был достоверно снижен в обеих группах до и после лечения ( $p < 0,05$ ). В то же время фагоцитарное число достоверно снижалось только у пациентов со средней степенью тяжести ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с ХОБЛ легкой степени тяжести обострение заболевания характеризуется лейкоцитозом, абсолютным лимфоцитозом, увеличением абсолютного и относительного числа В-клеток, повышением абсолютного содержания Т-лимфоцитов, уменьшени-

ем относительного числа Т-хелперов и увеличением их абсолютного числа на фоне проводимой терапии, а также увеличением абсолютного и относительного количества Т-НК-клеток. Известно, что увеличение Т-НК-клеток сигнализирует об усилении механизмов самоограничения воспаления, так как эти клетки, помимо прямого цитотоксического действия [14], обладают способностью вырабатывать хемоаттрактанты моноцитов и усиливать их противовоспалительную активность (продукция ИЛ-13) в очаге воспаления [13], чем отчасти и объясняется повышенная функциональная активность моноцитов и нейтрофилов у пациентов легкой степени тяжести ХОБЛ.

У пациентов средней степени тяжести на фоне лейкоцитоза прогрессивно нарастает недостаточность фагоцитарного звена иммунитета, характеризующаяся снижением как фагоцитарного числа, так и фагоцитарного индекса. Вместе с тем способность нейтрофилов продуцировать активные формы кислорода (АФК) у таких пациентов в НСТ-тесте все еще повышена после стимуляции, т.е. сохраняется резервная способность фагоцитов. Учитывая, что нормализация показателей спонтанного НСТ-теста служит критерием глубины ремиссии и основанием для сокращения сроков лечения [2], можно прийти к выводу, что терапия пациентов со средней степенью тяжести была отчасти более эффективной, чем у больных с легкой степенью тяжести. У пациентов со средней степенью тяжести в 1,5—2 раза повышено абсолютное и относительное число В-лимфоцитов, что позволяет предположить наличие гиперактивации гуморального звена иммунитета у таких пациентов. И если Т-клеточное звено иммунитета не изменено по относительным показателям, то абсолютные показатели говорят о достоверном прогрессивном увеличении Т-клеток в ходе лечения. Стоит в данном контексте отметить достоверное прогрессивное увеличение в ходе лечения абсолютного количества Т-хелперов у пациентов данной группы, что свидетельствует об усилении презентации ими антигенов цитотоксическим клеткам. У этих пациентов наблюдалось достоверное уменьшение НК-клеток как до, так и после лечения, что говорит об истощении пула данных клеток, так как период жизни данных клеток составляет 7—10 дней. Вместе с тем у пациентов данной группы достоверно повышено абсолютное количество Т-НК-клеток вне зависимости от проводимой терапии, что свидетельствует о наличии некупируемого активного хронического воспаления.

Т-регуляторные клетки — это Т-лимфоциты, основной задачей которых является ограничение воспалительного ответа, аутоиммунных реакций и индукция толерантности. Снижение пула данных клеток может наблюдаться при онкозаболеваниях, аутоиммунных заболеваниях и у лиц с реакцией отторжения трансплантата. В нашем исследовании Т-регуляторные клетки снижались ( $p < 0,05$ ) уже начиная с легкой стадии заболевания, а их количество не менялось при стационарном лечении. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ уже начиная с легкой степени тяжести развивается снижение механизмов самоограничения воспаления и подавления аутоиммунных реакций. Возможно, именно снижением Т-регуляторных клеток объясняется повышение Т-НК-клеток, ответственных за индукцию и поддержание хронического воспаления. Вместе с тем для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования баланса про- и противовоспалитель-

тельных клеточных субпопуляций наряду с изучением цитокинового профиля у пациентов с ХОБЛ.

**Заключение.** Обострения ХОБЛ у пациентов с легкой и средней степенью тяжести характеризуются усилением фагоцитарной активности на фоне снижения числа самих фагоцитов. Также наблюдается активация Т- и В-клеток на фоне повышенного уровня Т-НК-клеток, что свидетельствует о наличии хронического воспаления у пациентов уже с легкой степенью тяжести. У пациентов со средней степенью тяжести наблюдается истощение НК-клеток, что характеризует ослабление противовирусного и противоопухолевого иммунитета. У пациентов обеих групп наблюдается достоверное снижение количества Т-регуляторных и повышение числа Т-НК-клеток. Полученные данные свидетельствуют о том, что общепринятая терапия ХОБЛ существенно не влияет на системный воспалительный процесс. Следовательно, необходима разработка новых иммунопатогенетически обоснованных подходов в терапии системного воспалительного ответа при ХОБЛ начиная уже с ранних стадий данного заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Авдеев, С.Н.* Хроническая обструктивная болезнь легких: карманное руководство для практических врачей / С.Н. Авдеев. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Издат. холдинг «Атмосфера», 2010. — С.17.
2. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С.31.
3. *Кост, Е.А.* Советский грамицидин и его применение в клинической практике / Е.А. Кост, М.И. Стенко // Научные труды клинической больницы им. С.П. Боткина. — М., 1947. — С.253—256.
4. *Лещенко, И.В.* Основные направления лечения хронической обструктивной болезни легких / И.В. Лещенко // Терапевт. архив. — 2007. — № 8. — С.75—84.
5. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан. Закон Российской Федерации от 19.08.1993 (ред. от 28.09.10) // Ведомости СНД и ВС РФ. — 1993. — № 33. — Ст.1318.
6. *Чучалин, А.Г.* Хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин. — М.: Атмосфера, 1998. — С.11—26.
7. *Шубич, М.Г.* NBT-тест у детей в норме и при гнойно-бактериальных инфекциях / М.Г. Шубич, В.Г. Медников // Лабораторное дело. — 1978. — № 9. — С.515—518.
8. *Agustí, A.G.N.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pathogenesis to Treatment / A.G.N. Agustí, D. Chadwick, J.A. Goode. — Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2001. — P.242—254.
9. *Agustí, A.G.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G. Agustí, A. Noguera, J. Sauleda [et al.] // Eur. Respir. J. — 2003. — № 21(2). — P.347—60.
10. *Feileib, M.* Trends in COPD morbidity and mortality in the United States / M. Feileib, H.M. Rosenberg, J.H. Collins [et al.] // Amer. Rev. Respir. Dis. — 1989. — Vol. 140. — P.9—18.
11. *Gan, W.Q.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan, S.F. Man, A. Senthilselvan [et al.] // Thorax. — 2004. — Vol. 59(7). — P.574—580.
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2010.
13. *Kim, E.Y.* Persistent activation of an innate immune response translates respiratory viral infection into chronic lung disease / E.Y. Kim, J.T. Battaile, A.C. Patel // Nat. Med.— 2008. — Vol. 14(6). — P.633—640.
14. *Leung, B.* NKT cells in sepsis / B. Leung, H.W. Harris // Clin. Dev. Immunol. — 2010. — Vol. 8. — P.414—650.
15. *Petty, T.L.* A new national strategy for COPD / T.L. Petty // J. Respir. Dis. — 1997. — Vol. 18. — P.365—369.
16. *Similowski, T.* The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD / T. Similowski, A. Agustí, W. MacNee [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 27(2). — P.390—396.
17. *Tkacova, R.* Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives / R. Tkacova // Mediators Inflamm. — 2010. — Vol. 4. — P.585—989.
18. *Wouters, E.F.* Systemic effects in COPD / E.F. Wouters, E.C. Creutzberg, A.M. Schols // Chest. — 2002. — Vol. 121, suppl. 5. — P.127—130.

© А.К. Ланков, М.Б. Петров, 2011

УДК 616-002.5-072.1-08+615.838

## АНАЛИЗ РАБОТЫ КАБИНЕТА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ И ЛЕЧЕБНОЙ БРОНХОСКОПИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО САНАТОРИЯ

*АЛЕКСАНДР КОНСТАНТИНОВИЧ ЛАНКОВ*, врач-эндоскопист ФГУ «Санаторий «Лесное» Министерства здравоохранения и социального развития РФ», приемно-диагностическое отделение, Тольятти  
*МИХАИЛ БОРИСОВИЧ ПЕТРОВ*, главный врач, врач-эндоскопист ФГУ «Санаторий «Лесное» Министерства здравоохранения и социального развития РФ», Тольятти

**Реферат.** Представлен анализ работы кабинета диагностической и лечебной бронхоскопии противотуберкулезного санатория. Приведен клинический пример.

**Ключевые слова:** санаторий, туберкулез, бронхоскопия.

## ANALYSIS OF WORK OF DIAGNOSTIC MEDICAL BRONCHOSCOPY ROOM IN ANTITUBERCULOSIS SANATORIUM

*A.K. LANKOV, M.B. PETROV*

**Abstract.** The analysis of work diagnostic medical bronchoscopy room of antituberculosis sanatorium and case report is presented.

**Key words:** sanatorium, tuberculosis, bronchoscopy.

Основой данной работы является обоснование целесообразности введения в структуру противотуберкулезного санатория, специализирующегося на лечении больных туберкулезом органов дыхания (ТОД), адекватной эндоскопической службы, включающей, в первую очередь, кабинет диагностической и лечебной бронхоскопии.

ФГУ «Санаторий «Лесное» оказывает помощь больным туберкулезом органов дыхания и внелегочным туберкулезом различной локализации, а до 1 июля 2011 г. принимал на лечение также и больных саркоидозом. Больные, поступающие на лечение, проходят диагностическое обследование в кабинете бронхоскопии приемно-диагностического отделения. Обследование и лечебные манипуляции больным проводились при помощи эндоскопических аппаратов фирмы «Pentax» (Япония): фибробронхоскопами FB-15P и FB-18BS, видеокамерой «Pentax» PSV 4000 и аппаратом отечественного производства СКСВП/НО-01 «Плазон» (скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный).

При 11-летнем опыте работы кабинета диагностической и лечебной бронхоскопии в санатории в данной статье приводится материал только за 6 мес 2011 г.

Нами проанализированы 574 диагностических фибробронхоскопий и 396 лечебных фибробронхоскопий. Все больные, прошедшие диагностическую ФБС, разделены по группам клинического учета (I и II группы объединены) и по возрасту. Данные представлены в табл. 1.

В каждой группе учета больных ТОД мужчин было почти в 1,5 раза больше, чем женщин. Также необходимо отметить значительное преобладание больных ТОД репродуктивного и трудоспособного возраста.

Выявленная патология у больных представлена в табл. 2.

Проценты рассчитаны относительно количества наблюдений в каждой группе учета.

Больные I и II групп учета ТОД, получающие специфическую терапию, в полтора раза реже болеют сопутствующим бронхитом, чем больные III группы. В то же время больные I и II групп в два с лишним раза чаще имеют эндоскопические признаки локального поражения бронхов, схожие с картиной инфильтративного туберкулеза бронха.

В III группе учета больных ТОД рубцовые изменения бронхов как без деформации, так и с деформацией и стенозами наблюдаются чаще, чем в I и II группах.

Особо необходимо отметить случаи диагностики бронходулярных свищей. В каждой группе имеется по два таких наблюдения. Выявление бронходулярных свищей на санаторном этапе свидетельствует о недостаточном объеме обследования больных на предыдущих этапах обследования и лечения.

Лечебные бронхоскопии проводились больным с катаральными эндобронхитами с обструкцией, гнойными бронхитами, подозрением на инфильтративный туберкулез бронха и бронходулярными свищами. Всего выполнено 396 лечебных манипуляций 47 больным.

Больным с катаральным эндобронхитом с обструкцией проводились санации бронхиального дерева с последующим введением 10 мл 1% раствора диоксида.

Больным с гнойным эндобронхитом проводилась санация бронхов с последующим введением специфических противотуберкулезных препаратов в соответствии с предварительным лечением и учетом чувствительности микрофлоры. Длительность лечения и его эффективность определялись изменениями эндоскопической картины и клинико-лабораторными данными.

Больным с подозрением на инфильтративный туберкулез бронха проводилось эндоскопическое лечение — NO-терапия с применением скальпель-коагулятора-стимулятора воздушно-плазменного СКСВП/НО-01

Таблица 1

Возрастные группы	Клинические группы учета туберкулеза органов дыхания				Саркоидоз		Всего
	I и II группы		III группа		муж.	жен.	
	муж.	жен.	муж.	жен.			
18—35 лет	87	68	22	13	—	3	193
35—60/55 лет	105	35	45	24	7	25	241
60/55 лет и старше	33	38	23	23	—	23	140
Всего	225	141	90	60	7	51	574
Итого	366		150		58		574

Таблица 2

Выявленная патология	Клинические группы учета ТОД				Саркоидоз	
	I и II группы		III группа			
Катаральный трахеит	2		1		2	
Катаральный эндобронхит без обструкции	35	13,4%	25	20%	7	17,2%
Катаральный эндобронхит с обструкцией	8		3		2	
Гнойный эндобронхит	6		2		1	
Пылевой эндобронхит	5		2		5	
Подозрение на инфильтративный туберкулез бронха	17	4,6%	3	2%	—	—
Рубцовые изменения бронхов без деформации	25	6,8%	12	8%	7	12,1%
Рубцовые изменения бронхов с деформацией и стенозами	36	9,8%	18	12%	2	3,5%
Бронходулярные свищи	2	0,6%	2	1,3%	—	—
Перибронхиальные образования	7		—		2	
Оперированное легкое	31		11		—	
Прочие	81		31		12	
Без патологии бронхов	113	30,9%	41	27,3%	18	31%
Всего	366		150		58	

«Плазон» по методике, разработанной и предложенной проф. Н.Е. Черняховской и соавт. [3]. Также применялось сочетание NO-терапии с эндобронхиальным введением противотуберкулезных препаратов. Данные по лечебным ФБС представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Показатель	Количество больных, прошедших лечебные ФБС			Всего
	4—6%	7—10%	> 10%	
Количество процедур	4—6%	7—10%	> 10%	—
ФБС санации диоксидином	10	5	3	18
ФБС санации с противотуб. препаратами	2	—	2	4
NO-терапия «Плазон»	7	9	3	19
NO-терапия + санации противотуб. препаратами	2	3	1	6
Всего	21	17	9	47

Практически у всех больных, прошедших эндоскопическое лечение, наблюдалась значительная положительная динамика, заключающаяся в уменьшении гиперемии и отека слизистой оболочки, уменьшении или прекращении выделения мокроты. У большинства больных (у 38 из 47) значительной положительной динамики удалось достичь в короткие и средние сроки лечения. И только 9 из них потребовалось продление лечения для достижения положительной клинико-рентгенологической, лабораторной, эндоскопической динамики.

**Пример.** Больной Ф., 34 года. Из анамнеза: болен туберкулезом легких с 04.2009 г., обострение процесса с 02.2011 г. Поступил в санаторий 28.02.2011 г. с диагнозом: инфильтративный туберкулез нижней доли правого легкого в фазе распада, обострение I-A. МБТ(+). При поступлении жалоб не предъявляет, из лабораторных данных обращает внимание ускоренная СОЭ — 55 мм/ч, при рентгенологическом исследовании — признаки инфильтративного туберкулеза нижней доли правого легкого с наличием полостей распада и очагов разной интенсивности.

При диагностической ФБС выявлен локальный (правый нижнедолевой бронх и устье В-6) эндобронхит I—II степени интенсивности воспаления, не исключается инфильтративный туберкулез данных бронхов. В санатории лечением врачом предложено лечение по II «Б» режиму — интенсивная фаза. Дополнительно к основному курсу (АБТ) больному предложено и проведено эндоскопическое лечение — 8 сеансов

NO-терапии «Плазон», далее санационные ФБС с введением в просвет бронхов (правый нижнедолевой бронх и В-6) противотуберкулезных препаратов (рифампицин и канамицин по схеме), всего 32 санационных ФБС. На фоне проводимого лечения больному выполнялись контрольные рентгенологические и лабораторные исследования. 01.08.2011 г. при контрольном рентгенологическом исследовании отмечается значительная положительная динамика в виде частичного рассасывания очагово-фокусных изменений справа с дальнейшим рубцеванием полостей, с уменьшением их размеров до 1 см (0,8×0,4 см и 1,1×0,6 см). В общем анализе крови — СОЭ 6 мм/ч, динамика эндоскопической картины положительная — исчезла гиперемия слизистой оболочки правого нижнедолевого бронха и устья В-6.

В трех случаях лечения бронходулярных свищей также отмечалась положительная динамика — наступило очищение от казеозных и гнойных масс, уменьшилось перифокальное воспаление. В одном случае больная с индивидуальной тяжелой переносимостью NO-терапии отказалась от продолжения лечения.

На основании приведенных данных можно сделать следующие **выводы**:

проведение диагностических и лечебных ФБС на санаторном этапе — абсолютно обоснованный и необходимый компонент в комплексной терапии как заболеваний органов дыхания в целом, так и туберкулеза органов дыхания в частности;

больные туберкулезом органов дыхания всех групп диспансерного учета (ГДУ) нуждаются в систематическом плановом эндоскопическом контроле;

лечебные ФБС как при специфическом поражении бронхов, так и при сопутствующих заболеваниях позволяют добиться значительного улучшения клинического состояния и эндоскопической картины за время лечения больного на санаторном этапе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Поддубный, Б.К. Диагностическая и лечебная эндоскопия верхних дыхательных путей / Б.К. Поддубный, Н.В. Белоусов, Г.В. Унгиадзе. — М., 2006.
2. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания / Н.Е. Чернеховская, Г.Г. Федченко, В.Г. Андреев, А.В. Поваляев. — М., 2007.
3. Чернеховская, Н.Е. Лечебная бронхоскопия в комплексной терапии заболеваний органов дыхания / Н.Е. Чернеховская, В.Г. Андреев, А.В. Поваляев. — М., 2008.

© И.В. Лещенко, А.В. Кривоногов, 2011

УДК 616.921.5-02+616.24-002.06

## ПНЕВМОНИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПАНДЕМИЧЕСКОМ ГРИППЕ А/Н1N1/09

**ИГОРЬ ВИКТОРОВИЧ ЛЕЩЕНКО**, докт. мед. наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ», Екатеринбург, тел./факс (343) 246-44-75/(343) 246-44-75, e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

**АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ КРИВОНОГОВ**, врач-пульмонолог медицинского объединения «Новая больница», Екатеринбург, тел./факс (343) 242-48-42/(343) 246-44-75, e-mail: angedonia35@mail.ru

**Реферат.** Изучали особенности течения и осложнения внебольничной пневмонии (ВП) при пандемическом гриппе А/Н1N1/09 на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных. В исследовании участвовало 250 больных — 4 группы: 1-я группа — 57 пациентов с неосложненной ВП, 2-я группа — 124 больных ВП и синдромом системной воспалительной реакции, 3-я группа — 53 пациента с ВП, осложненной тяжелым сепсисом, и 4-я группа — 16 больных ВП с септическим шоком. У 225 (90,0%) больных установлено двустороннее поражение легочной ткани. 193 (77,2%) пациента нуждались в кислородотерапии, 108 (56%) из них госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, 15,6% проводилась искусственная вентиляция легких. Общая летальность составила 10,4%, среди больных с ожирением — 30,0%.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, пандемический грипп А/Н1N1/09, клиника, осложнения, лечение.

# PNEUMONIA AND COMPLICATIONS DURING THE PANDEMIC INFLUENZA A/H1N1/09

I. V. LESHCHENKO, A. V. KRIVONOGOV

**Abstract.** Studied the characteristics of the course and complications of community-acquired pneumonia (CAP) for pandemic influenza A/H1N1/09 based on clinical and laboratory data and radiology. The study involved 250 patients in 4 groups: Group 1 — 57 patients with uncomplicated VP, Group 2 — 124 patients with CAP, and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS), third group — 53 patients with CAP complicated by severe sepsis, and 4 group — 16 patients with CAP with septic shock. All patients received antiviral, antibacterial and symptomatic therapy, oxygen therapy was carried out by the testimony and artificial lung ventilation (ALV). In 225 patients (90.0%) have 2-way loss of lung tissue. 193 (77,2%) patients required oxygen therapy, 108 of them (56%) were hospitalized in the intensive care unit and intensive care unit (ICU) (15,6%) carried out artificial ventilation (mechanical ventilation). Overall mortality was 10,4%, among obese patients — 30,0%.

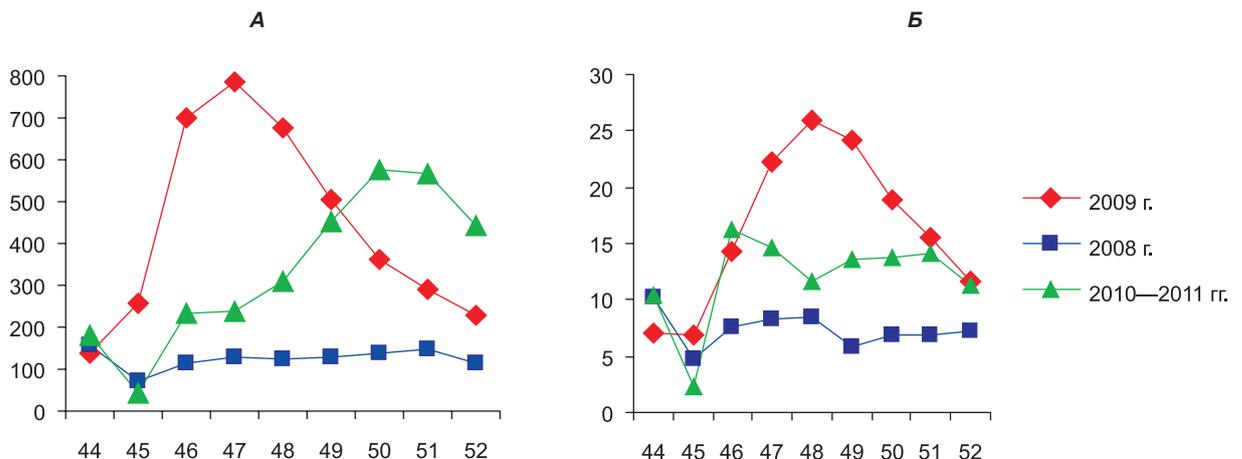
**Key words:** community-acquired pneumonia, pandemic influenza A/H1N1/09, clinic, complication, treatment.

Среди острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) не случайно во все времена гриппу уделяется наибольшее внимание. Уникальная антигенная изменчивость вируса, способствующая возникновению эпидемий, высокий уровень заболеваемости в различных возрастных группах, возможность развития тяжелых осложнений и летальных исходов, значительные экономические затраты подчеркивают актуальность данной инфекции в настоящее время. ОРВИ и грипп занимают основное место по частоте и количеству случаев в мире и составляют 95% всех инфекционных заболеваний. В России ежегодно отмечают от 27,3 до 41,2 млн заболевших гриппом и другими ОРВИ. Самой страшной в истории человечества пандемией гриппа принято считать пандемию «испанки», которая протекала по нетипичной для гриппа схеме: в отличие от предыдущих эпидемий, практически у всех заболевших болезнь переходила в воспаление легких. Считается, что многие вирусы, вызывавшие крупные эпидемии гриппа в XX в., являются прямыми потомками вируса «испанки». 15 и 17 апреля 2009 г. у двух инфицированных пациентов в Соединенных Штатах был идентифицирован новый вирус гриппа А, получивший название «свиной», а в июне 2009 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила уровень наивысшей эпидемиологической опасности [8]. К марту 2010 г.

ВОЗ сообщила о 17 700 смертельных исходах среди пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом А/Н1N1/09 [7]. Анализ причин летальных исходов показал, что одной из наиболее частых причин летального исхода являлись тяжелые поражения легких: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и пневмония с септическими проявлениями [6].

Свердловская область — один из многочисленных регионов России, где был зафиксирован подъем заболеваемости гриппом. Установлено, что в области во время эпидемических вспышек гриппа А/Н1N1/09 2009—2010 гг. и 2010—2011 гг. увеличивалась заболеваемость пневмонией (рисунок\*).

Мониторинг ведения пациентов с подозрением на грипп и его осложнениями возможно только при внедрении научно обоснованных клинико-организационных руководств, определяющих единые подходы к профилактике и лечению гриппа. Уже при первых зарегистрированных случаях гриппа А/Н1N1/09 в августе 2009 г. по инициативе главного терапевта Свердловской области З.Д. Бобылевой было разработано клинико-организационное руководство «Порядок оказания медицинской помощи жителям Свердловской области при инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А/Н1N1/09», утвержденное приказом министра здравоохранения 21.08.2009 г. [3].



Динамика еженедельной заболеваемости ОРВИ, гриппом (А) и внебольничной пневмонией (Б) на 100 тыс. населения в период эпидемической вспышки гриппа А/Н1N1/09 в Свердловской области (взрослое население). Данные Роспотребнадзора по Свердловской области

\* Заболеваемость ОРВИ, гриппом и внебольничной пневмонией в 2010—2011 гг. представлена на рисунке с 52-й нед 2010 г. по 8-ю нед 2011 г.

Целью нашей работы явилось определение особенностей течения пневмонии, развившейся у больных тяжелой формой гриппа А/Н1N1/09.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 250 больных с пневмонией, госпитализированных во время эпидемического роста заболеваемости ОРВИ и гриппом в ГКБ № 40 г. Екатеринбург с 09.11.2009 г. по 28.12.2009 г., из них 137 (54,8%) мужчин и 113 (45,2%) женщин. У всех больных в динамике оценивали клинико-лабораторные и данные лучевой диагностики (рентгенологическое обследование органов грудной клетки и компьютерная томография высокого разрешения — КТВР). Дополнительно у больных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), определяли уровень общего прокальцитонина. Вирусологическое исследование мазков из полости носа и ротоглотки проводили методом полимеразной цепной реакции обратной транскрипции (ПЦР), бактериологическое исследование осуществляли, определяя наличие специфического растворимого антигена *S. Pneumoniae* в моче при помощи иммунохроматографического метода (тест-системы «VinaхNOW») и проводя бактериологическое исследование мокроты. О наличии дыхательной недостаточности (ДН) судили по уровню насыщения гемоглобина кислородом артериальной крови (SpO<sub>2</sub>) при помощи пульсоксиметрии. При выписке из стационара больным проводилась 6-минутная шаговая проба и оценка одышки по шкале BORGa.

В соответствии с критериями тяжести пневмонии у 193 (77,2%) пациентов диагностировано тяжелое течение пневмонии и осложнения, связанные с основным заболеванием [5]. В зависимости от тяжести пневмонии и осложнений, связанных с основным заболеванием, все больные были разделены на 4 группы. Осложнениями пневмонии в соответствии с современными представлениями о едином инфекционном процессе считали сепсис (пневмония + синдром системной воспалительной реакции), тяжелый сепсис (пневмония + сепсис с гипоперфузией и органной дисфункцией) и септический шок (пневмония + сепсис с гипотензией, несмотря на адекватное восполнение объема циркулирующей крови в сочетании с гипоперфузией) [1, 4, 9]. Основанием для определения ССВР у больного пневмонией являлось наличие двух и более симптомов [4, 9]:

- частота дыхания (ЧД) более 20 в мин;
- повышение температуры тела более 38°C;
- число лейкоцитов крови более 12000×10<sup>6</sup>/л или менее 4000×10<sup>6</sup>/л;
- палочкоядерные нейтрофилы более 10%.

В табл. 1 дана общая характеристика больных и распределение больных пневмонией в соответствующих группах.

В табл. 2 представлены методы исследования и схемы ведения больных с тяжелой формой пандемического гриппа А/Н1N1/09, осложненного пневмонией или подозрением на пневмонию.

Показаниями для перевода больного с гриппом в ОРИТ являлись наличие одного большого критерия или по крайней мере 2 и более малых критериев [3].

**Большие критерии:**

- необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- септический шок, потребность в введении вазопрессоров;
- нарушение сознания с заторможенностью, избыточной ажитацией, растерянностью или развитием судорожного приступа.

**Малые критерии:**

- температура тела менее 36°C или более 39°C;
- ЧД более 30 в мин;
- SpO<sub>2</sub> менее 90%;
- артериальное давление (АД) систолическое ≤ 80 мм рт. ст.;
- лейкопения менее 4000×10<sup>6</sup>/л;
- тромбоцитопения менее 100 тыс.×10<sup>9</sup>/л;
- другая органная недостаточность (острая почечная недостаточность, энцефалопатия, коагулопатия и др.);
- долевое, многодолевое или двустороннее поражение легких.

**Критерии выписки больного из стационара**

Один из нижеперечисленных признаков:

- отсутствие вируса гриппа А/Н1N1/09;
- окончание курса противовирусной терапии;
- окончание курса антибактериальной терапии;
- отсутствие инфильтрации в легочной ткани или положительная динамика рентгенологической картины органов дыхания при условии отсутствия всех нижеперечисленных признаков:

Таблица 1

**Общая характеристика больных и распределение больных пневмонией в зависимости от тяжести течения и осложнений, М\*(95% ДИ)\*\***

Группа	Кол-во больных, n	Средний возраст, годы	%	Средний возраст, годы			
				Кол-во, n	Мужчины	Кол-во, n	Женщины
1-я группа (пневмония без осложнений)	57	41,3 (36,6—45,9)	22,8	32	38,9 (32,9—44,9)	25	44,2 (36,7—51,7)
2-я группа (пневмония с ССВР <sup>1</sup> )	124	45,2 (42,4—48,0)	49,6	68	44,8 (40,7—48,8)	56	45,8 (41,9—49,7)
3-я группа (пневмония, осложненная тяжелым сепсисом)	53	48,6 (44,1—53,2)	24,2	29	51,3 (44,9—57,6)	24	45,5 (38,7—52,3)
4-я группа (пневмония, осложненная септическим шоком)	16	45,1 (35,4—54,7)	6,4	8	54,6 (38,8—70,5)	8	35,5 (26,3—44,7)
Всего	250	45,0 (42,9—47,0)	100,0	137	45,4 (42,4—48,3)	113	44,6 (41,7—47,5)

Примечание: <sup>1</sup>ССВР — синдром системной воспалительной реакции. Здесь и в последующих таблицах: \*М — медиана; \*\*95%ДИ — 95% доверительный интервал.

**Методы обследования и схемы ведения больных с тяжелой формой пандемического гриппа А/Н1N1/09, осложненного пневмонией или подозрением на пневмонию в период эпидемической вспышки, n=250**

Обследование при поступлении	Дополнительное обследование	Противовирусная терапия	Схемы антибактериальной терапии [7]
1. Анализ крови с определением числа эритроцитов и тромбоцитов в динамике каждые 3 дня до нормализации показателей. 2. Пульсоксиметрия (при SpO <sub>2</sub> <sup>1</sup> < 92%, мониторинг SpO <sub>2</sub> через 6 часов до нормализации 95%). 3. Рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях в динамике каждые 3 дня при нестабильном состоянии. 4. ПЦР-диагностика группы респираторных вирусов <sup>2</sup> . 5. Бактериологическая диагностика <sup>3</sup> . 6. Консультация врача-реаниматолога	1. АСТ, АЛТ <sup>4</sup> . 2. Общий билирубин. 3. Креатинин, мочевины. 4. ЭКГ <sup>5</sup>	Осельтамивир 75—150 мг 2 раза в день № 5—10	1-й вариант: цефалоспорины III поколения + макролиды II поколения. 2-й вариант: цефалоспорины III поколения + «респираторные» фторхинолоны

*Примечание:* <sup>1</sup>SpO<sub>2</sub> — насыщение гемоглобина кислородом артериальной крови; <sup>2</sup>ПЦР (полимеразная цепная реакция) — диагностика группы респираторных вирусов проведена у 172 (68,8%) больных; <sup>3</sup>бактериологическая диагностика проведена у 158 (63,2%) больных, из них у 102 больных — иммунохроматографическим методом (тест-система «BinaxNOW») для определения антигена *S. Pneumoniae* и у 56 пациентов — бактериологическое исследование образцов валидной мокроты в первые сутки нахождения больного в стационаре; <sup>4</sup>АЛТ, АСТ — аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза; <sup>5</sup>ЭКГ — электрокардиография.

• отсутствие дыхательной недостаточности (ЧД менее 20 в мин, SpO<sub>2</sub> ≥ 95% при дыхании комнатным воздухом);

• нормализация или субфебрильная (до 37,4°C) температура тела в течение 3 сут без применения жаропонижающих препаратов;

• отсутствие гнойной мокроты;

• число лейкоцитов в периферической крови менее 10<sup>9</sup>/л и/или палочкоядерных нейтрофилов менее 10%.

Ингаляции увлажненным кислородом 3—5 л/мин в течение 15—18 ч в сут проводились всем больным при SpO<sub>2</sub> менее 92%. Все больные получали противовирусную и антибактериальную терапию (АБТ). Распределение антибактериальных препаратов у наблюдаемых больных в зависимости от тяжести пневмонии показано в табл. 3.

Принципами ведения больных с ОРДС, находящихся на ИВЛ, являлись ограничение дыхательного объема (ДО) до 6 мл/кг и платоинспираторного давления (Pplat) до 30 см вод. ст. с допустимой гиперкапнией в сочетании со специализированной нутритивной поддержкой Ω-3 жирные кислоты + γ-линоленовая кислота + антиоксиданты. Инфузия метилпреднизолона проводилась в следующем режиме: нагрузочная доза — 1 мг/кг/сут, затем инфузия 1 мг/кг/сут с постепенным снижением до 0,125 мг/кг/сут и отменой.

**Методы статистической обработки.** Полученные результаты исследования подвергнуты математической обработке на персональном компьютере PENTIUM II при помощи программы STATA 5.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA). Для сравнения количественных показателей использовался критерий Стью-

Таблица 3

**Распределение антибактериальных препаратов у наблюдаемых больных в зависимости от тяжести пневмонии**

Наименование антибактериальных препаратов (международное непатентованное название — МНН)	Группа 1, n=57	Группа 2, n=124	Группа 3, n=53	Группа 4, n=16
1-й вариант: <b>А</b> цефтриаксон 2,0 в/в (1 раз в день) + азитромицин 500,0 мг в/в или внутрь (1 раз в день) № 3—5, затем амоксициллина/клавуланат 625 мг (3 раза в день) или 1000 мг (2 раза в день) внутрь № 5—7	40 (70,1%)	49 (39,5%)	10 (18,9%)	5 (31,3%)
<b>Б</b> цефтриаксон 2,0 в/в (1 раз в день) + кларитромицин 500,0 мг в/в или внутрь (2 раза в день) № 7, затем амоксициллина/клавуланат 625 мг (3 раза в день) или 1000 мг (2 раза в день) внутрь № 5—7	12 (21,0%)	20 (16,1%)	4 (7,5%)	1 (6,3%)
2-й вариант: <b>В</b> левофлоксацин в/в 500 мг (2 раза в день) ± цефтриаксон 2,0 (1 раз в день) № 3—5*, затем левофлоксацин 500 мг (1 раз в день) внутрь № 4—7	5 (8,7%)	49 (39,5%)	35 (66,0%)	8 (50%)
<b>Г</b> моксифлоксацин в/в 400 мг (1 раз в день) № 3—5*, затем моксифлоксацин 400 мг внутрь (1 раз в день) № 4—5	0	6 (4,8%)	4 (7,5%)	2 (12,5%)
Продолжительность АБТ, сут, М (95%ДИ)	8,9 (8,3—9,6)	10,5 (10,0—11,0)	9,9 (8,7—11,2)	11,7 (6,7—16,6)

дента. Качественные признаки выражались в долях от целого с указанием 95% доверительного интервала (95%ДИ).

Сравнение между собой двух и более групп по качественным признакам проводилось расчетом показателя «отношение шансов» (ОШ). Статистически значимые различия определялись при  $p < 0,05$  [2].

**Результаты и их обсуждение.** Типичными клиническими симптомами у больных пневмонией, развившейся как осложнение гриппа, являлись озноб, непродуктивный кашель, боль в грудной клетке при дыхании, одышка. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки, проведенном через  $(1,1 \pm 0,5)$  сут после госпитализации, у 225 (90,0%) больных установлено двустороннее поражение легочной ткани. Вирусологическое исследование методом ПЦР проведено 172 (68,8%) больным, из них у 109 (43,6% пациентов из всех, вошедших в разработку) подтвержден вирус гриппа А/Н1N1/09, у 11 (4,4%) — сезонный вирус гриппа А/Н1N1, у 5 (2,0%) — вирус гриппа А/Н3N2, еще у 5 (2,0%) пациентов выявлен вирус гриппа В и у 40 (16%) больных при обследовании вирусной принадлежности не установлено. У 108 (43,2%) человек выделен бактериальный возбудитель. Наиболее частыми бактериальными агентами являлись *Streptococcus pneumoniae* (31%), другие стрептококки (19%) и *Staphylococcus aureus* (11%).

Основные статистические показатели у больных пневмонией в зависимости от пневмонических осложнений отражены в табл. 4 (представлены данные только по больным, закончившим лечение и выписанным из стационара).

Из 250 пациентов, включенных в разработку, 224 человека благополучно закончили лечение, умерло 26 (10,4%) больных.

Анализ основных статистических показателей показал, что характерным для всех больных, независимо от тяжести заболевания, является поздняя госпитализация из-за несвоевременного обращения пациентов за медицинской помощью (длительность заболевания до госпитализации между группами больных не различалась). Средний койко-день и продолжительность лихорадочного периода наибольшие были у больных ВП, осложненной септическим шоком (4-я группа). Более длительное стационарное лечение и большая продолжительность АБТ у пациентов 4-й группы связана не только с тяжелым осложнением пневмонии, но

и с присоединением нозокомиальной инфекции. У 3 из 10 пациентов, закончивших стационарное лечение, повторная АБТ заключалась в назначении карбапенемов из-за нозокомиальной пневмонии и обнаружения при бактериологическом исследовании мокроты в диагностически значимом титре *Pseudomonas aeruginosa*, причем одна 27-летняя пациентка дополнительно нуждалась в назначении ванкомицина. Что касается продолжительности противовирусной терапии, то согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и вирусологическим исследованиям, репликация вируса гриппа при тяжелой вирусной инфекции прекращается при продолжительности терапии озельтамивиром в дозе 300 мг/сут до 10 сут [10]. Наиболее продолжительный курс противовирусной терапии проводился у больных пневмонией, осложненной септическим шоком (4-я группа).

Пневмонические осложнения диагностированы у 193 (77,2%) больных, 108 (56%) из них госпитализированы в ОРИТ. Характеристика больных с осложненным течением пневмонии дана в табл. 5.

Вполне понятно, что с нарастанием тяжести пневмонических осложнений (от ССВР до септического шока) увеличивалась необходимость госпитализации больных в ОРИТ (группы 3 и 4); продолжительность пребывания пациентов в ОРИТ в разных группах статистически не различалась. Все больные с тяжелым осложненным течением ВП нуждались в кислородотерапии (77,2% от общего числа пациентов, находившихся под наблюдением), 39 (15,6%) из них проводилась ИВЛ, а среди больных ВП, осложненной тяжелым сепсисом или септическим шоком (3-я и 4-я группы), в ИВЛ нуждались 35 (50,7%) человек.

Тяжесть дыхательной недостаточности (ДН) увеличивалась с тяжестью пневмонических осложнений. Так, у больных ВП 1-й группы (неосложненное течение пневмонии) ДН I степени определялась у 36 (63,1%) человек, у 21 (36,9%) больного ДН при госпитализации не было. Среди больных с тяжелыми осложнениями ВП ( $n=193$ ) ДН при поступлении диагностирована у большинства пациентов (81,4%), причем у 74 (29,6%) из них от общего числа наблюдаемых больных ДН соответствовала II и III степени. Динамика основных объективных, лабораторных и функциональных показателей у больных в зависимости от тяжести течения пневмонии и осложнений основного заболевания показана в табл. 6.

Таблица 4

Основные статистические показатели у больных пневмонией в зависимости от осложнений, М(95% ДИ)\*

Показатель	Группа 1 (пневмония без осложнений)	Группа 2 (пневмония с ССВР <sup>1</sup> )	Группа 3 (пневмония, осложненная тяжелым сепси- сом)	Группа 4 (пневмония, осложненная септическим шоком)	$p^{1-4}$	$p^{2-4}$
Кол-во, $n$	57	124	53	16		
Длительность заболевания до госпитализации, сут	5,5 (4,9—6,2)	5,8 (5,4—6,1)	5,9 (5,2—6,6)	6,4 (4,6—8,2)		
Средний койко-день	12,6 (11,3—13,9)	16,5 (15,2—17,9)	18,9 (16,1—21,7)	25,4 (15,4—35,4)	0,006	
Продолжительность лихорадочного периода, сут	4,2 (3,6—4,8)	5,2 (4,6—5,8)	7,7 (5,8—9,5)	10,2 (2,2—18,2)		
Продолжительность противовирусной терапии (осельтамивир), сут	5,2 (4,9—5,6)	6,7 (6,2—7,1)	8,1 (7,1—9,2)	8,7 (6,2—11,2)	0,005	
Продолжительность АБТ <sup>2</sup> , сут	8,9 (8,3—9,6)	10,5 (10,0—11,0)	11,9 (10,7—13,2)	16,7 (11,0—22,4)	0,004	0,016

Примечание: \* здесь и в табл. 5 приведены только статистически достоверные различия между группами; <sup>1</sup>ССВР — синдром системной воспалительной реакции; <sup>2</sup>АБТ — антибиотикотерапия.

Характеристика больных с тяжелым течением пневмонии, n=193

Показатель	Группа 2 (пневмония с ССВР)	Группа 3 (пневмония, ослож- ненная тяжелым сепсисом)	Группа 4 (пневмония, осложненная сеп- тическим шоком)	$p^{2-3}$		$p^{2-4}$	
Кол-во, n	124	53	16				
Больные, госпитализированные в ОРИТ <sup>1</sup> , n (%)	39 (31,5)	53 (100)	16 (100)	<0,001	<0,001		
Длительность пребывания больных в ОРИТ, сут, M (95% ДИ)	5,9 (4,7—7,1)	7,3 (5,6—8,9)	9,5 (4,2—14,8)	—	—		
Больные на ИВЛ <sup>2</sup> , n (%)	4 (3,2)	23 (43,4)	12 (75,0)	<0,01	<0,001		
Продолжительность ИВЛ, сут, M (95% ДИ)	7,5 (1,8—13,2)	5,8 (4,4—7,2)	9,5 (3,0—16,1)	—	—		
ДН <sup>3</sup> 0 ст., n (%)	29 (23,4)	6 (11,3)	1 (6,3)	—	—		
ДН I ст., n (%)	62 (50,0)	18 (34,0)	3 (18,7)	—	—		
ДН II ст., n (%)	32 (25,8)	24 (45,3)	6 (37,5)	—	—		
ДН III ст., n (%)	1 (0,8)	5 (9,4)	6 (37,5)	—	—		

Примечание: <sup>1</sup>ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; <sup>2</sup>ИВЛ — искусственная вентиляция легких; <sup>3</sup>ДН — дыхательная недостаточность.

Таблица 6

Динамика основных объективных, лабораторных и функциональных показателей у больных пневмонией в зависимости от тяжести течения и осложнений, M(95% ДИ)\*

Показатель	Группа 1 (пневмония без осложне- ний)		$p^1$	Группа 2 (пневмония с ССВР)		$p^2$	Группа 3 (пневмония, осложненная тяжелым сепси- сом)		$p^3$	Группа 4 (пневмония, осложненная сеп- тическим шоком)		$p^4$
	1.1 <sup>1</sup>	1.2 <sup>2</sup>		2.1 <sup>1</sup>	2.2 <sup>2</sup>		3.1 <sup>1</sup>	3.2 <sup>2</sup>		4.1 <sup>1</sup>	4.2 <sup>2</sup>	
Кол-во, n	57	57		124	122		53	35		16	10	
Т тела, С°	38,0 (37,8— 38,2)	36,5 (36,4— 36,5)	<0,001	38,6 (38,5— 38,8)	37,1 (36,9— 37,3)	<0,001	38,4 (38,2— 38,6)	36,7 (36,6— 36,8)	<0,001	38,2 (37,5— 38,8)	36,5 (36,2— 36,9)	0,001
ЧД <sup>3</sup> , мин	19,7 (19,1— 20,3)	17,3 (16,7— 18,0)	<0,001	26,2 (25,2— 27,3)	22,2 (20,9— 23,4)	<0,001	28,8 (27,2— 35,0)	20,2 (19,8— 20,6)	<0,001	34,1 (30,0— 38,1)	21,1 (20,1— 22,1)	<0,01
ЧСС <sup>4</sup> , мин	90,9 (87,1— 94,8)	76,1 (72,6— 79,6)	<0,001	100,1 (97,1— 103)	90,3 (86,8— 93,8)	<0,001	102,8 (98,7— 107)	89,6 (85,0— 94,1)	<0,001	118,9 (108— 130)	95,4 (87,2— 103,7)	0,001
SpO <sub>2</sub> , %	94,0 (93,5— 94,5)	96,3 (95,8— 96,8)	<0,001	90,9 (90,1— 91,6)	93,4 (92,5— 94,3)	<0,001	87,2 (84,9— 89,5)	94,7 (93,8— 95,6)	<0,001	75,9 (62,5— 89,2)	92,7 (91,8— 93,6)	0,003
Лейкоциты, ×10 <sup>6</sup> /л, n	7000 (6300— 7600)	7000 (6500— 7500)		8100 (7200— 8900)	7300 (6900— 7700)		7100 (6110— 8100)	7810 (7000— 8630)		11700 (4600— 18800)	7820 (5260— 10370)	
Палочкоядерные, ×10 <sup>6</sup> /л	638 (550— 726)	103 (57— 149)	0,0015	977 (777— 1177)	135 (102— 169)	<0,001	1076 (765— 1388)	189 (118— 259)	<0,001	1779 (987— 2571)	277 (83—567)	0,021
АЛТ, МЕ/л	42,7 (28,2— 57,3)	29,7 (24,8— 34,7)		44,9 (30,8— 59,1)	36,7 (30,2— 43,1)		62,6 (48,9— 76,3)	50,3 (34,6— 66,1)		82,6 (33,7— 131,5)	65,8 (3,6— 135,1)	
АСТ, МЕ/л	39,4 (31,7— 47,1)	30,7 (26,5— 34,7)		47,2 (38,3— 56,1)	37,7 (32,8— 42,6)		63,3 (50,9— 75,7)	44,8 (33,0— 56,5)	0,009	86,3 (47,6— 125,0)	45,5 (19,8— 71,1)	
Билирубин, мкмоль/л	11,9 (10,8— 13,0)	11,8 (10,8— 12,8)		11,9 (10,4— 13,5)	12,5 (11,2— 13,7)		10,4 (8,8— 12,1)	10,2 (8,9— 11,4)		13,1 (9,3— 16,8)	10,3 (7,3— 13,2)	
Мочевина, мкмоль/л	5,1 (4,1— 5,9)	5,2 (4,5— 5,7)		5,3 (4,8— 5,9)	5,2 (4,8— 5,5)		9,4 (7,5— 11,2)	7,2 (4,9— 9,4)		10,4 (6,5— 14,2)	5,4 (3,9—6,8)	0,015
Креатинин, мкмоль/л	99,2 (73,2— 125,2)	92,4 (71,4— 113,5)		81,9 (78,7— 85,0)	78,0 (75,1— 80,9)		117,3 (92,1— 142,4)	98,9 (78,5— 119,3)		115,3 (87,5— 143,2)	79,8 (65,3— 94,4)	0,023
A/H1N1/09, n (%)	6 (10,5)	44 (35,5)		43 (81,1)								

Примечание: \*указаны достоверные статистические различия в группах больных между показателями при госпитализации и при выписке из стационара; <sup>1</sup>показатели при госпитализации; <sup>2</sup>показатели при выписке из стационара; <sup>3</sup>ЧД — частота дыхания; <sup>4</sup>ЧСС — частота сердечных сокращений.

Представленные результаты лечения свидетельствовали о положительной динамике заболевания во всех группах больных. Установлены статистически достоверные различия между показателями у больных в группах при госпитализации и при выписке из стационара. У больных, перенесших ВП без осложнений, отклонений от нормы изучаемых показателей не было. У пациентов, перенесших пневмонические осложнения, после стационарного лечения отмечались умеренная тахипноэ, тахикардия, без изменений лабораторных показателей. По данным пульсоксиметрии, при выписке из стационара у 21,0% больных 1-й группы диагностирована ДН I степени, остальные пациенты из этой группы закончили стационарное лечение без ДН. Среди выписанных из стационара больных 2-й группы (ВП, осложненная ССВР) у 28,7% определялась ДН I степени и у 18,8% — II степени.

У пациентов после более тяжелых осложнений пневмонии при выписке из стационара снижение SpO<sub>2</sub>, свидетельствующее о ДН I степени, определялось у 46,8% обследованных лиц и практически у всех больных, перенесших ВП, осложненную септическим шоком (90,0%).

По данным рентгенографии органов грудной клетки, при выписке из стационара только у 45 (20,1%) больных отсутствовали изменения в легочной ткани. Результаты лучевой диагностики органов грудной клетки при выписке из стационара и отдаленные результаты в группах больных представлены в *табл. 7*.

Наиболее частыми изменениями в легочной ткани являлись усиление и/или деформация легочного рисунка, независимо от тяжести пневмонических осложнений. Почти у половины больных (48,7%) при выписке из стационара при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки отмечалась инфильтрация легочной ткани, у половины пациентов выявлены какие-либо двусторонние изменения в легких. Больные, закончившие стационарный этап лечения, у которых определялись изменения в легких, нуждались в дальнейшем амбулаторном наблюдении. Однако после окончания стационарного лечения продолжения

противовирусной и/или антибактериальной терапии пациентам не требовалось.

При выписке из стационара больным рекомендован прием антиоксиданта N-ацетилцистеина 1200 мг в сут в два приема в течение 22—24 нед. Отдаленные результаты изучали у 36 больных, перенесших пневмонию на фоне гриппа A/H1N1/09. Проведенная КТВР показала позитивные изменения в легких. В большинстве случаев у пациентов обеих групп сохранялись усиление или деформация легочного рисунка (36,1% из всех обследованных больных), обращало внимание наличие признаков интерстициальной инфильтрации (симптом «матового» стекла) у 41,7% больных. При дополнительном обследовании больных данных о ДН не получено. При 6-минутной шаговой пробе одышка по шкале BORGa соответствовала 2,1 балла [95% ДИ: 1,8—2,4]; SpO<sub>2</sub> до пробы составила 94,0% [95% ДИ: 93,1—95,0], после 6-минутной шаговой пробы SpO<sub>2</sub> — 93,8% [95% ДИ: 92,5—95,2]. Полученные результаты свидетельствовали о необходимости дальнейшего наблюдения за больными и продолжения терапии N-ацетилцистеином.

Анализ больничной летальности у больных пневмонией на фоне гриппа A/H1N1/09 позволил установить, что среди больных с ожирением летальность составила 30,0%, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких — 16,3% и среди больных с артериальной гипертензией — 13,6%.

Обращал внимание высокий процент летальности среди больных, находящихся на ИВЛ. Это были пациенты, госпитализированные в тяжелом или крайне тяжелом состоянии с уровнем SpO<sub>2</sub> 81,2% [95% ДИ: 75,9—86,5]; 33 (84,6%) человека из 39 — с двусторонним поражением легких; уровень общего прокальцитонина составил (4,61±3,19) нг/мл. Продолжительность ИВЛ проводилась в течение (7,1±6,5) сут. У 22 (91,7%) из 24 умерших больных, находящихся на ИВЛ, диагностирован тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью или септический шок, 18 пациентов страдали ожирением III—IV степени — 0,46 [95% ДИ: 0,30—0,63]. Показатели летальности в различных группах больных представлены в *табл. 8*.

Т а б л и ц а 7

Результаты лучевой диагностики органов грудной клетки (ОГК) при выписке из стационара в группах больных, М (95% ДИ)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Сроки проведения рентгенографии ОГК с начала заболевания, сут, <i>n</i>	16,4 (15,1—17,8) 57	20,6 (19,2—22,0) 122	22,5 (20,1—24,9) 35	29,1 (19,4—38,8) 10
Сроки проведения рентгенографии ОГК со дня госпитализации, сут, <i>n</i>	11,2 (10,0—12,4) 57	15,0 (13,7—16,3) 122	16,5 (14,3—18,8) 35	24,2 (15,4—33,0) 10
Отсутствие изменений в легочной ткани, <i>n</i>	0,28 (0,16—0,40) 16	0,16 (0,10—0,23) 20	0,20 (0,06—0,34) 7	0,20 (—0,10—0,50) 2
Инфильтрация легочной ткани, <i>n</i>	0,37 (0,24—0,50) 21	0,5 (0,41—0,59) 61	0,63 (0,20—0,54) 22	0,5 (0,13—0,87) 5
Усиление и/или деформация легочного рисунка, <i>n</i>	0,65 (0,52—0,78) 37	0,69 (0,61—0,77) 84	0,69 (0,52—0,85) 24	0,7 (0,36—1,04) 7
Плевральные изменения, <i>n</i>	0,02 (—0,02—0,05) 1	0,07 (0,02—0,11) 8	0,23 (0,08—0,37) 8	0,2 (—0,1—0,5) 2
Двусторонние изменения в легких, <i>n</i>	0,53 (0,39—0,66) 30	0,44 (0,35—0,53) 54	0,60 (0,43—0,77) 21	0,7 (0,36—1,04) 7

Показатели летальности в различных группах больных

Показатель	Всего, n=250	Группа 1, n=57	Группа 2, n=124	Группа 3, n=53	Группа 4, n=16
Общая летальность, n (%)	26 (10,4)	0	2 (1,6)	18 (34)	6 (37,5)
Летальность в ОРИТ, n (%)	26 (24,1)	0	2 (5,1)	18 (34)	6 (37,5)
Летальность среди больных на ИВЛ, n (%)	24 (63,2)	0	2 (50)	16 (69,6)	6 (50)

Результаты нашего исследования установили высокий риск поражения органов дыхания при гриппе А/Н1N1/09. Наиболее неблагоприятным фактором, оказывающим влияние на исход заболевания при гриппе А/Н1N1/09 у больных с тяжелой пневмонией, является ОРДС с острой ДН. Поражения легких при гриппе А/Н1N1/09 отличаются двусторонним характером. Показано, что ожирение является наиболее значимым фактором риска неблагоприятного исхода пневмонии у больных с гриппом А/Н1N1/09 в отличие от прошлых пандемий гриппа. У больных, перенесших пневмонию на фоне гриппа А/Н1N1/09, независимо от тяжести после окончания противовирусной терапии и АБТ сохраняется инфильтрация легочной ткани с усилением легочного рисунка, сопровождающаяся ДН I степени и не требующая продолжения противовирусной и антибактериальной терапии. Длительное применение N-ацетилцистеина в суточной дозе 1200—1800 мг обеспечивает положительную динамику патологических изменений в легочной ткани.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. — М., 2010.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999.
3. Клинико-организационное руководство. Порядок оказания медицинской помощи при инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А/Н1N1/Калифорния/04/09, жителям Свердловской области. — Екатеринбург, 2009.
4. Bone R.C. Systemic inflammatory response syndrome: a unifying concept of systemic inflammation / R.C. Bone // A. Fein, A. Abraham. Sepsis and Multiorgan Failure. — Philadelphia, Pa: Lippencott, Williams, & Wilkins, 1997. — P.1—10. [Guideline].
5. Bone, R.C. And the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra // Chest. — 1992. — Vol. 101. — P.1644—1655.
6. Borgatta, B. The 2009 Influenza A /H1N1/ Pandemic-A Blast from the Past / B. Borgatta, J. Rello // US Respiratory Disease. — 2010. — Vol. 6. — P.65—70.
7. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A /H1N1/ Virus Infection / E. Bautista, T. Chotpitayasonondh, Z. Gao [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P.1708—1719.
8. Rai, S. Swine-Origin Influenza A/H1N1/09: / S. Rai, S. Rane, S. Kumar [et al.] // An Update. Bombay Hospital Journal. — 2009. — Vol. 51 (3). — P.331—341.
9. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet [et al.] // Intensive Care Med. — 2008. — Vol. 34(1). — P.17—60.
10. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic /H1N1/09 Influenza and other Influenza Viruses.

© Ю.М. Маркелов, 2011

УДК 616-002.5

## ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ И ПРИОРИТЕТНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ОГРАНИЧЕНИЮ ЕГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ В КАРЕЛИИ

**ЮРИЙ МИХАЙЛОВИЧ МАРКЕЛОВ**, канд. мед. наук, доцент, зав. курсом фтизиопульмонологии кафедры лучевой диагностики и терапии медицинского факультета Петрозаводского государственного университета, тел. 57-07-28, e-mail: markelov@psu.karelia.ru

**Реферат.** В Республике Карелия в течение последних 10 лет отмечен рост частоты первичной (с 2,8% до 30,9%) и вторичной (с 11% до 77,3%) множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Молекулярно-генетические исследования 119 штаммов МБТ выявили, что абсолютное большинство штаммов с МЛУ (90,9%), циркулирующих на территории Карелии, принадлежали к генетическому семейству *Beijing*. Туберкулез (ТБ) с МЛУ ассоциировался с наиболее социально дезадаптированной частью больных, сопровождался выраженными деструктивными изменениями, массивным и стойким бактериовыделением, частыми отрывами от лечения, что способствовало быстрому эпидемическому распространению. Важнейшими противоэпидемическими мероприятиями по предупреждению дальнейшего распространения ТБ с МЛУ является быстрая идентификация бациллярных больных с ускоренным определением резистогаммы в сочетании с повышением эффективности лечения: назначение адекватной, соответствующей спектру ЛУ, контролируемой химиотерапии в сочетании с социальной и психологической поддержкой для ее завершения в специализированных стационарах для лечения больных с МЛУ.

**Ключевые слова:** туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, молекулярно-генетические особенности, противоэпидемические мероприятия.

# FEATURES OF TUBERCULOSIS WITH PLURAL DRUG RESISTANCE AND PRIORITIZED ACTIVITIES AIMED AT LIMITATION OF ITS SPREAD IN KARELIA

*YU.M. MARKELOV*

**Abstract.** During past 10 years forms of multi-drug resistance both initial (from 2,8% to 30,9%) and secondary (from 11% to 77,3%) have become much more frequent in Karelia. Molecular-genetic studies of 119 strains of *Mycobacterium Tuberculosis* revealed that absolute majority of strains with multidrug resistance (90,0%), circulating within the territory of Karelia, belonged to the genetic family of Beijing. Tuberculosis with plural drug resistance was associated with the most socially maladjusted part of patients, and was accompanied with symptomatic destructive changes, massive and stable bacterioexcretion, frequent interruption of treatment, which caused fast epidemic spread in Karelia. The most important antiepidemic activities aimed at prevention of further spread of TB with multi-drug resistance include fast identification of bacillary patients with urgent determination of resistogram in combination with increased efficiency of therapy: prescription of adequate and controlled drug therapy, corresponding to the spectrum of drug-resistance combined with social and psychological support in order to complete it in specialized hospital for treatment of patients with multi-drug resistance.

**Key words:** tuberculosis with multi-drug resistance, molecular-genetic specifics, antiepidemic activities.

К числу основных факторов, приводящих к росту смертности, снижению эффективности лечения и способствующих распространению туберкулезной инфекции, относится лекарственная устойчивость (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), особенно множественная лекарственная устойчивость (МЛУ). Распространение туберкулеза (ТБ) с МЛУ является следствием неудовлетворительного проведения противотуберкулезных мероприятий. Особое значение борьба с МЛУ ТБ принимает в условиях быстрого распространения ВИЧ-инфекции, на фоне которой эпидемии МЛУ ТБ могут приобретать взрывной характер [8, 12]. Важным условием успешного проведения мероприятий по ограничению и предупреждению ТБ с МЛУ является изучение его клинико-эпидемиологических особенностей и влияние используемых эмпирических режимов химиотерапии (ХТ) на формирование новых случаев ТБ с МЛУ.

Нами проведен анализ причин распространения ТБ с МЛУ в Карелии за последние 10 лет (1999—2008 гг.) и его бактериологических особенностей. 119 штаммов МБТ от впервые выявленных больных легочным ТБ (40 штаммов с сохраненной лекарственной чувствительностью, 54 штамма с МЛУ и 25 штаммов с полирезистентностью) были подвергнуты генотипированию. Из 119 штаммов 46 были подвергнуты генотипированию методом IS6110-RFLP [11] — в референс-лаборатории Национального института общественного здоровья (НИОЗ) г. Осло (Норвегия); 73 — методом ПЦП с инвертированными праймерами Ris1 и Ris2, расположенными на терминальных участках элемента IS6110 [10] и 11 — методом IS6110-RFLP — в лаборатории молекулярной микробиологии ФГУН СПбНИИЭМ им. Пастера Роспотребнадзора [11]. Клинические исследования основаны на изучении 306 историй болезни больных легочным туберкулезом с бактериовыделением, находившихся на лечении в Республиканском противотуберкулезном диспансере Республики Карелии (РК) в 2002—2007 гг. В зависимости от результатов определения ЛУ все больные были разделены на группы: впервые выявленные больные с сохраненной лекарственной чувствительностью (ЛЧ) — 73 чел., впервые выявленные больные с полирезистентностью (ПР) — 63 чел., впервые выявленные больные с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) — 105 чел., контингенты с МЛУ — 65 чел. (приобретенная МЛУ). Среди больных

с впервые выявленной МЛУ (105 чел.) у 80 чел. была первичная МЛУ и у 25 чел. — приобретенная. Средний возраст обследованных составил (40,25±0,69) года. В группе с ЛЧ — (41,05±1,59) года; в группе с МЛУ — (40,28±0,89) года; в группе с ПР — (40,05±1,62) года. Все больные на стационарном этапе до определения спектра ЛУ получали эмпирические режимы ХТ: впервые выявленные больные — I режим (HRZE); больные, ранее получавшие лечение (рецидив ТБ), — IIА режим (SHRZE); больные, прервавшие лечение или с высоким риском развития МЛУ, — IIБ режим (RZEKPtFg) (в соответствии с приказом МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109).

Анализ эпидемиологической ситуации, частоты и распространенности ЛУ в Карелии выявил следующие особенности. Несмотря на некоторую стабилизацию показателя заболеваемости в Карелии, в течение последних 3 лет отмечается резкий рост как первичной МЛУ (в 10 раз) с 2,8% до 30,9% ( $p < 0,05$ ), так и вторичной МЛУ (среди ранее лечившихся больных) с 11% до 77,3% ( $p < 0,05$ ). Удельный вес первичной МЛУ в Карелии в 3 раза в 2007 г. превысил аналогичный показатель по Российской Федерации (рис. 1).

Наибольший удельный вес больных с МЛУ среди бацилловыделителей на территории Карелии отмечен в пригородных районах — Прионежском и Пряжинском (71—75,6% от числа больных ТБ с МБТ(+) в данных районах), где оседает наибольшее количество социально дезадаптированных лиц. Резкое увеличение первичной МЛУ свидетельствует о быстром, эпидемическом характере распространения случаев ТБ с МЛУ и является следствием увеличения случаев ТБ с МЛУ среди контингентов-бактериовыделителей. Быстрое распространение МЛУ в Карелии происходило на фоне увеличения частоты полирезистентности (ПР) среди контингентов. Так, одновременная ЛУ к 3 и более препаратам 1-го ряда среди контингентов с 1999 г. по 2008 г. увеличилась более чем в 2 раза с 31,2% до 77,3% ( $p < 0,05$ ), в том числе SHE — с 20,2% до 61,9% ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Как отражение вторичной ЛУ среди контингентов в РК отмечено увеличение в 3 раза первичной ЛУ к 3 и более препаратам среди впервые выявленных больных с 10,2% до 30,9% ( $p < 0,05$ ), в том числе SHE — с 8,4% до 16,2% ( $p < 0,05$ ) (см. рис. 2).

Анализ результатов генотипирования 119 штаммов МБТ, выделенных от впервые выявленных больных

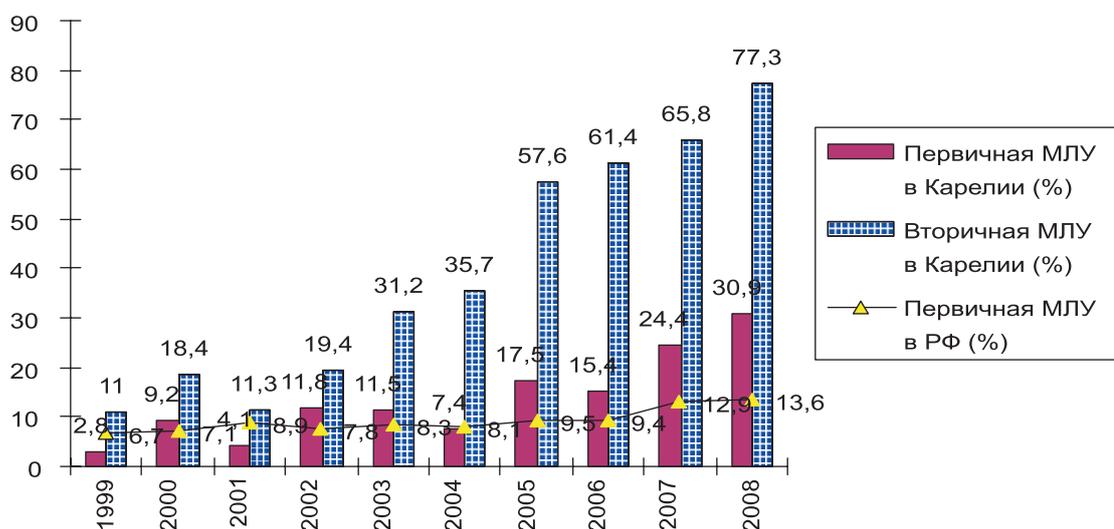


Рис. 1 Динамика первичной и вторичной множественной лекарственной устойчивости в Карелии и РФ

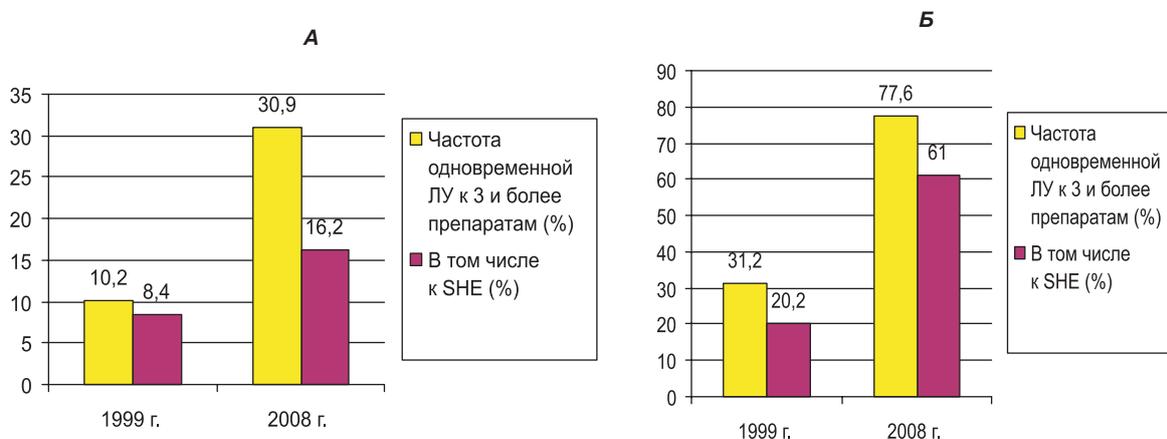


Рис. 2. Нарастание частоты лекарственной устойчивости к трем и более препаратам среди впервые выявленных больных (А) и контингентов-бактериовыделителей (Б) (1999—2008 гг.)

легочным ТБ, показал (табл. 1), что подавляющее большинство (92,5%) МЛУ штаммов ( $n=54$ ) и половина полирезистентных штаммов по результатам генотипирования принадлежали к генетическому семейству *Beijing*. Исследованиями, проведенными ранее, установлена связь тяжелых остро прогрессирующих форм легочного ТБ с генотипом *Beijing* [6]. У 36 (87,8%) из 41 ЛЧ штаммов выявлены другие генотипы (не *Beijing*). Из 54 МЛУ штаммов 37 (68,5%) обладали тотальной устойчивостью к ПТП I ряда. У 29 штаммов МБТ, обладавших МЛУ по результатам определения устойчивости к препаратам методом абсолютных концентраций, был изучен спектр мутаций в гене *groV*, контролирующей устойчивость к рифампицину [10]. Из них 25 штаммов принадлежали к генотипу *Beijing*.

Таблица 1

Характеристика 119 штаммов МБТ, выделенных от впервые выявленных больных в Республике Карелия

Генотип МБТ	Отношение к ПТП I ряда					
	МЛУ		ПР		ЛЧ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Beijing</i>	50	92,6	13	52	4	10
Другие (не <i>Beijing</i> )	4	7,4	12	48	36	90
Итого	54	100	25	100	40	100

Как видно из табл. 2, установлено полное совпадение результатов определения устойчивости к препарату с помощью культурального и молекулярно-генетического методов. Устойчивость к рифампицину подавляющего большинства (22 из 25) штаммов генотипа *Beijing* была обусловлена мутацией TCG(Ser)→TTG(Leu) в кодоне 531, ассоциированной с высоким уровнем устойчивости к рифампицину и кросс-резистентностью к рифабутинам. Известно, что данная мутация ассоциирована с высоким уровнем устойчивости к рифампицину и кросс-резистентностью к рифабутинам *in vitro* и не снижает жизнеспособности МБТ [3]. Полученные данные согласуются с существующими представлениями о связи МЛУ с принадлежностью МБТ к генотипу *Beijing* на территории России [2, 4, 7, 9]. Результаты проведенных

Таблица 2

Мутации в гене *groV* у МЛУ штаммов МБТ различных генотипов ( $n=29$ )

Мутация в гене <i>groV</i>	Число штаммов	Генотип	
		<i>Beijing</i>	не <i>Beijing</i>
531TCG→TTG	24	22	2
526CAC→GAC	2	1	1
516GAC→GTC	3	2	1

молекулярно-генетических исследований демонстрируют эпидемическую опасность МЛУ штаммов генотипа *Beijing*, доминирующих на территории Республики Карелии. Таким образом, выявленные особенности повышают эпидемическую опасность больных с МЛУ и способствуют распространению случаев первичной МЛУ среди населения Карелии.

Проведенный анализ 306 историй болезни больных легочным ТБ, в том числе 170 с МЛУ, показал, что ТБ с МЛУ достоверно чаще был ассоциирован с группой социально дезадаптированных лиц (злоупотребляющих алкоголем — 55,3%, находившихся ранее в местах лишения свободы — 20,6%), чем с группой с сохраненной лекарственной чувствительностью (41% и 8,2% соответственно) ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Больные ТБ с МЛУ, состоящие преимущественно из социально дезадаптированных лиц, в силу особенностей поведения представляли наибольшую эпидемическую опасность. Данная категория не склонна выполнять санитарно-противоэпидемические мероприятия, уклоняется от обследования и лечения, а в связи с алкоголизмом имеет множественные случайные контакты среди населения. Так, по данным А.В. Васильева и А.Н. Гришко [1], число многочисленных случайных контактов, особенно в условиях города, чрезвычайно велико, а число лиц, контактных с больными, оказывается в 15 раз выше официально зарегистрированных и составляет до 50 человек в день. Особенности клинико-рентгенологических проявлений и течения ТБ с МЛУ явилось достоверно более частое наличие деструктивных изменений легочной ткани, которое сопровождалось массивным и длительным бактериовыделением (табл. 4).

Так, если по распределению клинико-рентгенологических форм и обширности поражения легочной паренхимы группы с сохраненной ЛЧ (63 человека) и МЛУ (170 человек) достоверно не отличались, то среди впервые выявленных больных с МЛУ множественные полости распада встречались в 1,5 раза чаще (МЛУ — 63,8%; ЛЧ — 42,5%) ( $p < 0,05$ ), а крупные и гигантские полости распада — в 3 раза чаще (МЛУ — 21%; ЛЧ — 6,9%) ( $p < 0,05$ ). Преобладание деструктивных изме-

нений легочной ткани при ТБ с МЛУ в 1,9 раза чаще сопровождалось массивным бактериовыделением, чем в группе с сохраненной ЛЧ (МЛУ — 52,2%; ЛЧ — 28,2%) ( $p < 0,05$ ). Особенностью течения ТБ с МЛУ явилось наличие массивного и стойкого бактериовыделения, сохраняющегося на протяжении первых 4 мес ХТ. Показатели эффективности лечения на стационарном этапе при использовании стандартных эмпирических режимов ХТ существенно отличались в зависимости от вида ЛУ (рис. 3).

В группе больных с МЛУ показатели абацеллирования по мазку мокроты были в 2,5 раза ниже, чем в группе с сохраненной ЛЧ, и составили по мазку мокроты 37,6%. Летальность в группе больных с впервые выявленным ТБ с МЛУ была в 3,7 раза выше, чем среди больных с сохраненной ЛЧ, и составили 16,2%. Отрывы от лечения в группе с МЛУ составили 35,2% и встречались в 1,8 раза чаще, чем в группе с сохраненной ЛЧ ( $p < 0,05$ ), что связано с наиболее социально дезадаптированным составом больных с МЛУ (злоупотребление алкоголем у 1/2 больных с МЛУ и пребывание в МЛС у 1/5 больных с МЛУ). Одной из причин частых отрывов от лечения на стационарном этапе среди больных с МЛУ явилась необходимость более длительного лечения в условиях стационара. Если среди оторвавшихся от лечения в группе с сохраненной лекарственной чувствительностью абацеллированы по результатам микроскопии мазка мокроты практически все пациенты, то среди больных с полирезистентностью — в 25%, а среди с МЛУ в 62,4% сохранялось обильное бактериовыделение, последние представляли серьезную эпидемиологическую опасность. Наиболее низкая эффективность лечения отмечалась среди контингентов с МЛУ. Данная группа являлась наиболее эпидемиологически неблагоприятной как по массивности бактериовыделения (57,2% имели до начала лечения КУБ 2+ и КУБ 3+), так и по спектру ЛУ (83% имели тотальную устойчивость к препаратам I ряда). Абацеллирование в этой группе по микроскопии мазка мокроты составило 18,5%, а по посеву мокроты — 12,3%, что достоверно ниже, чем в группе с первичной МЛУ, — 31,6% и 28,6% соответственно ( $p < 0,05$ ), а летальность более чем в 2 раза

Т а б л и ц а 3

**Особенности социального состава больных с сохраненной лекарственной чувствительностью (ЛЧ)**

Социальная характеристика больных	Группа с МЛУ (n = 170)		Группа с ЛЧ (n = 63)		Достоверность различий по Фишеру, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Имеющие постоянную работу	32	18,8	26	35,6	< 0,05
БОМЖ	14	8,2	4	5,5	> 0,05
Пребывание в МЛС	35	20,6	6	8,2	< 0,05
Наличие хронического алкоголизма	94	55,3	30	41	> 0,05

Т а б л и ц а 4

**Обширность поражения легочной ткани, частота деструктивных изменений и обильность бактериовыделения среди впервые выявленных больных с МЛУ с сохраненной лекарственной чувствительностью**

Признаки	Группа с МЛУ (n = 105)		Группа с ЛЧ (n = 63)		Достоверность различий по Фишеру, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Поражение более одной доли легких и субтотальное поражение	45	42,9	29	39,8	> 0,05
Двустороннее поражение	61	58,1	49	67,1	> 0,05
Множественные полости распада	67	63,8	31	42,5	< 0,05
Полости распада более 3 см и гигантские полости распада	22	21	5	6,9	< 0,05
Обильное бактериовыделение по мазку мокроты (КУБ 2+ и КУБ 3+)	58	55,2	21	28,2	< 0,05

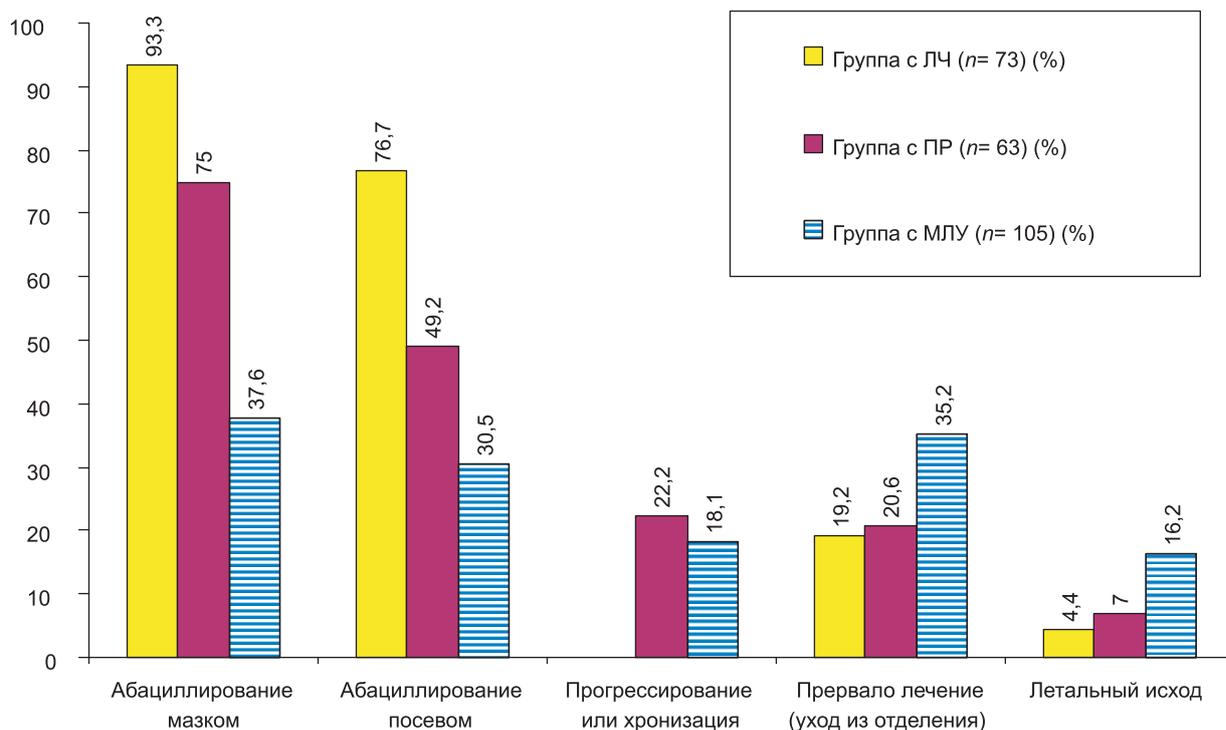


Рис. 3. Результаты стационарного этапа лечения впервые выявленных больных с сохраненной лекарственной чувствительностью (ЛЧ), полирезистентностью и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ)

превысила аналогичный показатель при первичной МЛУ и составила 38,5% ( $p < 0,05$ ).

Проведенный анализ причин формирования приобретенной МЛУ выявил значительную частоту амплификации ЛУ на фоне эмпирических, стандартных режимов химиотерапии (ХТ). Амплификация ЛУ на фоне эмпирических режимов ХТ (I-HRZE; IIA-SHRZE; IIB-RZEKPtFg) явилась причиной приобретенной МЛУ у 32 из 90 (35,5%) больных (табл. 5).

Причинами амплификации явилось широкое распространение ПР, особенно в виде SH или SHE, а

также высокий удельный вес одновременной ЛУ к 3 и более препаратам как среди впервые выявленных больных ТБ, так и контингентов ТБ, на фоне которой стандартизированные режимы ХТ (I-HRZE или IIA-SHRZE) приводили к быстрому присоединению ЛУ к R с формированием приобретенной МЛУ (амплификация к R встречалась наиболее часто — 47,3% среди всех случаев амплификации). Как видно из табл. 6, частота амплификации ЛУ на фоне различных режимов ХТ (I-HRZE-38,2%, IIA-SHRZE-23,6% и IIB-RZEKPtFg-38,2%) достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ).

Таблица 5

**Причины формирования приобретенной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и социальная характеристика больных (n=90)**

Причины приобретенной МЛУ	Общее количество больных		Хронический алкоголизм		Пребывание в МЛС		Лица БОМЖ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
В результате амплификации (I гр.)	32	35,6	11	34,3	5	15,6	—	—
В результате перерывов и нерегулярной ХТ (II гр.)	53	58,8	26	49,1	21	39,6	8	16,7
В результате внутрибольничного заражения	5	5,6	—	—	—	—	—	—
Всего с приобретенной МЛУ	90	100	37	41,1	26	28,8	8	8,8
Достоверность различий между I и II гр. ( $X^2$ ), $p$	—		$>0,05$		$<0,05$		$<0,05$	

Таблица 6

**Частота амплификации на фоне различных режимов химиотерапии (ХТ)**

Режимы ХТ	Среди всех случаев амплификации		Среди случаев формирования приобретенной МЛУ	
	Абс.	%	Абс.	%
I (HRZE)	21	38,2	17	53
IIA (SHRZE)	13	23,6	7	21,9
IIB (RZEKPtFg)	21	38,2	8	25,0
Всего	55	100	32	100
Достоверность различий: $p^*$ ; $p^{**}$ ; $p^{***}$	$* > 0,05$ ; $** > 0,05$ ; $*** > 0,05$		$* > 0,05$ ; $** > 0,05$ ; $*** > 0,05$	

Примечание:  $p^*$  — достоверность различий между режимами I и IIA;  $p^{**}$  — достоверность различий между режимами IIA и IIB;  $p^{***}$  — достоверность различий между режимами IIB и I.

Среди случаев формирования приобретенной МЛУ достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) амплификация развивалась на фоне I режима ХТ (53%), чем на фоне IIA (21,9%) или IIB (25%), Полученные данные можно объяснить тем, что лечение впервые выявленных больных, как правило, проводилось с использованием I режима ХТ (HRZE), а среди них у абсолютного большинства имелась ЛУ в виде SH или SHE с развитием на фоне ХТ МЛУ в виде SHR или SHRE. Этим фактом объясняется также, что при МЛУ в абсолютном большинстве отмечалась тотальная или субтотальная ЛУ к препаратам 1-го ряда (тотальная ЛУ к препаратам 1-го ряда среди контингентов составила 83%). Выявлена четкая зависимость между частотой амплификации ЛУ и количеством препаратов, к которым изначально определялась ЛУ. Так, на фоне стандартных режимов ХТ амплификация в 2,7 раза чаще встречалась при наличии одновременной ЛУ к 3—4 препаратам, чем к 2 препаратам (69,1% и 25,5%), и только в 5,5% — при монорезистентности (рис. 4).

С другой стороны, причинами амплификации ЛУ и формирования МЛУ явились поздняя диагностика наличия ЛУ и ее спектра: информация о наличии ЛУ и ее спектре, как правило, приходила через 3 месяца и позднее от начала лечения. Подобная ситуация приводила к длительному и неадекватному лечению с развитием амплификации у значительного числа больных и формированию МЛУ (35,5% среди всех случаев приобретенной МЛУ). Мы не получили достоверных различий частоты амплификации на фоне режимов IIA и IIB (частота амплификации 21,9% и 25% соответственно). Данная ситуация связана с тем, что среди контингентов больных ТБ в абсолютном большинстве преобладали больные с МЛУ, при которой в 83% отмечалась тотальная устойчивость к препаратам 1-го ряда, в том числе в 62,9% и к канамицину (К). Назначение в данной ситуации дополнительно 2 резервных препаратов (Pt и Fg) не предотвращало развитие амплификации ЛУ. Таким образом, широкое использование при лечении контингентов в качестве эмпирического режима ХТ IIA (SHRZE), наряду с недостаточным контролем за приемом препаратов и частыми отрывами от лечения, способствовали амплификации ЛУ и резкому увеличению вторичной МЛУ среди контингентов с 11% до 77,3% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что ТБ с МЛУ достоверно чаще, чем формы ТБ с сохраненной ЛЧ, сопровождался выраженными деструктивными изменениями и обильным и длитель-

ным бактериовыделением, низкой эффективностью лечения (абациллирование мазком мокроты на стационарном этапе — 37,6%) и высокой летальностью (16,2%). Низкой эффективности лечения также способствовала поздняя диагностика МЛУ и частая амплификация ЛУ к противотуберкулезным препаратам, которая возникала на фоне стандартных режимов ХТ. ТБ с МЛУ ассоциировался с наиболее социально дезадаптированной группой больных, которые в силу особенностей поведения, частой алкоголизацией и отрывами от лечения представляют наибольшую эпидемиологическую опасность. Исследования проведенные в доантибактериальный период показали, что часть больных ТБ с бактериовыделением (по некоторым данным до 50% больных) могут прожить 5 лет и более без лечения, что создает реальную угрозу распространения ТБ с МЛУ. Эпидемической опасности ТБ с МЛУ способствует его ассоциированность с генотипом *Beijing*, обладающего повышенной вирулентностью и сохраняющего повышенную жизнеспособность [2, 3], несмотря на мутацию TCG(Ser)→TTG(Leu) в кодоне 531, обуславливающую его устойчивость к рифампицину. Полученные данные свидетельствуют о повышенной эпидемической опасности ТБ с МЛУ, способствующие его быстрому эпидемическому распространению на территории Карелии.

#### Выводы:

1. В течение последних 10 лет в Республике Карелия отмечается рост более чем в 2 раза одновременной ЛУ к 3 и более препаратам 1-го ряда как среди контингентов, так и среди впервые выявленных больных. Наиболее неблагоприятным является рост ТБ как с первичной МЛУ (с 2,8% до 30,9%), так и вторичной (с 11% до 77,3%).

2. Учитывая выявленную ассоциированность ТБ с МЛУ с наиболее социально дезадаптированной группой больных, необходимо использовать микроскопию мазка мокроты в качестве скрининга обследования маргинальных групп населения с целью раннего выявления бациллярных форм ТБ, в том числе с МЛУ, с учетом установленного обильного и длительного бактериовыделения при МЛУ ТБ.

3. Одной из частых причин формирования приобретенной МЛУ явилась амплификация ЛУ, возникавшая на фоне эмпирических режимов ХТ. Амплификация МЛУ МБТ обусловлена широкой распространенностью ЛУ одновременно к 3 препаратам (к SHE — 61,9% среди контингентов) и поздней диагностикой ЛУ. На этом фоне эмпирические, стандартизированные режимы

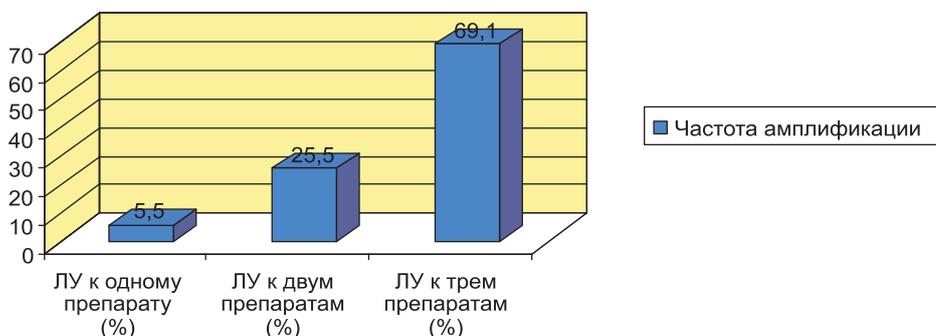


Рис. 4. Частота амплификации лекарственной устойчивости на фоне химиотерапии в зависимости от исходной лекарственной устойчивости

ХТ приводили к присоединению ЛУ к рифампицину и формированию приобретенной МЛУ.

4. Использование ИБ режима в качестве эмпирического для лечения больных с высоким риском множественной лекарственной устойчивости в Карелии не приводило к достоверно значимому уменьшению частоты амплификации ЛУ по сравнению с режимом IIA, в связи с превалированием тотальной устойчивости к препаратам 1-го ряда среди случаев МЛУ ТБ.

5. Необходимо включить ускоренные методы определения ЛУ в алгоритм обследования бациллярных форм ТБ с целью быстрой верификации ЛУ, в том числе МЛУ и назначения адекватной ХТ в соответствии с выявленной резистогаммой, предотвращающей амплификацию ЛУ.

6. Учитывая ассоциированность ТБ с МЛУ с наиболее социально дезадаптированной группой больных, необходимо сочетать организацию раннего выявления и лечения легочного ТБ с МЛУ с различными мерами социальной поддержки для мотивации к обследованию и лечению.

7. Учитывая повышенную эпидемиологическую опасность ТБ с МЛУ, сопровождающегося массивным и длительным бактериовыделением, ассоциированность ТБ с МЛУ с генотипом *Beijing*, необходимо проводить лечение больных с МЛУ в специализированных стационарах с повышенными мерами инфекционного контроля, исключающих внутрибольничную передачу штаммов МЛУ и его дальнейшее распространение.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Васильев, А.В.* Особенности очагов туберкулеза в современных условиях крупного города / А.В. Васильев, А.Н. Гришко // 6-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 1—4 июля. — Новосибирск, 1996. — С.2188.

2. Влияние лекарственной устойчивости на фитнес микобактерий туберкулеза генотипа W-Beijing / О.С. Тунгусова, А.О. Марьяндышев, Д.А. Каугант [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезни легких. — 2005. — № 11. — С.46—50.
3. *Маничева, О.А.* Лекарственная чувствительность мусcobacterium tuberculosis в сопоставлении с их жизнеспособностью, цитотоксичностью, генотипом и течением процесса у больных туберкулезом органов дыхания / О.А. Маничева, Е.Б. Ласунская, В.Ю. Журавлев // Проблемы туберкулеза и болезни легких. — 2008. — № 12. — С.18—22.
4. *Нарвская, О.В.* Геномный полиморфизм мусcobacterium tuberculosis и его значение в эпидемическом процессе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.В. Нарвская. — СПб., 2003. — 35 с.
5. Российская Федерация. М-во здравоохранения РФ. Приказ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
6. *Скворцова, Л.А.* Туберкулез сегодня: способность возбудителя, клиника и лечение / Л.А. Скворцова, М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова // Проблемы туберкулеза и болезни легких. — 2005. — № 11. — С.6—9.
7. *Тунгусова, О.С.* Бактериология и молекулярная генетика микобактерий туберкулеза / О.С. Тунгусова. — Архангельск: Изд-во Центр СГМУ, 2003. — 102 с.
8. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis. Epidemiology and clinical outcomes / T.R. Frieden, L.F. Sherman, K.L. Maw [et al.] // JAMA. — 1996. — Vol. 276. — P.1229—1235.
9. *Glynn J., Whitley J., Bifani P.* [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 8. — P.843—849.
10. *Mokrousov I., Otten T., Vyazovaya A.* [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 22. — P.342—348.
11. *Van Embden J., Cave D., Crawford J.* [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1993. — Vol. 31. — № 2. — P.406—409.
12. CDC. Epidemiologic notes and reports nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons — Florida and New-York // MMWR. Morb. Mortal Wkly. Rep. — 1999. — Vol. 40. — P.585—591.

© А.В. Потанин, И.Ю. Визель, В.П. Потанин, А.А. Визель, 2011

УДК 616.428-072.1+616.24-002.5-072.1

## ИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ СИНДРОМАХ ВНУТРИГРУДНОЙ ЛИМФАДЕНОПАТИИ И ДИССЕМИНАЦИИ

**АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ ПОТАНИН**, канд. мед. наук, врач 1-го торакального отделения ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ»

**ИРИНА ЮРЬЕВНА ВИЗЕЛЬ**, канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ»

**ВЛАДИМИР ПЕТРОВИЧ ПОТАНИН**, докт. мед. наук, профессор, зав. 1-м торакальным отделением ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ»

**АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ»

**Реферат.** Клинические диагнозы 321 больного с рентгенологическими синдромами внутригрудной лимфаденопатии, диссеминации и их сочетаниями были сопоставлены с результатами биопсии. Показана целесообразность гистологической верификации диагноза. Наиболее частыми окончательными диагнозами были саркоидоз и лимфома.

**Ключевые слова:** видеоторакоскопическая хирургия, диссеминация, лимфаденопатия.

## INVASIVE DIAGNOSIS AT INTRATHORACIC SYNDROMES OF LYMPHADENOPATHY AND DISSEMINATIONS

**A.V. POTANIN, I.YU. VIZEL, V.P. POTANIN, A.A. VIZEL**

**Abstract.** The clinical diagnoses of 321 patients with radiological syndromes of an intrathoracic lymphadenopathy, a dissemination and their combinations have been compared with results of biopsy. The expediency of histological verification of the diagnosis is shown. The sarcoidosis and a lymphoma were the most frequent definitive diagnoses.

**Key words:** Videoassist thoracic surgery, dissemination, lymphadenopathy.

Диагностика внутригрудных лимфаденопатий и диссеминаций остается важной клинической проблемой, поскольку в дифференциальную диагностику этих состояний входят эпидемиологически опасный туберкулез, требующие ранней диагностики опухолевые и интерстициальные заболевания, гранулематозы [1, 2, 3, 4]. Инвазивные методы установления диагноза входят в международные рекомендации и в программы тренингов молодых врачей [6, 7]. В связи с этим представилось актуальным проследить диагностический путь и оценить спектр установленных диагнозов при инвазивной верификации внутригрудной патологии.

Целью данной работы было сопоставление диагнозов на трех этапах обследования пациентов с синдромами внутригрудной лимфаденопатии, диссеминации или их сочетания на уровне первичного направления к пульмонологу/торакальному хирургу, после обследования в специализированном учреждении (пульмонологическом, онкологическом или фтизиатрическом) и после проведения инвазивной верификации диагноза.

Этот диагностический путь был отслежен у 321 пациента [115 мужчин и 206 женщин в возрасте от 16 до 82 лет, в среднем (43,6±0,8) года]. У 264 (82,2%) из них была внутригрудная лимфаденопатия, у 43 (13,4%) — легочная диссеминация и у 14 (4,4%) — сочетание этих лучевых синдромов. У 281 (87,2%) из них были жалобы со стороны органов дыхания, у 13 (4%) — жалобы относились к другим органам и системам, у 26 (8,1%) патология была выявлена при профилактическом рентгенологическом исследовании органов грудной клетки и у 1 (0,3%) — при исследовании других органов.

В анализ были включены пациенты, у которых окончательный диагноз не был установлен после клинического, лучевого, функционального и бронхологического обследования. Наиболее частым первичным диагнозом был саркоидоз — 49,8% (160 больных), второй по частоте была лимфома средостения — 27,1% (87 случаев), диагноз опухоли средостения предполагался изначально в 13,7% случаев (44 больных), рак легкого — в 5,3% (17 пациентов), тимома — 1,9% (6 случаев), рак средостения — 0,9% (3 случая), невринома средостения — 0,6% (2 случая) и диссеминация неясного генеза — 0,6% (2 случая).

После установки одного из этих диагнозов 77,3% не получали никакого лечения, сразу была рекомендована инвазивная верификация диагноза, 17,8% прошли лечение в стационарах, 4,4% получали лечение амбулаторно и 0,6% лечились в стационаре и амбулаторно. 91,1% больным была проведена бронхоскопия. В 85,4% случаев был выполнен только осмотр дыхательных путей, а в 13,7% были исследованы аспират или лаважная жидкость, которые не привели к постановке окончательного диагноза. 22,4% больных до верификации получали антибиотики, 9,7% — противотуберкулезные препараты, 0,6% (2 больных) — системные глюкокортикостероиды.

После первичного обследования (перед направлением на биопсию) направительные диагнозы распределились следующим образом: саркоидоз — 60,1% (193 случая), лимфома средостения — 28,3% (91), опухоль средостения — 5,3% (17), тимома — 3,7% (12), невринома средостения — 1,2% (4), киста средостения — 0,6% (2), нейробластома — 0,3% (1) и рак легкого — 0,3% (1).

Во всех случаях диагноз был верифицирован. Для этого 270 больным была проведена видеоторакоскопическая биопсия (84,1%), 47 (14,6%) пациентам — открытая биопсия (торакотомия), 2 (0,6%) больным проведена биопсия периферического лимфатического узла и еще 2 (0,6%) — биопсия кожи.

В 80,1% (257 случаев) была исследована ткань внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), в 12,5% (40 случаев) — ткань легких, в 6,2% (20 случаев) — ткань легких и ВГЛУ и по 2 случая (по 0,6%) — периферических лимфатических узлов и кожи.

После гистологического исследования биоптатов окончательные диагнозы распределились следующим образом: саркоидоз — 59,8% (192 пациента), лимфома средостения — 28,7% (92), опухоль средостения — 5% (16), тимома — 3,7% (12), невринома средостения — 1,2% (4), киста средостения — 0,9% (3) и по 1 случаю (по 0,3%) — нейробластома средостения и туберкулез легких.

Изменения частоты диагнозов на каждом этапе диагностического процесса отражают *рис. 1, 2*.

Наиболее частым окончательным диагнозом оказался саркоидоз, которым страдали 192 пациента (69,3% женщин, 30,7% мужчин). Среди них при первичном выявлении саркоидоз предполагали только у 150 (78,1%) больных, тогда как у 27 (14,2%) первым диагнозом первичного звена здравоохранения была лимфома, у 11 (5,7%) — рак легких, и по 2 (по 1%) больных были с диагнозами диссеминации неясного генеза и опухоли средостения, что отражает *рис. 3*. При верификации в 86% была видеоторакоскопическая биопсия, в 13% — открытая биопсия при торакотомии, по 1 случаю — биопсия кожи и периферического лимфатического узла (по 0,5%).

Среди 160 случаев, в которых диагноз саркоидоза предполагался на уровне первичного звена здравоохранения, в 93,8% биопсия подтвердила эту нозологию, в 5,6% это была лимфома средостения и в 0,6% — тимома.

Среди 193 случаев, в которых диагноз саркоидоза был установлен после клинического, лучевого и бронхологического дообследования, в 192 случаях биопсия подтвердила саркоидоз, а в 1 случае был выявлен туберкулез легких.

Следует отметить, что больная в возрасте 64 лет, у которой после биопсии был установлен туберкулез легких, имела первичный диагноз «диссеминация неясного генеза», а после дообследования и терапии антибиотиками и противотуберкулезными препаратами — «рак легких».

При распределении пациентов по лучевым синдромам (*рис. 4, 5, 6*) было отмечено, что при внутригрудной лимфаденопатии наиболее часто встречались саркоидоз (54,5%) и лимфомы средостения (33,0%), при диссеминациях — саркоидоз (83,7%) и лимфомы средостения (7,0%), при сочетанном лучевом синдроме — саркоидоз (85,7%) и лимфомы средостения (14,3%). Один случай легочного туберкулеза соответствовал синдрому легочной диссеминации.

**Заключение.** Интервенционная пульмонология считается развивающейся отраслью медицины, которая создает доказательную основу для диагностики поражений легких, лимфатических узлов и плевры [7]. Проведенный анализ показал, что инвазивная диагностика легочных диссеминаций и лимфаденопатий является обоснованным шагом,

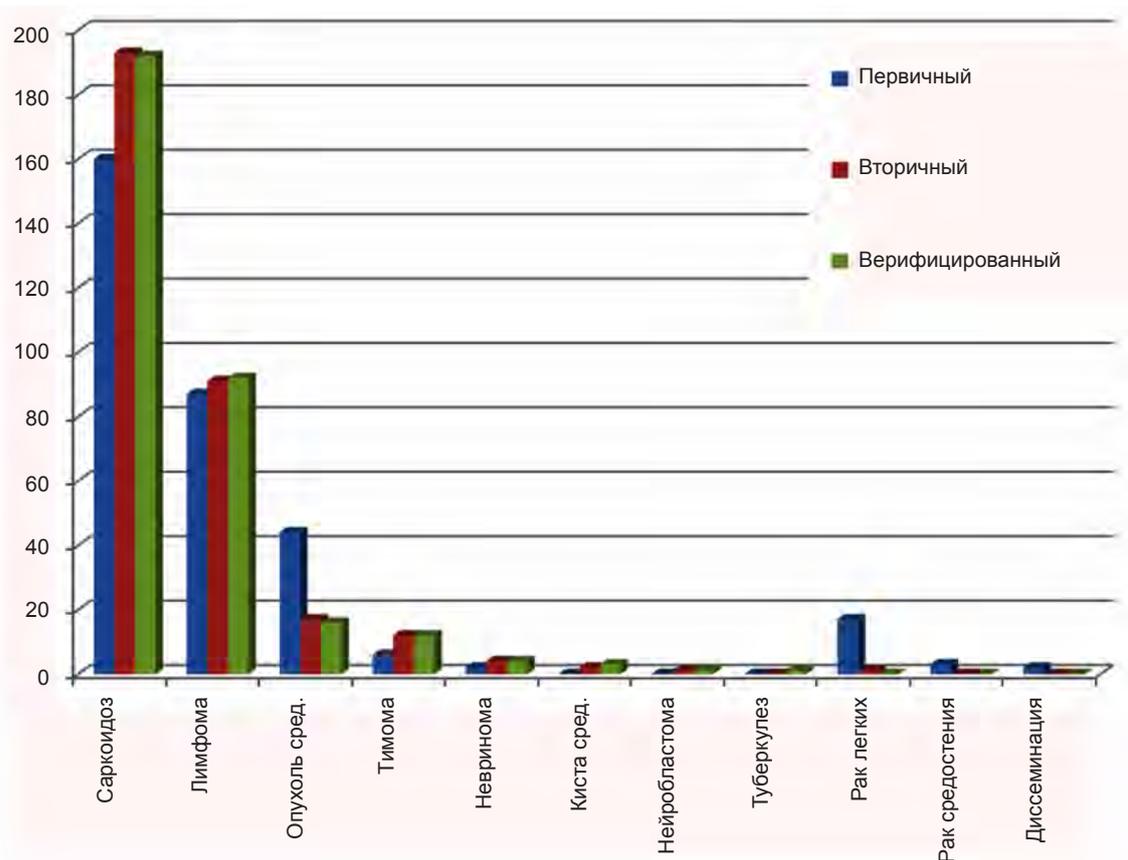


Рис. 1. Распределение больных по диагнозам при первичной диагностике, после клинического обследования (вторичный диагноз) и после инвазивной верификации (321 пациент)

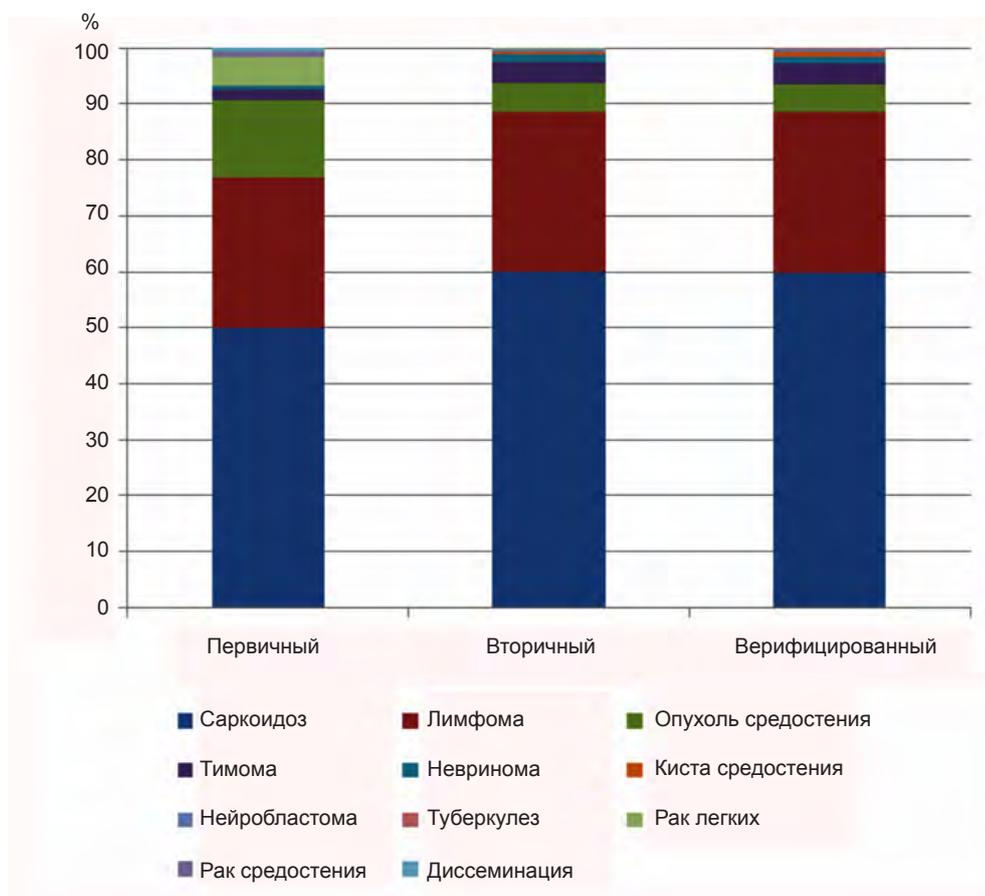


Рис. 2. Распределение диагнозов на этапах первичной диагностики, клинической диагностики и после инвазивной верификации (321 пациент)

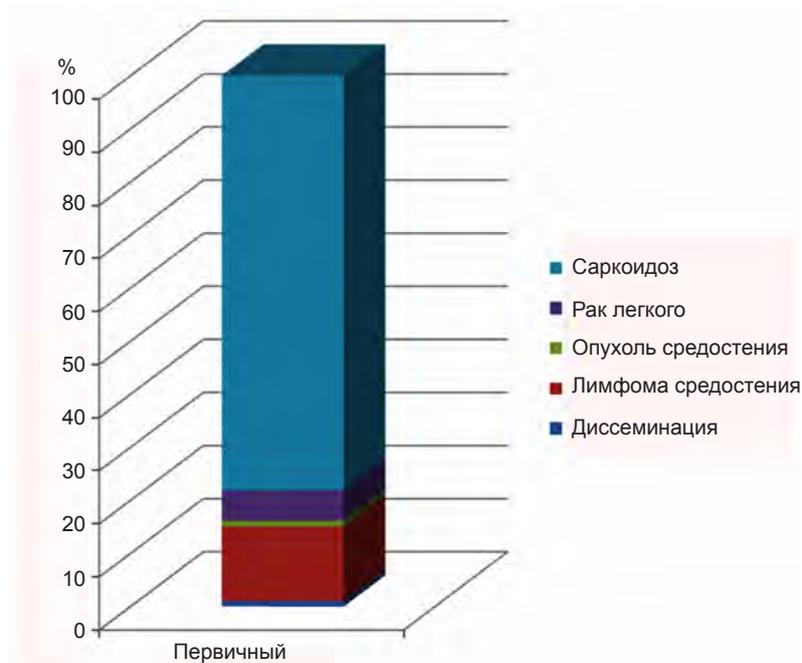


Рис. 3. Распределение первичных диагнозов у больных с гистологически верифицированным саркоидозом

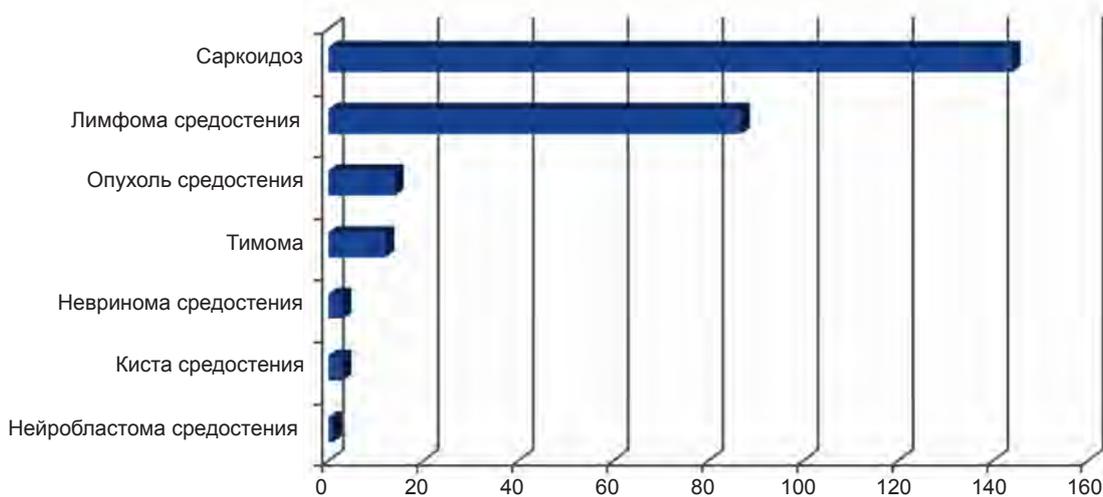


Рис. 4. Синдром увеличения внутригрудных лимфатических узлов

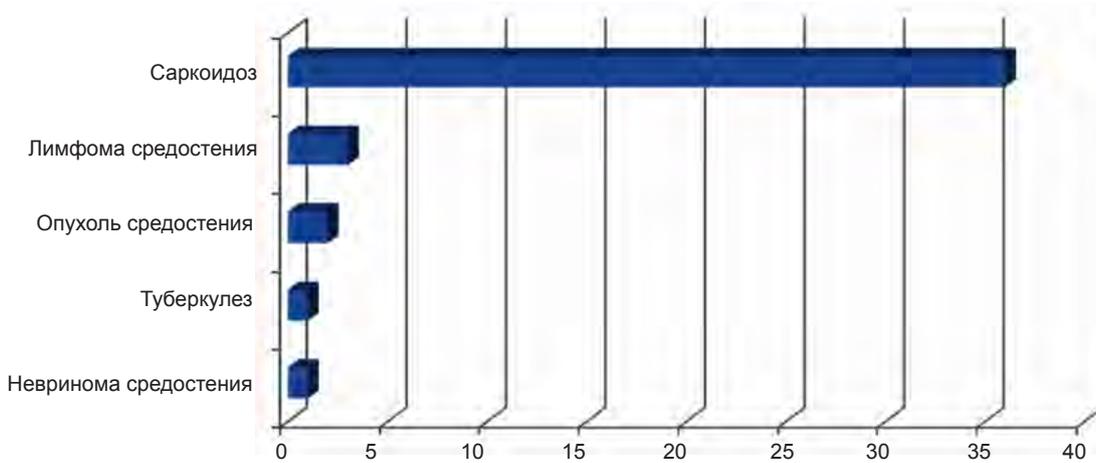


Рис. 5. Синдром легочной диссеминации

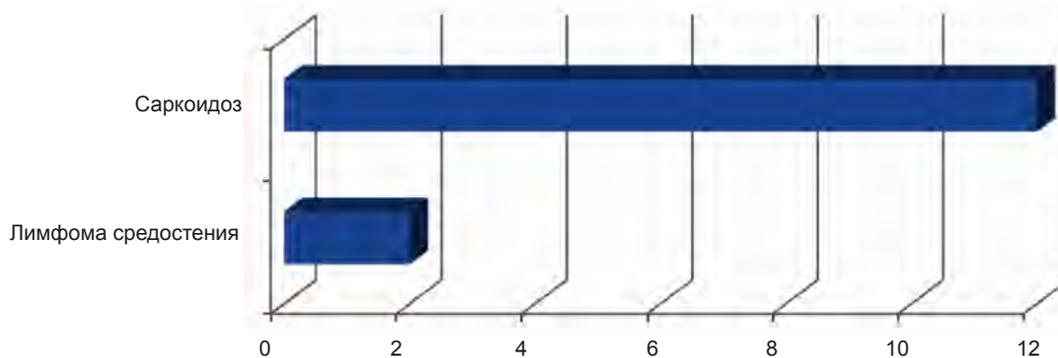


Рис. 6. Синдром сочетания увеличения внутригрудных лимфатических узлов и легочной диссеминации

поскольку в 39,9% случаев на этапе первичной диагностики были заподозрены опухолевые заболевания, требующие неотложного дообследования и лечения. Дообследование больных и инвазивная диагностика привели к изменению как частоты, так и спектра установленных диагнозов, избавили пациентов от пробной терапии антибактериальными и противотуберкулезными препаратами. Ведущим методом получения материала была видеоторакоскопическая операция, которая считается одним из эффективных и безопасных методов инвазивной диагностики в пульмонологии [5]. Наиболее частыми заключительными клиническими диагнозами были саркоидоз и лимфома.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. О дифференциальной диагностике диссеминированного туберкулеза легких и саркоидоза / А.А. Визель, М.Ф. Яушев, М.Э. Гурылёва [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 1993. — № 5. — С.350—353.
2. Ребров, А.П. Интерстициальные заболевания легких у госпитализированных пациентов пульмонологического и ревматологического профиля / А.П. Ребров, Е.Ю. Пономарева, Е.Е. Архангельская // Вестник современной клинической медицины. — 2010. — № 3(3). — С.30—35.
3. Филиппов, В. Дифференциальная диагностика диффузных заболеваний легких / В. Филиппов // Врач. — 2001. — № 2. — С.8—10.
4. Шмелев, Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких / Н.И. Шмелев // Consilium medicum. — 2003. — № 5 (4). — С.176—181.
5. A comparative analysis of video-assisted mediastinoscopy and conventional mediastinoscopy / J.H. Cho, J. Kim, K. Kim [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2011. — May 19. [Epub ahead of print].
6. Ernst, A. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians / A. Ernst, G.A. Silvestri, D. Johnstone // Chest. — 2003. — Vol.123(5). — P.1693—1717.
7. Transbronchial needle aspiration «by the books» / E. Kupeli, L. Memis, T.S. Ozdemirel [et al.] // Ann. Thorac. Med. — 2011. — № 6(2). — P.85—90.

© М.Ф. Яушев, 2011

УДК 616-002.5+616.24-008.4

## ВЛИЯНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ДЕСТРУКТИВНОГО ПРОЦЕССА В ЛЕГКИХ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ

**МАРАТ ФАРИДОВИЧ ЯУШЕВ**, докт. мед. наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», e-mail: umukgmu@rambler.ru

**Реферат.** С целью выявления связи выраженности деструктивного туберкулезного процесса в легких на механику дыхания проведено исследование 208 больных с впервые выявленным туберкулезом легких. Исследование включало спирометрию, петлю поток-объем форсированного выдоха, изучение растяжимости легких по методу пищеводного зондирования. Анализ полученных данных проводился путем сравнения подгрупп с ограниченным деструктивным (ОДТ) и недеструктивным (ОТ) туберкулезом легких, распространенным деструктивным (РДТ) и недеструктивным туберкулезом (РТ). Исследование показало, что в ряду ОТ–ОДТ–РТ–РДТ усугублялись вентиляционные нарушения. Нарастали обструктивные нарушения, появлялись рестриктивные нарушения. По мере увеличения выраженности деструктивного процесса в легких отмечалось достоверное снижение как статической, так и динамической растяжимости легких. Динамическая растяжимость в ряду ОТ–ОДТ–РТ–РДТ снижалась значительно, что связано с усугублением механической неомогенности легочной ткани.

**Ключевые слова:** туберкулез, механика дыхания, деструктивный процесс.

## EFFECT OF DESTRUCTIVE PROCESS IN LUNGS OF NEW CASE TB PATIENT ON PARAMETERS OF RESPIRATORY MECHANICS

**M. F. YAOUSHEV**

**Abstract.** In order to reveal relation between grade of destructive process in lung and respiratory mechanics parameters investigation of 208 new cases of TB was carried out. Investigation of the patients included spirometry, flow-volume loops, body plethysmography, lung compliance (PV-curve). For the aims of analysis our patients were divided into four

subgroups according to grade of destructive process — limited destructive and nondestructive TB, diffuse destructive and nondestructive TB. It was shown that ventilatory defects were increasing from limited nondestructive TB to diffuse destructive TB. Bronchial obstruction was increasing, restrictive defect was identified. We revealed positive correlation between grade of destructive process in lungs and static (Cst) and dynamic compliance (Cdyn). The level of Cdyn decreasing was higher due to increasing in lung tissue nonhomogeneity.

**Key words:** TB, destructive process, respiratory mechanics.

**Введение.** Среди факторов, существенно влияющих на механику дыхания больных туберкулезом легких, следует выделить две основные группы — связанные с сопутствующими заболеваниями органов дыхания (ХОБЛ, эмфизема и др.) и обусловленные собственно туберкулезным процессом в легких и бронхиальном дереве (инфильтрация, фиброз легочной ткани, неспецифический эндобронхит, воспалительные изменения висцеральной плевры и др.) [1, 3, 7].

Традиционно в клинической практике фтизиатров очень серьезное значение уделяется характеру и выраженности деструктивного (казеозно-некротического) процесса легочной ткани, что учитывается при проведении дифференциальной диагностики, определении прогноза течения заболевания, тактики лечения туберкулеза легких. Величина и характер деструктивных изменений могут быть различными — от минимальных по размеру деструктивных изменений, диагностируемых косвенными методами, до гигантских каверн [4].

Целью данного исследования было установить характер и степень влияния деструктивного процесса на параметры механики дыхания больных туберкулезом легких.

**Материал и методы.** Были обследованы 208 больных с различными формами туберкулеза легких, находившихся на стационарном этапе лечения в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере МЗ РТ.

Возраст обследованных больных по группе в целом составил (36,8±0,67) года (от 17 до 70 лет). Продолжительность туберкулезного процесса на основании сроков рентгенологического исследования и анамнестических данных составила (8,2±1,3) мес, причем у 60% больных — менее 3 мес.

В структуре клинических форм туберкулеза преобладали большие инфильтративным туберкулезом — 145 (70%) человек. Остальные формы туберкулеза были представлены существенно меньше, что соответствует клинической структуре впервые выявленных больных туберкулезом, характерной для туберкулеза в настоящее время: туберкулема — 14 (7%); диссеминированный туберкулез — 18 (9%); очаговый туберкулез — 7 (3%); казеозная пневмония — 5 (2%); кавернозный

туберкулез — 4 (2%); фиброзно-кавернозный туберкулез — 15 (7%).

Комплексное функциональное исследование больного проводилось на аппаратном комплексе Master-Lab-Body-Transfer (E. Jaeger) и включало спирометрию, регистрацию петли поток-объем форсированного выдоха (ППО), общую (body) плетизмографию (ОПТ) с регистрацией петли аэродинамического сопротивления дыхательных путей, регистрацию кривых давление-объем (PV) по методу пищеводного зондирования.

Расчет должных величин проводили на основании уравнений регрессии, предложенных экспертами Европейского респираторного сообщества [7].

**Результаты и их обсуждение.** В зависимости от выраженности деструктивного процесса больные были условно разделены на 4 подгруппы: 1) ограниченный деструктивный туберкулез (ОДТ) (одиночные и множественные полости диаметром до 4 см) — 113 (54,3%) больных; 2) распространенный деструктивный туберкулез (РДТ) (одиночные и множественные полости диаметром 5 см и более) — 35 (16,8%) больных; 3) распространенный туберкулез с косвенными признаками деструкции (РТ) (очаги обсеменения, массивность инфильтративных изменений) — 17 (8,2%) больных; 4) ограниченный туберкулез без деструкции (ОТ) — 43 (20,7%) больных [4].

Статистический анализ выявил достоверную связь выраженности деструктивного туберкулеза с клинической формой (табл. 1). Туберкулема чаще встречалась при ограниченном туберкулезе без деструкции, инфильтративный — при ограниченном деструктивном туберкулезе, казеозная пневмония — при распространенном деструктивном туберкулезе, диссеминированный — в равной мере при распространенном туберкулезе и ограниченном деструктивном туберкулезе, кавернозный — при ограниченном деструктивном туберкулезе, а фиброзно-кавернозный — при распространенном деструктивном туберкулезе.

Сравнение средних значений показателей спирометрии, ППО и ОПТ показало, что вентиляционная способность легких снижается в ряду ОТ–РТ–ОДТ–РДТ. То есть имеется прямая связь выраженности деструктивного процесса и тяжести вентиляционных нарушений (табл. 2).

Таблица 1

Распределение больных с разной выраженностью деструктивного процесса по формам туберкулеза [% (абс.)]

Форма туберкулеза	Выраженность деструктивного процесса в легких				
	ОТ	РТ	ОДТ	РДТ	Всего
Туберкулема	85,7 (12)	0,0 (0)	14,3 (2)	0,0 (0)	14
Инфильтрат. туб.	15,2 (22)	6,9 (10)	64,8 (94)	13,1 (19)	145
Казеоз. пневмония	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	100,0 (5)	5
Диссеминир. туб.	11,1 (2)	38,9 (7)	38,9 (7)	11,1 (3)	18
Кавернозный туб.	0,0 (0)	0,0 (0)	100,0 (4)	0,0 (0)	4
Фиброзно-каверн. туб.	0,0 (0)	0,0 (0)	40,0 (6)	60,0 (9)	15
Очаговый туб.	100,0 (7)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	7

$\chi^2=141,9; p<0,001^*$

Сравнение средних значений показателей спирометрии, ОПГ, ППО до лечения [ANOVA, M±Sd (в % д.в.)]

Показатели M±Sd (% д.в.)	Выраженность деструктивного процесса				p
	ОТ, n=43	ОДТ, n=113	РТ, n=17	РДТ, n=35	
ОЕЛ	113,0±14,8	105,0±16,4	102,7±15,9	97,7±17,4	<0,01*
ООЛ	133,0±40,2	128,5±38,7	126,8±40,2	144,8±45,1	<0,2
ЖЕЛ	109,8±15,6	99,5±18,4	96,8±17,9	81,3±17,5	<0,01*
ОФВ <sub>1</sub>	104,2±19,6	90,7±22,6	90,7±17,3	68,4±18,2	<0,01*
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ (%)	79,8±11,5	76,3±12,2	78,2±10,3	69,2±12,1	<0,01*
ПОС	93,0±17,5	81,5±23,5	78,7±22,6	59,9±18,8	<0,01*
МОС <sub>25</sub>	91,6±24,0	79,2±28,0	76,6±23,8	52,3±21,0	<0,01*
МОС <sub>50</sub>	85,3±31,4	74,1±32,1	76,4±30,9	46,2±20,6	<0,01*
МОС <sub>75</sub>	84,3±43,9	68,8±37,2	75,7±46,8	40,5±22,3	<0,01*
R <sub>tot</sub> (кПа/л/сек)	0,246±0,08	0,279±0,11	0,295±0,1	0,356±0,20	<0,01*
R <sub>эф</sub> (кПа/л/сек)	0,210±0,08	0,244±0,1	0,253±0,09	0,328±0,21	<0,01*
R <sub>in</sub> (кПа/л/сек)	0,203±0,07	0,239±0,10	0,247±0,08	0,319±0,20	<0,01*
R <sub>ex</sub> (кПа/л/сек)	0,274±0,12	0,319±0,13	0,304±0,15	0,412±0,3	<0,01*

Примечание: \* статистически достоверно.

При ограниченном туберкулезе без деструкции были выявлены легкие нарушения бронхиальной проходимости в виде изолированной обструкции периферических бронхов — МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> ниже 90% д.в. (85,3% д.в. и 84,3% д.в.) в сочетании с увеличенным ООЛ (133,0% д.в.).

Бронхиальная обструкция усугублялась в еще большей степени при распространенном и ограниченном деструктивном туберкулезе — МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> уже ниже 80% д.в. (соответственно 76,4% д.в., 75,7% д.в., 74,1% д.в., 68,8% д.в.).

При распространенном деструктивном туберкулезе выявлялась уже генерализованная бронхиальная обструкция — МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> ниже 60% д.в. в сочетании с умеренными рестриктивными нарушениями (значение ЖЕЛ — 81,3% д.в.). Отличие в показателях ФВД между подгруппами достоверно.

Что касается синдрома рестриктивных нарушений, то и здесь прослеживалась та же зависимость. Величина ОЕЛ достоверно снижалась от ограниченного туберкулеза [(113,0±14,8%) д.в.] до распространенного деструктивного туберкулеза [(97,7±17,4%) д.в.], причем изменение ООЛ наоборот увеличивалось, тем самым скрывая истинные рестриктивные нарушения и свидетельствуя о смешанном характере вентиляционных нарушений.

При анализе связи показателей ФВД с выраженностью деструктивного процесса следует учитывать возможное влияние клинической формы туберкулеза, тем более что связь между ними была показана выше (см. табл. 1). Проведенный нами факторный анализ связи клинико-рентгенологических характеристик и показателей ФВД по методу главных компонент выявил умеренное влияние фактора выраженности деструктивных изменений, а также продемонстрировал его независимость (ортогональность) от формы туберкулеза.

Проведен анализ зависимости выраженности деструктивного процесса и параметров растяжимости легких (табл. 3).

Анализ показал, что в наибольшей степени выраженность деструктивного процесса влияет на динамическую растяжимость как при спокойном дыхании, так и частоте 60 в мин и в меньшей степени отражается на статической растяжимости и эластической отдаче легких.

Так, величина статической растяжимости достоверно снижалась в ряду ОТ–ОДТ–РТ–РДТ. Была максимальной при отсутствии деструктивного процесса (ОТ) — 144,9% д.в., а наиболее низкой была при распространенном деструктивном туберкулезе — 109,7% д.в.

В большей степени выраженность деструктивного процесса влияет на динамическую растяжимость

Таблица 3

Сравнение средних значений показателей PV-кривых при разной выраженности деструктивного процесса до лечения [ANOVA, M±Sd (в % д.в.)]

Показатели M±Sd (% д.в.)	Выраженность деструктивного процесса				p
	ОТ	ОДТ	РТ	РДТ	
Cst	144,9±63,7 n=41	125,8±52,4 n=112	115,8±49,0 n=16	109,7±64,1 n=32	<0,05*
Cst/ОЕЛ	129,1±54,6 n=40	118,5±45,6 n=112	112,8±39,8 n=16	106,9±47,9 n=31	0,26
Cdyn	115,4±48,5 n=41	92,4±46,6 n=112	84,9±34,5 n=15	61,4±39,4 n=30	<0,01*
Cdyn/ОЕЛ	97,1±32,9 n=41	86,6±42,0 n=112	76,5±37,1 n=15	64,0±39,6 n=30	<0,01*
P <sub>max</sub>	65,5±33,6 n=40	75,6±33,1 n=110	81,2±35,3 n=16	80,6±38,4 n=30	0,22
CR (кПа/л)	0,313±0,182 n=40	0,379±0,20 n=111	0,418±0,264 n=16	0,407±0,25 n=30	0,18
Cdyn <sub>60</sub> (л/кПа)	2,29±0,96 n=35	2,03±0,96 n=88	1,88±0,9 n=10	1,42±0,77 n=21	0,01*

Примечание: \* статистически достоверно.

легких. Величина динамической растяжимости была достоверно выше при ограниченном туберкулезе без деструкции (115% д.в.), значительно ниже при ограниченном деструктивном туберкулезе (92,4% д.в.) и наличии косвенных признаков деструкции — РТ (84,9% д.в.), и почти в 2 раза более низкое значение было при распространенном деструктивном туберкулезе (61,4% д.в.). Причем в последнем случае показатель был ниже границы нормы в 80% д.в. Исключение из выборки больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, в отличие от показателя статической растяжимости, не привело к изменению достоверности.

В целом в ряду ОТ—ОДТ—РТ—РДТ отмечается снижение показателей растяжимости легких в сочетании с ростом величины эластического давления.

При увеличении частоты дыхания до 60 в мин происходило достоверное снижение показателя динамической растяжимости: при ограниченном туберкулезе без деструкции соответственно ( $S_{дуп}$  и  $S_{дуп60}$ ) с  $(2,76 \pm 1,19)$  л/кПа до  $(2,29 \pm 0,96)$  л/кПа (-11,6%); при ограниченном деструктивном туберкулезе с  $(2,36 \pm 1,29)$  л/кПа до  $(2,03 \pm 0,96)$  л/кПа (-5,4%), при распространенном туберкулезе с  $(2,37 \pm 0,98)$  л/кПа до  $(1,88 \pm 0,90)$  л/кПа (-19,2%); при распространенном деструктивном туберкулезе с  $(1,63 \pm 0,80)$  л/кПа до  $(1,42 \pm 0,77)$  л/кПа (-11,0%). Отличие в динамике величины динамической растяжимости между подгруппами недостоверно.

Ранее было показано, что основными факторами, обуславливающими нарушение вентиляционной способности легких, являются сопутствующие obstructивные болезни легких, прежде всего ХОБЛ, а среди факторов, имеющих собственно туберкулезную природу, — клинико-морфологические нарушения, тесно связанные с клинической формой туберкулеза, длительностью туберкулезного процесса, нарушением баланса простагландинов Е и простагландинов  $F_{2a}$ , а также с процессами апоптоза лимфоцитов периферической крови больных туберкулезом.

Проведенный статистический анализ позволяет утверждать, что наличие и характер деструктивного процесса оказывает существенное влияние как на вентиляционные показатели, так и параметры растяжимости легких (кривые давление-объем).

Для больных туберкулезом легких наиболее характерно наличие либо изолированных obstructивных, либо смешанных obstructивно-рестриктивных нарушений вентиляции. Это подтвердили наши исследования. Если при ограниченном как недеструктивном, так и деструктивном туберкулезе встречались преимущественно легкие obstructивные нарушения, о чем свидетельствуют значения ОЕЛ более 100% д.в. и ЖЕЛ более 90% д.в. и более выраженное снижение отмечалось только в параметрах воздушных потоков (от 69% д.в. до 93% д.в.), то при распространенном недеструктивном и деструктивном туберкулезе были выявлены более выраженные нарушения тех же параметров с максимальным снижением при распространенном деструктивном туберкулезе.

Наряду с этим мы видим явную тенденцию на снижение параметров вентиляции в парах ОТ—ОДТ и РТ—РДТ, т.е. в направлении от недеструктивного к деструктивному туберкулезу, прямую зависимость нарушения от выраженности деструктивного процесса.

Аналогичное влияние оказывает деструктивный процесс и на параметры механики дыхания — растяжимость легких, давление ретракции. Мы видим

достоверное снижение показателей как статической, так и динамической растяжимости легких в ряду ОТ—ОДТ—РТ—РДТ. Причем на эти параметры оказывает существенное влияние величина ОЕЛ, что, вероятно, обусловлено увеличением остаточного объема легких в связи с obstructивными нарушениями вентиляции.

Обращает на себя внимание, что величина динамической растяжимости существенно ниже статической внутри подгрупп. Причем разница между этими параметрами увеличивается в ряду ОТ—ОДТ—РТ—РДТ, т.е. по мере увеличения протяженности туберкулезного процесса и выраженности деструктивного процесса. Эта закономерность может быть объяснена нарастанием механической негомогенности легочной ткани, которая характеризуется постоянной времени — производной от растяжимости и аэродинамического сопротивления легочных субъединиц [2]. Растяжимость легких в этом ряду снижается, в то время как бронхиальное сопротивление увеличивается, причем в большей степени, что и определяет тенденцию на усугубление механической негомогенности легочной ткани.

Отсутствие достоверности отличия в параметрах индекса ретракции (CR) и давления ретракции ( $P_{max}$ ) между подгруппами, вероятно, говорит о многофакторности процессов, влияющих на механику дыхания при туберкулезе легких [5].

#### Выводы:

1. Деструктивный процесс в легких больных туберкулезом оказывает существенное негативное влияние на параметры механики дыхания.

2. Влияние этого фактора является независимым (ортогональным) от других — клинической формы туберкулеза, протяженности туберкулезного процесса.

3. В ряду ОТ—ОДТ—РТ—РДТ усугубляются вентиляционные нарушения. Нарастают obstructивные нарушения, появляются рестриктивные нарушения.

4. По мере увеличения выраженности деструктивного процесса в легких отмечается достоверное снижение как статической, так и динамической растяжимости. Динамическая растяжимость в ряду ОТ—ОДТ—РТ—РДТ снижается значительно, что связано с усугублением механической негомогенности легочной ткани.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Визель, А.А. Функциональная диагностика во фтизиопульмонологии / А.А. Визель // Пробл. туберкулеза. — 1995. — № 1. — С.46—48.
2. Евфимьевский, В.П. Нарушения дыхательной функции при гранулематозах и распространенных поражениях легких иной природы / В.П. Евфимьевский. — М., 1998. — 32 с.
3. Нефедов, Б.В. Клинико-физиологические проявления и патофизиологические механизмы дыхательной недостаточности при туберкулезе и неспецифических заболеваниях легких / Б.В. Нефедов, Е.А. Шергина // Пробл. туберкулеза. — 1996. — № 4. — С.11—14.
4. Смирнов, Г.А. Индивидуальное комплексное лечение больных туберкулезом легких: учеб. пособие / Г.А. Смирнов. — Л., 1984. — С.78.
5. Стрелис, А.К. Биомеханика дыхания при туберкулезе / А.К. Стрелис, Ф.Ф. Тетнев. — Томск, 1986. — 200 с.
6. Шмелев, Е.И. Лечение бронхиальной obstructии у больных туберкулезом легких / Е.И. Шмелев, Г.М. Куклина, Е.Е. Калинина // Пробл. туберкулеза. — 2004. — № 8. — С.57—60.
7. Standardized lung function testing // Bull. Europ. Physioopath. Resp. — 1983. — Vol. 19, suppl. 5. — P.1—95.

## «ОБЛАЧНЫЕ» ВЫЧИСЛЕНИЯ В РЕШЕНИИ ЗАДАЧ КЛАССИФИКАЦИИ НА ПРИМЕРЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ: НОВЫЙ ИСТОЧНИК МЕДИЦИНСКИХ ДАННЫХ

**ШАМИЛЬ МАНСУРОВИЧ ГИМАДЕЕВ**, зав. терапевтическим отделением Сармановской ЦРБ, Сарманово, РТ  
**АЙРАТ ИЛЬДУСОВИЧ ЛАТЫПОВ**, ведущий программист отдела информатизации

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ»

**ОЛЬГА РАФАИЛОВНА РАДЧЕНКО**, доцент кафедры гигиены, медицины труда с курсом медицинской экологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ»

**СТАНИСЛАВ ВИТАЛЬЕВИЧ РАДЧЕНКО**, директор ООО «НПФ «Алтын Кэз», Казань, e-mail: info@altinfo.ru

**Реферат.** В статье рассматриваются методы и предварительные результаты применения гибридной архитектуры прикладного программного обеспечения в здравоохранении, основанной на интеграции систем масштаба ЛПУ с «облачными» сервисами Google Docs. Открытый API сервисов Google Docs позволил автоматически обработать значительные дополнительные объемы анамнестических данных, поступающих от пользователей Интернета, программными средствами собственной разработки. Увеличение объемов анамнестических данных и возможность процедурного доступа к ним существенны для решения задачи классификации идиопатического мужского бесплодия. Мы предполагаем существование адаптивной формы мужского бесплодия, поддающегося неспецифическому лечению и мерам реабилитации. Выделение адаптивной формы мужского бесплодия эффективно с экономической и медицинской точек зрения, но требует обработки значительного объема данных. Практически такие данные могут быть получены из ранее не описанного источника, широкое использование которого возможно только благодаря открытому API сервисов Google Docs.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, «облачные» вычисления, источники медицинских данных, Google Docs, анамнез, автоматизация сбора данных, гибридная архитектура.

## «CLOUD» COMPUTING IN SOLUTION OF CLASSIFICATION TASKS ON THE EXAMPLE OF MALE INFERTILITY: NEW SOURCE OF MEDICAL DATA

**SH.M. GYMADEYEV, A.I. LATYPOV, O.R. RADCHENKO, S.V. RADCHENKO**

**Abstract.** The article consider some methods and preliminary results of hybrid software architecture application in public health, based on HIS and Google Docs «cloud» computing services integration. Google Docs open API allowed the automatic processing of Internet users' extended data, which concerns variable anamnestic details, by self-provided software. Significant data extension in couple with procedural accessibility are vital to classification tasks in idiopathic males infertility area. We suggest the adaptive origin of some male infertility forms, potentially curable by non-specific treatment and rehabilitation measures. The allocation of adaptive infertility forms is medically and economically effective, but demands the anamnestic data processing in a great scale. Virtually, we cannot receive such data amounts beside data source, which was not described and classified earlier. Its wide use is possible due to Google Docs services open API only.

**Key words:** male infertility, «cloud» computing, medical data sources, Google Docs, anamnesis, automation of data collection, hybrid software architecture.

Существующая в стране демографическая проблема усугубляется низкой рождаемостью, связанной в том числе со значительным распространением бесплодия в браке. Мужское бесплодие в общей структуре бесплодия составляет примерно половину случаев [9]. Являясь в целом управляемым фактором, мужское бесплодие, тем не менее, содержит плохо управляемый компонент, снижающий эффективность как медицинских, так и социально-гигиенических мероприятий, направленных на повышение рождаемости. Речь идет о случаях идиопатического бесплодия, т. е. неспособности мужчины зачать ребенка в ситуации, когда известные для этого патофизиологические причины отсутствуют или не выявлены [10].

Мужское бесплодие, классифицируемое как идиопатическое, в действительности представляет собой неоднородную сущность. В определенных условиях доля идиопатического бесплодия может уменьшаться, как это в свое время произошло при установлении роли микроделеций в Y-хромосоме в уничтожении оплодотворяющей способности спермы [12]. С гигиенической и социально-гигиенической точек зрения при наличии предположения о случае идиопатического бесплодия

важным оказывается дополнительно классифицировать случай как курабельный либо инкурабельный. В данной задаче классификации ошибка первого рода приведет к существенным безрезультативным затратам различных ресурсов как со стороны системы здравоохранения, так и со стороны пациента и к снижению качества жизни последнего. Ошибка второго рода будет означать предотвратимую потерю репродуктивного элемента для популяции. Таким образом, решение задачи дополнительной классификации идиопатического мужского бесплодия (ИМБ) целесообразно строить по стратегии максимин.

На неоднородность и потенциальную курабельность в группе ИМБ указывают случаи спонтанной реконвалесценции, которые могут наблюдаться в отсутствие лечения через несколько месяцев или лет после обращения к врачу [8]. Ранее в выборках пациентов с ИМБ нами была выявлена подгруппа мужчин, для которых объединяющим признаком оказывается действие антропогенного пресса в виде совокупности неблагоприятных факторов, каждый из которых по своей интенсивности не достигает нозогенного порога [4]. Мы предположили, что бесплодие у таких пациентов носит

адаптивный характер и поддается мерам лечебно-профилактического воздействия, в ряде случаев — нестандартным. Детальное обсуждение данного вопроса выходит за рамки настоящей статьи.

Возможность дифференциации подвидов ИМБ почти исключительно обусловлена возможностью сбора и анализа дополнительных объемов анамнестических данных, получаемых от пациента. Врач, решающий задачу дифференциальной диагностики ИМБ, вынужден при подозрении на его адаптивный характер полагаться исключительно на ретроспективный материал, поскольку обращение пациента к специалисту всегда происходит уже после того, как некоторая предполагаемая совокупность факторов оказала действие на организм пациента, но на момент обращения прямой оценке не подлежит. Это обстоятельство придает источникам анамнестических данных особую важность, значительно превосходящую важность тех же источников в других ситуациях.

Ранее для количественной оценки важности источников медицинских данных (ИМД) нами был произведен анализ 289 историй болезни с изучением частоты использования различных видов медицинской информации, необходимой консультантам для формирования заключения, а также проведено анкетирование 690 сотрудников в 19 ЛПУ РТ и РФ и стран СНГ. Значение информативности определялось как произведение вероятностей обращения к ИМБ и получения информации из него. В иерархии полученных приоритетов по совокупности общетерапевтических случаев данные

анамнеза оказались на предпоследнем месте [2]. В случаях обращений мужчин к врачу по поводу бесплодия в браке данные анамнеза устойчиво занимают по важности первое-второе места. Под анамнестическими данными в ранее проведенных исследованиях всегда подразумевались данные, получаемые специалистом во время непосредственного общения с пациентом на приеме. При этом возможности сбора анамнеза на приеме у врача объективно ограничены как временем приема, так и организационными причинами. Кроме того, на достоверность полученных данных влияют небольшой объем выборки, обусловленный малым количеством пациентов, согласившихся заполнить бумажную анкету, и недостаточная мотивированность пациента, торопящегося заполнить эту анкету в условиях амбулаторного приема у конкретного специалиста. Как правило, достаточное для обработки количество анкет и амбулаторных карт (200—300 шт.) накапливается у одного врача за период в 2—4 года. В указанные сроки состояние здоровья у части пациентов уже успевает значительно измениться в ту или другую сторону, но более существенным оказывается возможное прекращение действия изучаемых факторов давления среды на организм или появление новых.

Проведенное анкетирование персонала позволило сформировать список основных источников данных (ИД), используемых в работе медицинскими и немедицинскими специалистами ЛПУ (табл. 1).

В сформированном списке присутствуют такие элементы, как «источники Интернета» и «данные

Таблица 1

**Классификация источников данных в ЛПУ по видам, методам и источникам получения информации в соответствии с результатами анкетирования персонала**

Вид информации	Метод	Источник информации	Источник данных
Растровые диагностические изображения	Инструментальное исследование визуализации	Оборудование визуализации	Пациент
Векторные диагностические изображения	Функциональное исследование	Оборудование функциональной диагностики	
Результаты лабораторных исследований	Лабораторное исследование	Лабораторное оборудование	
Результаты осмотра	Физикальное исследование	Медицинский персонал	Физическое лицо, ассоциированное с пациентом
Анамнез	Расспрос		
Записи о назначениях	Назначения		
Записи о предшествующих назначениях и вмешательствах	Выполнение назначений		
Заключение консультанта	Консультация	Коммуникационное оборудование и ПО	Очный консультант
	Дистанционная консультация		Удаленный консультант
Содержание внешних медицинских документов	Оформление направления, выписки, справки	Персонал стороннего ЛПУ	Стороннее ЛПУ
Содержание внешних немедицинских документов	Оформление финансового документа	Персонал стороннего учреждения	Стороннее немедицинское учреждение
Содержание нормативных документов	Получение и изучение нормативных документов	Персонал вышестоящего учреждения	Вышестоящее учреждение
Содержание внутренних немедицинских документов	Регистрация платежа	Контрольно-кассовый аппарат	Немедицинский персонал
Содержание внешних немедицинских документов	Оформление счетов-реестров	Специализированное ПО	
Все виды информации о пациенте и действиях над ним	Получение и изучение внутренних медицинских документов	Медицинский персонал	Внутренние медицинские документы
Литературная публикация	Поиск и изучение литературы	Книги, периодические издания, сборники и БД	Библиотека*

\*Термин «библиотека» для обозначения источника данных использован в наиболее широком смысле.

литературы». Примеры, приводимые респондентами, позволяют понять, что в Интернете почти всегда рассматриваются некоторые документы, реже какие-то данные, размещенные на заранее не определенном множестве сайтов. Ко всем документам и данным предполагается ручной непроцедурный доступ. Важность, эмпирически определенная для источников Интернета, семантически связана именно с источниками, интерпретируемыми указанным образом, и не распространяется на все способы получения информации с помощью интернет-технологий. Совокупность пользователей Интернета, оказывающихся авторами контента, обрабатываемого непроцедурно, в соответствующей информационной модели выступает в качестве неуправляемого параметра. Отметим, что данные, получаемые из источников, традиционно понимаемых как «источники Интернета», пригодны для извлечения информации только на этапе обработки человеком-оператором. Это обстоятельство в зарубежных источниках рядом авторов именуется «низкая доступность для обработки» и описывается как свойство, изначально присущее Web [14]. Однако развитие ИТ и web-технологий в частности постепенно привело к возможности использования, а следовательно, и необходимости выделения в качестве самостоятельной таксономической единицы такого ранее неклассифицированного ИД, который, обладая внешними признаками традиционных источников Интернета, не совпадает с ними семантически. Причины соответствующего хода развития ИТ и его последствия для деятельности системных аналитиков и разработчиков в медицине и здравоохранении ранее обсуждались нами в работе [1].

Вторичная деперсонализация активности пользователей ИТ, произошедшая в ходе эволюции Web, и рост пропускной способности каналов при одновременном удешевлении передачи каждой единицы данных поставили в особое положение технологии распределенной обработки данных, в которой компьютерные ресурсы и мощности предоставляются пользователю как интернет-сервис. Такие технологии в настоящее время принято называть «облачными» вычислениями («cloud» computing). Интересно, что со структурно-функциональной точки зрения «облачные» вычисления на персональных компьютерах не являются чем-то новым — достаточно вспомнить историю офисного пакета Lotus eSuite, выпуск которого в 1997 г. сопровождался большой шумихой. Пакет был пригоден для использования на компьютерах, на которых установлен лишь web-браузер, бизнес-логика обрабатывалась на сервере, а функциональность на клиентской стороне обеспечивалась загружаемыми по мере необходимости апплетами и сервлетами Java [3]. Однако продукт, значительно опередивший свое время, не имел какого-либо коммерческого успеха по причине психологической неподготовленности пользователей, связанной с недостаточной распространенностью самой сети Интернет и связанных с ней технологий и метафор. Предоставление функциональности программного обеспечения (ПО) через Интернет в виде услуги, в том числе услуги аренды, с одной стороны, вернуло пользователей к знакомой по мэйнфреймам ситуации централизованного выделения вычислительных ресурсов, а с другой стороны, породило термин SaaS (software as a service), подчеркивающий, что, в отличие от прежней системы «терминал-мэйнфрейм», предоставляемой

услугой оказывается доступ не к аппаратному, а программному обеспечению. Характерно, что в модели SaaS в качестве сервера используется своего рода виртуальный мэйнфрейм, выглядящий для пользователя как единая сущность, но в действительности представляющий собой динамически распределенный комплекс физических серверов.

На сегодняшний день в медицине и здравоохранении не произошло достаточно глубокого осмысления как роли, так и ограничений SaaS ни в задачах обработки данных, ни в задачах системной интеграции. Свидетельством этому оказываются дискуссии, которые ведутся в сообществе разработчиков и организаторов здравоохранения по поводу адекватности «облачной» парадигмы для построения и модернизации АСУ в здравоохранении [6].

Ранее нами была предложена схема организации гетерогенных информационных ресурсов для решения задачи обеспечения эффективности распределенной математической модели хронической почечной недостаточности [5]. В предложенной схеме уже предполагалась возможность автоматизированной верификации параметров модели по мере пополнения прецедентной базы, происходящей из многих ИД. Однако говорить об использовании принципиально нового ИД при реализации этой схемы не приходится. Источником данных для прецедентной базы продолжают оставаться пользователи локального ПО, а Интернет выполняет в схеме роль среды передачи данных. Ограничениями, свойственными описанному способу web-интеграции ИМД, следует считать трудоемкость невозможного в автоматическом режиме подключения каждого нового ИД, включающего многоэтапную процедуру регистрации каждого пользователя, необходимость развертывания проприетарного ПО *in situ*, даже в случае значительной географической удаленности рабочих мест, и проблему формирования и поддержания мотивации предметных специалистов, призванных участвовать в обеспечении системы дополнительными данными.

Вновь задействованная парадигма ориентирована на существование широкой, априорно мотивированной аудитории в лице озабоченных своим состоянием пользователей Интернета, возможность использования свободного ПО, возможность автоматизированного процедурного доступа к пополняемым массивам данных, интеграцию с унаследованным и (или) не подлежащим замене проприетарным и закрытым ПО без дополнительных угроз для персональных данных, содержащих сведения о состоянии здоровья. На день написания настоящей статьи возможность реализации такой парадигмы целиком обязана существованию единственной технологии, а именно — Google Docs. Значение этой технологии в здравоохранении на постсоветском пространстве в настоящее время остается недооцененным, вероятно, вследствие ее относительной молодости. Во всяком случае, в отечественной литературе нам не удалось найти работ, указывающих на прецеденты системного применения Google Docs в решении лечебно-диагностических проблем, либо задач управления здравоохранением. Зарубежная литература в этом отношении дает основание говорить о широком использовании сервиса для нужд медицины [3, 7, 11, 15]. Относясь к сфере классических «облачных» вычислений, технология Google Docs первоначально позиционировалась как основанная на Web и независимая от аппаратной и программной платформы

альтернатива специализированным коммерческим офисным приложениям, ориентированная на совместную работу. Появление и распространение такого типа ПО было предсказано нами в 2006 г. в статье, посвященной влиянию Web на эволюцию ИТ-отрасли [1]. В дальнейшем развитие технологии привело вендора к беспрецедентному решению, которое обеспечило качественный скачок возможностей системы. Речь идет об открытии API (интерфейса программирования приложений). Открытый API «облачного» ПО позволяет создавать и эксплуатировать распределенные приложения с принципиально новой архитектурой. В контексте решения проблемы мужского бесплодия архитектура распределенной системы, использующей Google Docs API, позволяет на порядок ускорить наполнение прецедентной базы в части ценных анамнестических данных, а также возможности их анализа. В более широком контексте обеспечивается появление и использование ранее неклассифицированного ИМД с качественно новыми свойствами.

В применяемой нами архитектуре распределенной системы, предназначенной для массового сбора анамнеза и обработки анамнестических данных пациентов с предположительным диагнозом ИМБ, все процедуры взаимодействия собственного проприетарного компонента со свободным компонентом, основанным на сервисе Google Docs, полностью скрыты от пользователя. Для врача и исследователя развертывание функциональной части приложения в Web выглядит как тривиальное создание нового документа и не требует каких-либо специальных навыков (рис. 1).

Вид и структура опросной формы также определяются несложными действиями, сводящимися преимущественно к работе «мышью» (рис. 2). Публикация,

ограниченная публикация, либо закрытие формы осуществляется изменением статуса «Совместный доступ» для выбранных документов из списка ранее созданных (рис. 3).

В свою очередь, пользователь Интернета осуществляет привычную для него навигацию на странице сайта с последующим заполнением web-формы (рис. 4). Ссылка на страницу может быть получена пользователем по одному из традиционных каналов либо найдена самостоятельно в результате тематического серфинга.

Оповещение о появлении новых данных, подлежащих ручной обработке, производится в соответствии с пользовательскими настройками, доступными врачу (рис. 5).

Настройки включают опции оповещения по признаку появления новых данных, внесения/изменения данных определенной категории, факта отправки заполненной формы на сервер. Также доступен выбор между немедленным сообщением по факту события и получением сводки за прошедшие сутки (рис. 6).

Автоматическая передача данных из заполненных форм в базу данных задействуется при условии выставления соответствующей разрешающей отметки (рис. 7).

Благодаря открытому API сервис Google Docs предоставляет возможность автоматической обработки данных по запросам со стороны внешнего ПО. Архитектура системы, основанной на «облачном» взаимодействии проприетарного и открытого ПО и пользователей различных категорий, позволяющей говорить об ИМД нового вида, представлена на рис. 8.

Отличительные признаки нового ИМД приведены в табл. 2.

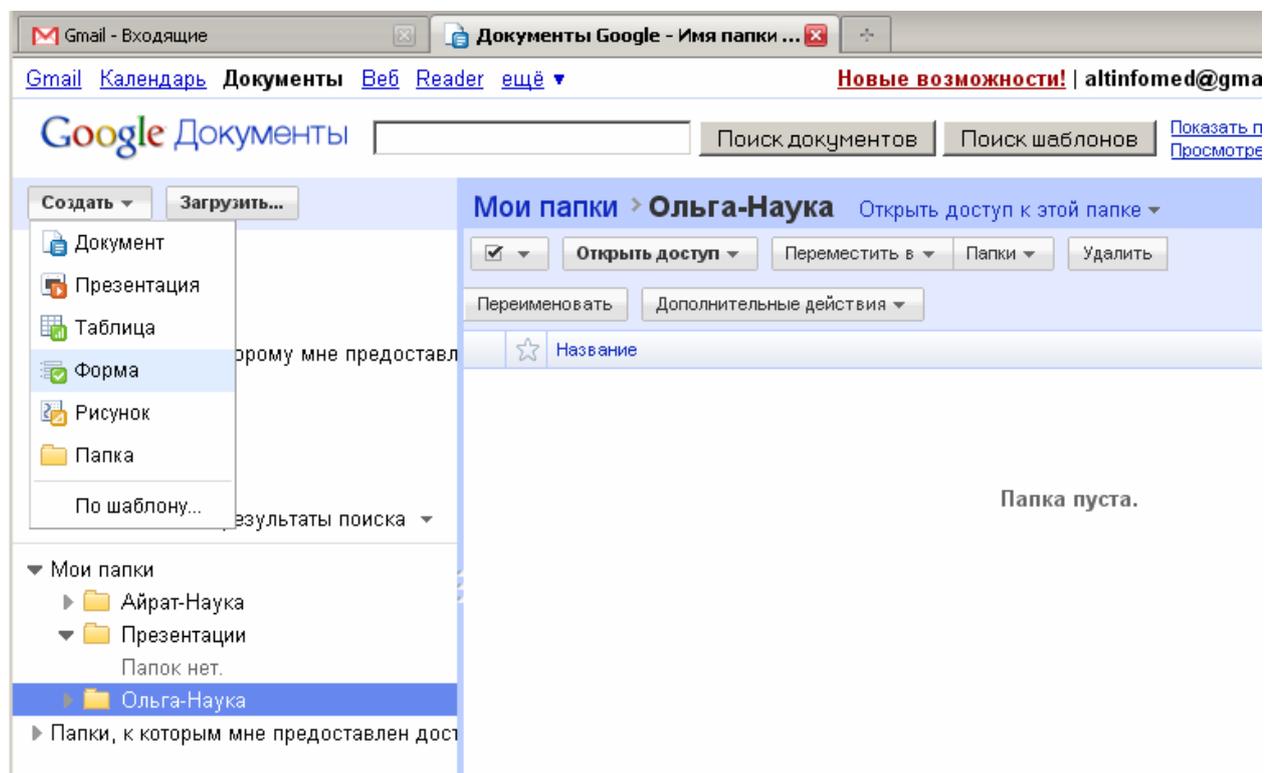


Рис. 1. Ручное создание нового объекта Google Docs на стороне врача

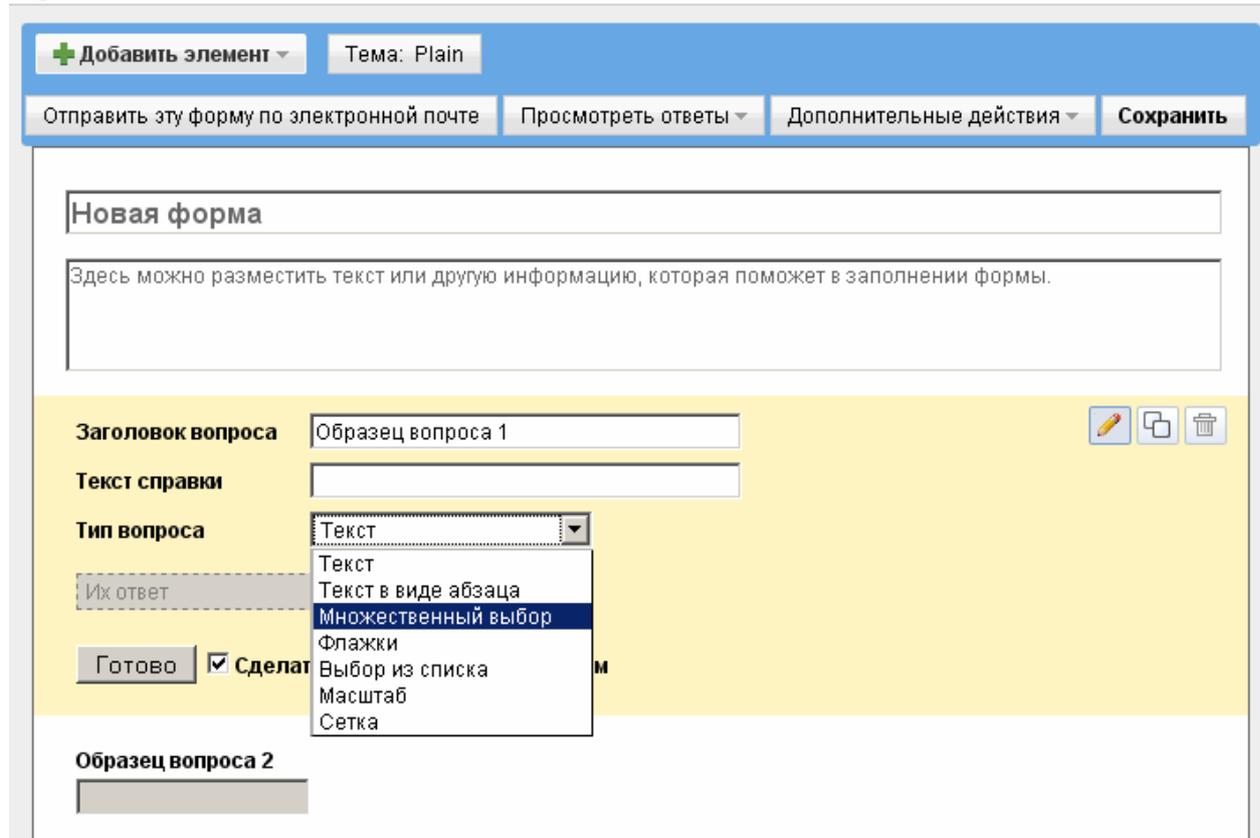


Рис. 2. Стандартные возможности по созданию опросных форм охватывают все известные структурные элементы автоматизированных тестов

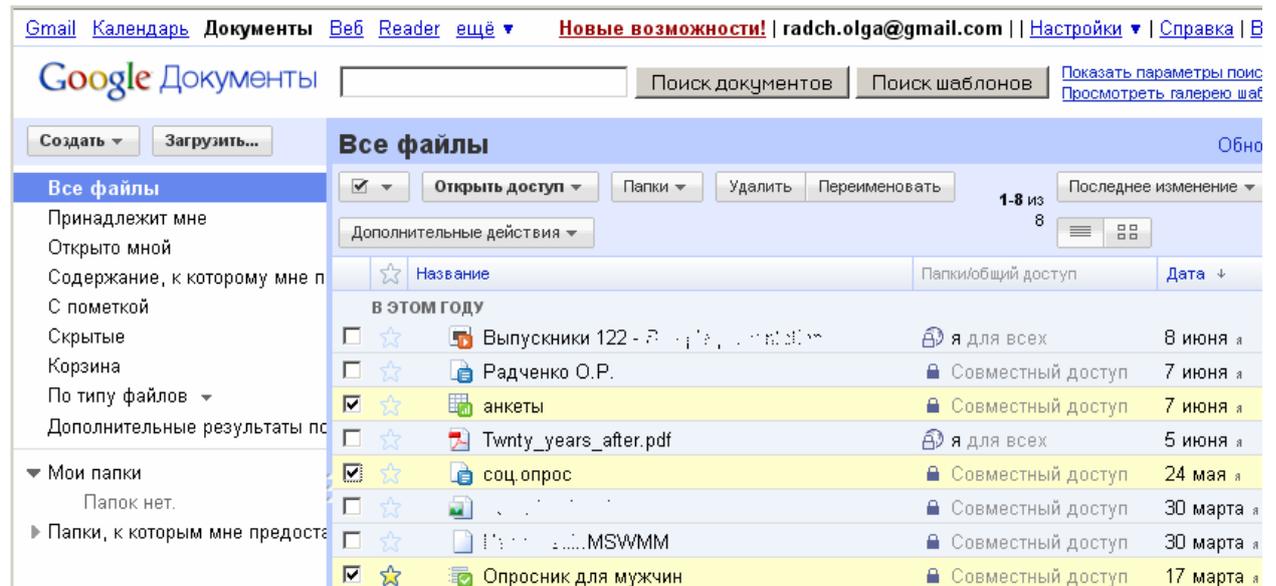


Рис. 3. Для ранее созданных документов Google Docs поддерживается групповое изменение прав доступа

курил раньше, бросил более 5 лет назад  
 курил раньше, бросил менее 5 лет назад  
 курю  
 Другое:

**Если Вы курите (курили), укажите стаж курения (в годах)**  
 при курении более 5 сигарет в сутки

**Из нижеперечисленных продуктов отметьте: продукты, которые Вы употребляете в пищу ежедневно, хотя бы 1 раз в неделю, 1 раз в месяц и не употребляете совсем:**

	ежедневно	1 раз в неделю	не чаще 1 раза в месяц	совсем не употребляю
молоко коровье	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
сыр	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
творог жирный	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
яйцо куриное желток	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
масло подсолнечное	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
соевые продукты	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
говядина	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
грудки куриные	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
сельдь, сардины, тунец, камбала	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

Рис. 4. Формализованный ввод при сборе анамнеза — вид на стороне пользователя-пациента

Google Документы | АНКЕТЫ | Личное для владельца | Обновлено 139 дн. назад пользователем radch.olga | Сохранено | Открыть

Файл | Правка | Вид | Вставка | Формат | Форма | Инструменты | Справка

Формула: № п/п

	A	B	C	D	E	F	G	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y							
1	№	возраст	пол	семейное по	4	5	6																		
2	1	18-20	жен	не замужем	3	м-3,ж-2	2																		
3	2	18-20	жен	не замужем	3	м-3,ж-2	2																		
4	3	18-20	жен	не замужем	3	м-2,ж-2	2																		
5	4	старше	жен	не замужем	3	м-3,ж-2	1																		
6	5	18-20	жен	не замужем	2	м-3,ж-2	1																		
7	6	18-20	жен	не замужем	3	м-2,ж-2	1																		
8	7	18-20	жен	не замужем	3	м-3,ж-2	2																		
9	8	18-20	жен	не замужем	3	м-3,ж-3	2																		
10	9	18-20	жен	не замужем	3	м-3,ж-2	1																		
11	10	18-20	жен	не замужем	2	м-3,ж-2	2																		
12	11	16-18	жен	не замужем	3	м-3,ж-2	1																		
13	12	18-20	жен	не замужем	3	м-2,ж-2	1																		
14	13	16-18	жен	не замужем	3	м-3,ж-2	1																		
15	14	18-20	жен	не замужем	3	м-2,ж-1	1																		
16	15	18-20	жен	не замужем	-	м-2,ж-1	1	3																	
17	16	18-20	жен	не замужем	3	м-3,ж-2	1	1	образован	1	2	3	2	да, 18-20	1	1	1	1	4-свс	нет-	1	2	3		
18	17	18-20	жен	не замужем	3	м-3,ж-3	1	1	образован	3	1	2	1	не извест-	-	1	2	1	1	4-	нет-	3	1	2	
19	18	18-20	жен	не замужем	свой	м-3,ж-2	1	2	образован	1	4	3	2	да, до 16	1	1	2	1	1	1	4-свс	нет-	1	3	3
20	19	18-20	жен	не замужем	свой	м-2,ж-1	1	1	страх	1	4	4	2	да, 16-18	2	2	1	2	3	2	свои	нет-	2	1	2
21	20	18-20	жен	не замужем	3	м-3,ж-2	1	1	образован	1	1	2	1	нет	-	-	2	2	1	2	4.1	нет-	3	3	4

Педучилище | ПУ №3 | Педсорт | ПУсорт | обраб | ПУ+Пед | дев | мал

Рис. 5. Настройка правил оповещений доступна из главного меню документа на стороне администратора

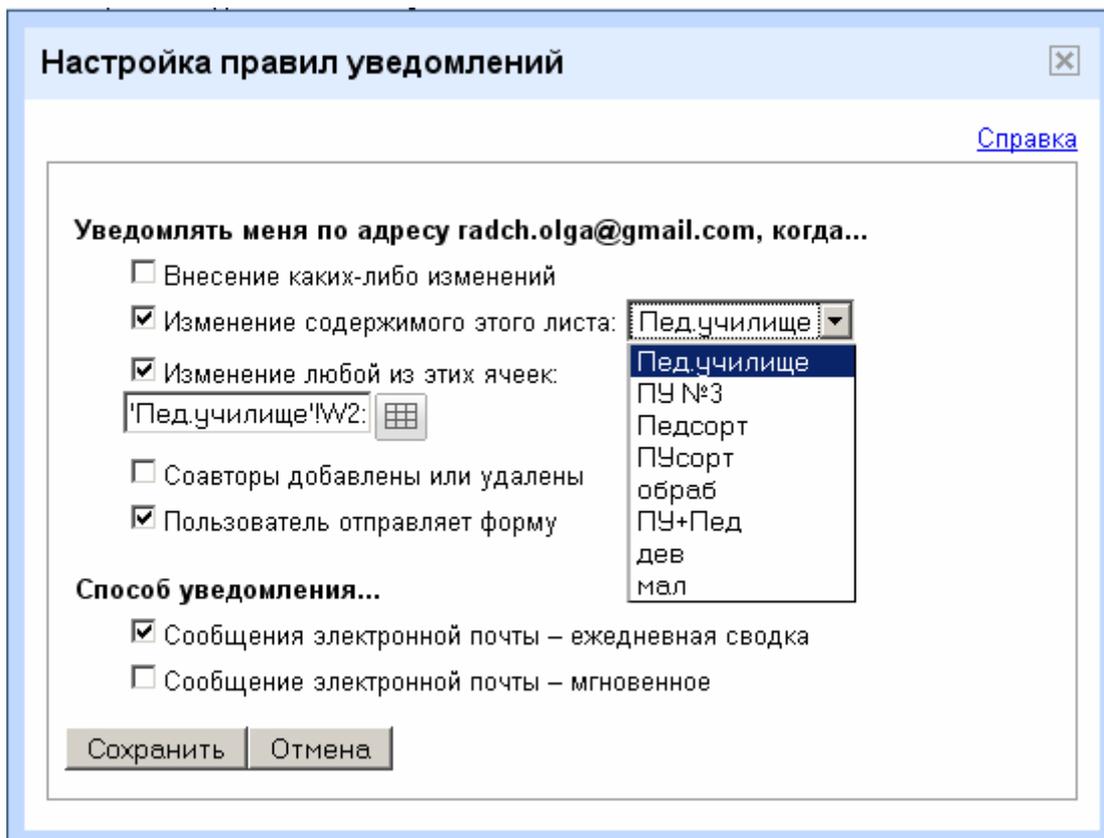


Рис. 6. Уведомления о наступлении системных событий в Google Docs допускают практически произвольные сигнальные признаки

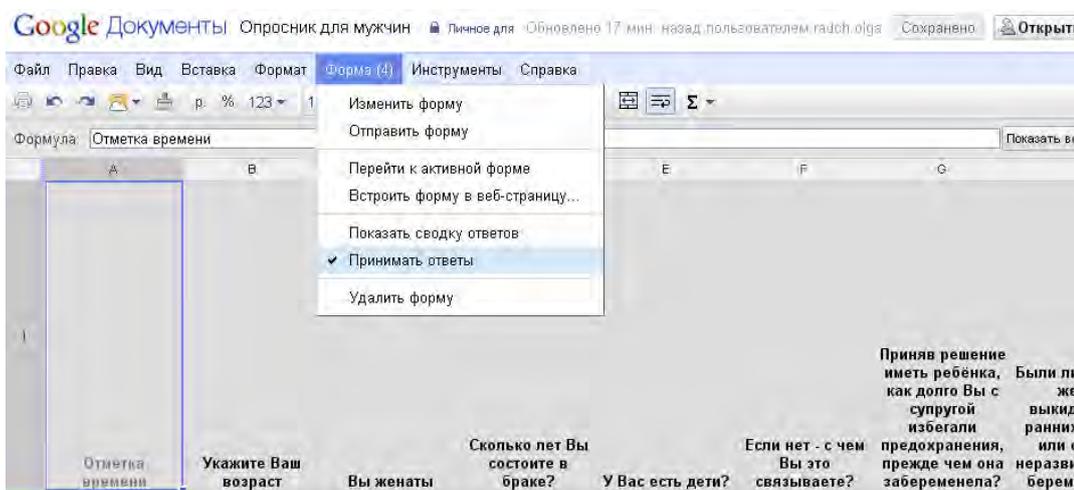


Рис. 7. Выставление разрешающей отметки для приема ответов приводит к автоматическому заполнению БД, доступной через Google API

Таблица 2

**Признаки нового вида источника медицинских данных, существенные в решении задач системной интеграции**

Показатель	Традиционный интернет-пользователь	Традиционный источник Интернета	Традиционный пациент	Традиционный удаленный пациент	Структурированный «облачный» пациент
Процедурность	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Автоматизация	Нет	Нет	Да	Да	Да
Анонимность	Да	Да	Нет	Нет	Да
Экстерриториальность к ЛПУ	Да	Да	Нет	Да	Да
Полнота/ целостность	Нет	Нет	Да	Нет	Да

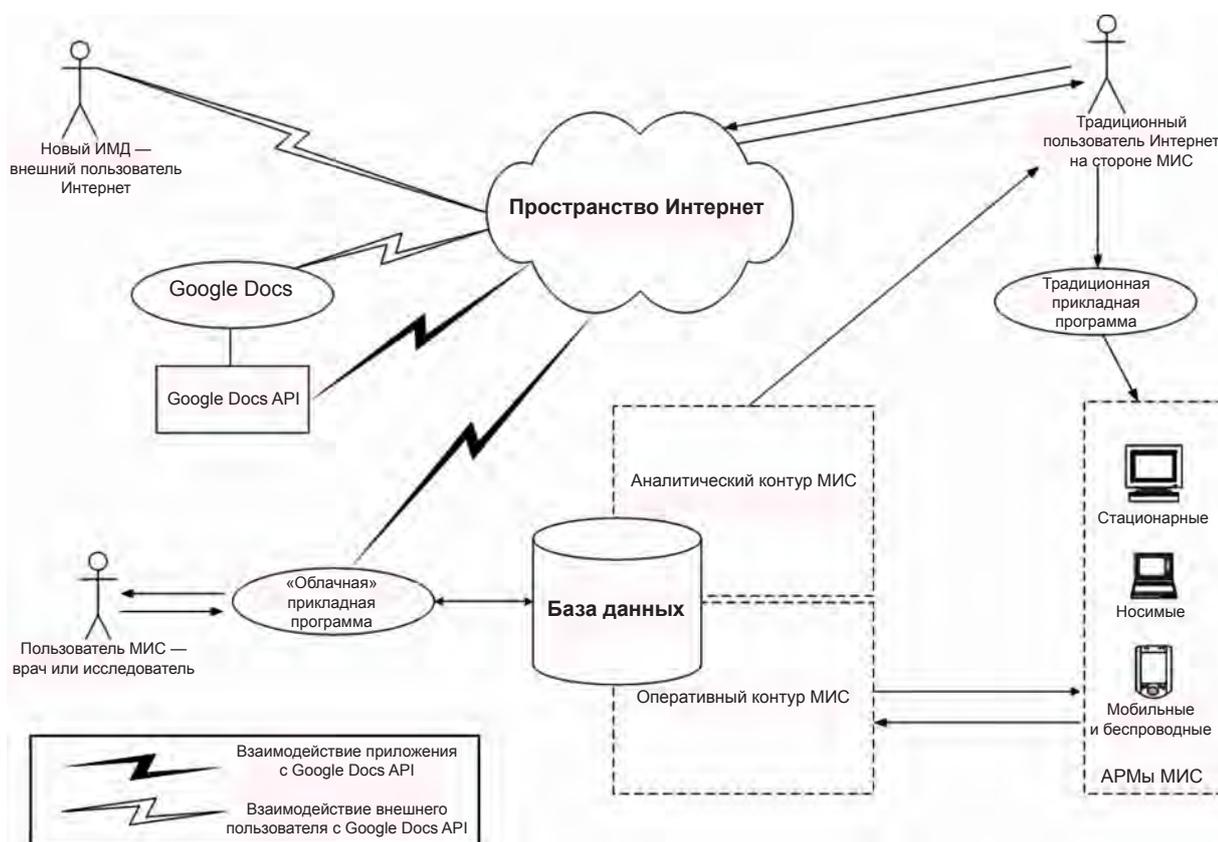


Рис. 8. Схема взаимодействия открытого и проприетарного ПО при использовании ИМД нового вида

Результаты, полученные при обработке данных в разработанной нами распределенной ИС, основанной на интеграции проприетарных модулей локального уровня и модулей масштаба предприятия с гетерогенными «облачными» сервисами, включающими бесплатный компонент, опираются на возможность получения и автоматизированного анализа ранее недоступных объемов анамнестических данных. Они дают основание ввести в практику диагностики и лечения мужского бесплодия дополнительный классификационный признак, состоящий в наличии когорты мужчин с жалобами на невозможность зачатия, подвергающихся воздействию множественных факторов внешней среды субнозологической интенсивности. Адаптивный характер бесплодия в данной классификационной группе прогностически благоприятен в отношении неспецифических методов лечения и реабилитации. С другой стороны, методы системной интеграции, ориентированные на использование широкодоступных «облачных» сервисов, предоставляют возможность эксплуатации значимого ИД нового вида, ранее не учтенного при исследовании медицинских информационных ресурсов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гимадеев, Ш.М. Интеграция источников медицинской информации: цели и методология / Ш.М. Гимадеев, А.И. Латыпов, С.В. Радченко // Врач и информационные технологии. — 2006. — № 6. — С.61—67.
2. Гимадеев, Ш.М. Роль клинической значимости видов медицинской информации в проектировании телемедицинских систем / Ш.М. Гимадеев, А.И. Латыпов, С.В. Радченко // Гастроэнтерология. — 2004. — № 4, спец. вып. — С.75—76.
3. Зырянов, М. Esuite скоро заговорит по-русски / М. Зырянов // Computerworld Росси. — 1998. — № 20.
4. Радченко, О.Р. Влияние образа жизни мужчин, состоящих в бесплодном браке, на показатели эякулята

/ О.Р. Радченко // Проблемы репродукции. — 2010. — № 6. — С.94—98.

5. Радченко, С.В. Применение распределенной компьютерной модели хронической почечной недостаточности для повышения качества жизни пациентов / С.В. Радченко, Д.Ф. Хазиахметов, О.Р. Шакулова-Радченко // Информационные технологии в здравоохранении. — 2002. — № 11/12. — С.22—25.
6. Шеян, И. Облака для здравоохранения / И. Шеян // Computerworld Россия/MedIT. — URL: [http://www.osp.ru/resources/focus-centers/MedIT/news/news\\_499.html](http://www.osp.ru/resources/focus-centers/MedIT/news/news_499.html)
7. Booly: a new data integration platform / L.H. Do, F.F. Esteves, H.J. Karten, E. Bier // BMC Bioinformatics. — 2010. — Vol. 11(1). — P.513.
8. Comhaire, F.H. Simple model and empirical method for the estimation of spontaneous pregnancies in couples consulting for infertility / F.H. Comhaire // Int. J. Androl. — 1987. — Vol. 10(5). — P.671—680.
9. Dondero, F. Epidemiologic and diagnostic aspects of male sterility / F. Dondero, A. Lenzi // Ann. Ital. Med. Int. — 1986. — Vol. 1(2). — P.152—160.
10. Esteves, S. C. Novel concepts in male infertility / S.C. Esteves, A. Agarwal // Int. Braz. J. Urol. — 2011. — Vol. 37(1). — P.5—15.
11. Kippenbrock, T. Google docs: a better method than a paper clinical schedule / T. Kippenbrock, E. Holloway, D.D. Moore // Comput. Inform. Nurs. — 2010. — Vol. 28(3). — P.138—140.
12. Krausz, C. Y-chromosome microdeletions in «fertile» males / C. Krausz, K. McElreavey // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 16(6). — P.1306—1307.
13. Patient web portals to improve diabetes outcomes: a systematic review / C.Y. Osborn, L.S. Mayberry, S.A. Mulvaney, R. Hess // Curr. Diab. Rep. — 2010. — Vol. 10(6). — P.422—435.
14. Thiessen, P. WAI-ARIA live regions and channels: ReefChat as a case example / P. Thiessen, E. Russell // Disabil. Rehabil. Assist. Technol. — 2009. — Vol. 4(4). — P.276—287.
15. Using web and social media for influenza surveillance / C.D. Corley, D.J. Cook, A.R. Mikler, K.P. Singh // Adv. Exp. Med. Biol. — 2010. — Vol. 680. — P.559—564.

## ЗАМЕТКИ ГОСПИТАЛИСТА

*ВИТАЛИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ ЕРМОЛИН, доктор медицины, Госпиталь Св. Семейства, Метуэн, США*

## NOTES OF INPATIENT SPECIALIST

*V. ERMOLIN, MD New England Inpatient Specialists, Holy Family Hospital, 70 East St., Methuen, MA 01844 USA*

Я работаю в Госпитале Св. Семейства. Это небольшая, на 250 коек, городская больница на границе штатов Массачусетс и Нью-Гемпшир. У меня новомодная специальность: госпиталист. Это значит, что я работаю только в стационаре и не принимаю амбулаторных больных. В Америке это новинка XXI в.

Еще сто лет назад больницы были приютами для бедных: сколько-нибудь обеспеченного человека лечили и даже оперировали дома. За лечение денег не брали, но, бывало, требовали согласия на вскрытие в случае смерти или послужить наглядным пособием, если больница университетская. Работали, точнее подрабатывали, там обычные городские врачи.

К двадцатому веку в больницах были стерильные операционные, аналитические лаборатории, дорогостоящее, громоздкое оборудование и хорошо обученный персонал. Поэтому врачи стали помещать туда пациентов, когда нужна была операция или сложный уход. Но и в больнице врач лечил больного сам, приходя туда после приемных часов в офисе. Пациент американской больницы до сих пор получает два счета: от больницы и от врача, потому что врач — не работник больницы, а пользуется ею по договору с администрацией. Даже рентгенологи часто представляют независимую фирму, у которой с больницей контракт.

Это было не очень удобно, и чем дальше, тем неудобнее. Особенно, когда страховые компании стали бороться за сокращение госпитализаций. Больницам стали платить не за количество дней, проведенных в палате, а за лечение той или иной болезни. Врачу при этом все еще платили по числу визитов. То есть больнице выгодно выписать больного поскорее, а врачу — подержать его там подольше. При этом врач появлялся в больнице часа на два-три, рано утром или поздно вечером. Это не нравилось и больным — врача никогда нет на месте, и родственникам больных — доктора не поймать, приходится устраивать в палате какие-то засады и облавы. Более того, самим врачам это нравилось все меньше: в офисе дергают звонками больничные медсестры, а после офиса нужно ехать в больницу и работать там до позднего вечера. Плюс кто-то должен отвечать за больничных пациентов по ночам, т.е., как минимум, принимать звонки, а бывает, что и ехать в два часа утра к тяжелому больному.

Тогда придумали госпиталистов. Госпиталисты находятся в больнице с утра до вечера (например, у нас с 7 до 19), и, что важно, нигде больше не работают. Ночью там же остается дежурный: либо один из них по очереди, либо специально нанятый «ноктюрист». Иными словами, врач возле больного есть всегда.

Особенно увлеклись госпиталистами больничные администраторы после исследований, показавших, что госпиталисты выписывают пациентов быстрее. Надо сказать, что для больницы не только лишние дни, но и лишние часы госпитализации — потеря в деньгах. Большая доля больничной работы — именно подготовка к выписке. Она начинается еще в приемном покое. В медкарту заносят семейного врача: ему в день выписки пошлют по факсу продиктованный мною эпикриз. Составляют список лекарств, которые больной принимал дома: перед выпиской я должен буду его еще раз просмотреть и отметить те, которые отменил или изменил дозировку. Собирают социальный анамнез — живет ли больной один или с семьей, на каком этаже, пьет ли, курит ли кто в доме, ухаживает ли за больным или неопрятен, не выглядит ли истощенным. При выписке это повлияет на решение: отпустить его домой или направить прежде в дом сестринского ухода для реабилитации. С первого дня каждого сколько-нибудь сложного пациента (дряхлого, слабоумного, с ограниченной подвижностью, с травмами и т.д.) отслеживает так называемый кейс-менеджер, для которого выписка — основная работа. Он заполнит бумаги для агентства, обеспечивающего домашний уход, или дома инвалидов, проследит, чтобы в дом к больному доставили нужное оборудование (скажем, кислород или специальную кровать), объяснится со страховой компанией, почему больному нужно именно это дорогое лекарство. Бывает, и просто уговорит родных принять больного после выписки на неделю к себе домой. Он же ходит за врачом и напоминает: не пора ли, мол, такого-то выписывать: страховщики ругаются. Инструктор ЛФК определяет функциональный статус — может ли больной себя обслуживать, не нужна ли будет по выписке реабилитация. Респираторный терапевт (не врач, а средний медицинский персонал) — нужен ли будет дома, скажем, кислород или небулайзер, сможет ли больной с этим оборудованием справиться и т.д.

Справедливости ради надо сказать: больница делает очень много, чтобы в лечении, а главное, в диагностическом процессе не было задержек.

Назначения врачи вводят сами через компьютерную сеть: иной раз я еще заканчиваю дневник, а больного уже повезли на рентген, который я только что назначил. Еще пару лет назад такого здесь не было. Результаты всех анализов и обследований, анамнезы, эпикризы, листы назначений и прочее — тоже все в компьютере. Бумажные истории болезни еще существуют, но больше для врачебных дневников. Самые употребительные

тесты делаются круглосуточно, остальные — в течение дня. Большинство операций можно, при нужде, сделать прямо сегодня, если требуется подготовка — завтра-послезавтра. Наша больница маленькая, провинциальная — по субботам и воскресеньям не делают стресс-тестов и некоторые другие обследования, кроме как по неотложным показаниям. Это считается большим недостатком — больным приходится ждать до понедельника. Если чего-то нельзя сделать у нас (скажем, коронарное шунтирование), больного в тот же день перевезут в университетскую клинику в Бостон. Формуляр лекарств обширен и одинаково доступен в любом отделении.

Важно, американская обычная больница не делится по специальным отделениям со своими врачами и аптеками, когда в кардиологии кардиологи лечат только сердце, а в урологии урологи лечат только предстательную железу. Есть общемедицинский этаж, есть хирургический, есть интенсивная терапия, отделение ЭКГ-мониторирования. Но на этих этажах отличаются не врачи и лекарства, а медсестры и оборудование. Врачи на всех этажах работают одни и те же.

Нехирургический пациент, как правило, поступает для начала к терапевту (т.е. к госпиталисту). Если пациент хирургический, но с серьезной сопутствующей патологией, — тоже. В несложных случаях — не слишком тяжелая тромбоэмболия легочной артерии, рожистое воспаление или, скажем, гипертонический криз — терапевт действует сам. В сложных зовут консультантов. Те приходят по первому зову — они сильно зависят от таких визитов. Если кардиолога позвали к больному с первым инфарктом — это потенциальный пациент на многие годы. Консультант, раз посмотрев больного, обычно берет на себя дальнейшее лечение той части, к которой его позвали. У постели тяжелого больного за день может смениться пять или шесть врачей: кардиолог, пульмонолог, нефролог, инфекционист, невропатолог... Терапевт же обязан держать в уме, что называется, общую картину и следить, чтобы специалисты не тянули воз в разные стороны.

В среднем за рабочий день мы смотрим человек по пятнадцать. Непосвященный удивится: как можно потратить десять-двенадцать часов на пятнадцать больных, когда, к тому же, немалую часть работы берут на себя консультанты? Во-первых, средний стационарный больной сейчас много тяжелее, чем даже двадцать лет назад. Многие исследования и даже операции (например, эндоскопические) специалисты делают не в больнице, а у себя в офисе или в хирургическом дневном стационаре. Благодаря агентствам сестринской помощи на дому доступны внутривенные лекарства (такие, которые нужно вводить раз или два в день) и ежедневные анализы. Так что несложный больной либо вовсе не ляжет в больницу, либо через пару дней выпишется на долечивание домой или в дом сестринского ухода. Во-вторых, скорость, с которой выполняются назначения, означает, что анализ, назначенный утром, будет готов к обеду, а томограмма — не позже ужина: результат надо отследить, скорректировать лечение, а возможно, и выписать больного, если состояние позволяет. Лечебный процесс сжался во времени, стал концентрированным. В-третьих, от нас ожидают, что мы не только подробно

объясним больному, чем он болен и что с ним будут делать, но и будем отвечать на все вопросы его родных и близких (с разрешения больного), а в-четвертых, это ведение документации.

Американские истории болезни пишутся на странном жаргоне, чрезвычайно бедном грамматически, но перегруженном аббревиатурами вроде ЗРКРС — «зрачки ровные круглые реагируют на свет» или ООХОБЛ — «острое обострение хронической обструктивной болезни легких» (я знаю, что хронического обострения не бывает, но так все пишут). В детстве нас учили: «история пишется для прокурора». Здесь история пишется для адвоката, разумеется, адвоката, который будет подавать гражданский иск о врачебной халатности. С точки зрения этого гипотетического адвоката, что не записано, то не сделано. Отсюда навязчивое стремление умять в каждую строчку как можно больше информации. Второй адресат — страховая компания. Она оплачивает каждый визит врача к больному и каждый день больного в отделении в зависимости от сложности. Сложность определяют специальные люди — кодировщики, читая историю болезни. Кодировщик не имеет медицинского образования, но умеет, выловив из врачебной записи ключевые слова, подвести их под формулу, которая и покажет, какой сложности был визит. Поэтому очень важно знать эти ключевые слова и употреблять именно их. К примеру, нельзя писать «застойная сердечная недостаточность» — это может быть и хроническим состоянием, за это не заплатят стационару. Нужно записать «острая застойная сердечная недостаточность» и уточнить: систолическая или диастолическая. Если она будет еще и «тяжелой» — это стоит дороже. Больничные кодировщики проверяют истории болезни в отделении и оставляют врачам записки: «У больного в моче лейкоциты и бактерии, он получает антибиотики — не инфекция ли это мочевых путей? Если да, пожалуйста, отметьте в дневнике». Каждой степени сложности соответствуют свои, подчас замысловатые требования к подробной записи. Искусству составления таких записей еще, кажется, не учат в медицинских школах, но уже есть немало платных курсов.

Больной выписан. При выписке он получает распечатку: список медикаментов, которые нужно принимать дома. Если их много (что не редкость), я стараюсь сам обсудить их с больным и его семьей, а если больной стар или слаб — послать медсестру из агентства по уходу, чтобы пару раз сходила и убедилась, что больной принимает лекарства правильно. При выписке я диктую по телефону под запись эпикриза, через 2—3 часа его распечатывают и пошлют семейному врачу. Недавно они жаловались, что получают эпикризы не сразу, а через день или даже через два-три дня. Больница пошла навстречу, и теперь не ждут, пока госпиталист подпишет надиктованное, а посылают сразу, как есть. После подписи белой вариант посылают снова. Через день одна из медсестер обязательно звонит больному и спрашивается, как у него дела, есть ли вопросы к врачу, хорошо ли с ним в больнице обращались, получил ли лекарства по всем рецептам, когда собирается к своему семейному доктору (желательно, чтобы это произошло в течение недели после выписки).



23 августа 2011 г. исполнилось 50 лет **Анисимову Андрею Юрьевичу** — ведущему специалисту в Республике Татарстан в области организации и управления хирургической помощью, неотложной хирургии и хирургии экстремальных состояний, заслуженному врачу Республики Татарстан, доктору медицинских наук, профессору, заместителю главного врача по медицинской части МУЗ г. Казани «Городская больница скорой медицинской помощи № 1», главному внештатному специалисту-эксперту-хирургу Министерства здравоохранения Республики Татарстан, врачу высшей квалификационной категории по специальностям «Организация здравоохранения и общественное здоровье» и «Хирургия».

А.Ю.Анисимов родился 23 августа 1961 г. В 1978 г. поступил на лечебный факультет Казанского государственного медицинского института им. С.В. Курашова. После окончания института в 1984—1985 гг. прошел интернатуру по хирургии на базе клинической больницы № 15 г. Казани. После этого двадцать шесть лет своей трудовой деятельности посвятил одному из сложнейших разделов клинической медицины — неотложной хирургии и хирургии экстремальных состояний, сначала в качестве врача-хирурга, а в настоящее время в качестве организатора здравоохранения.

В 1991 г. на кафедре общей хирургии Казанского ГИДУВа под руководством профессора В.А. Кузнецова защитил кандидатскую диссертацию, в которой впервые в Республике Татарстан разработал и успешно апробировал в клинических условиях оригинальную методику хирургического лечения одной из наиболее тяжелых категорий больных с гнойным воспалением органов брюшной полости — перитонитом. В результате внедрения этой методики в практику отделения неотложной хирургии Больницы скорой медицинской помощи г. Казани удалось снизить летальность среди этой группы пациентов с 28,1% до 15,6%. По современным представлениям такое снижение летальности является существенным достижением в решении проблемы перитонита.

А.Ю. Анисимова всегда отличали большая работоспособность и целеустремленность. В 1993 г. одновременно с работой в должности хирурга Больницы скорой

медицинской помощи г. Казани он был избран старшим научным сотрудником Республиканского центра экстренной медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Здесь в 1994 г. под руководством профессора Ш.С. Каратая, опираясь на опыт работы оперативно-клинического отдела РЦЭМП Министерства здравоохранения Республики Татарстан, им была предложена концепция территориальной системы организации экстренной хирургической помощи пораженным при возникновении и ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций (ЧС). Результаты этой работы в 1996 г. были им обобщены в докторской диссертации, посвященной концептуальному решению проблемы оказания хирургической помощи пораженным с травмами живота в ЧС мирного времени. В ней впервые в Российской Федерации А.Ю. Анисимов доказал целесообразность выделения на современном этапе развития клинической медицины ее самостоятельного раздела — хирургии медицины катастроф. Разработанные им новые тактические принципы, оригинальные организационно-управленческие подходы и современные методы оперативных вмешательств при лечении пострадавших с сочетанными повреждениями живота нашли практическую реализацию в деятельности Медицинского отряда быстрого реагирования Республиканского центра медицины катастроф Министерства здравоохранения Республики Татарстан во время командировок в ст. Слепцовскую в 1999—2001 гг.

Значительное внимание А.Ю. Анисимов уделяет улучшению медицинского обеспечения пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях. Еще в 1994—1996 гг. им была предложена и внедрена в практику республиканской службы медицины катастроф интегрированная система экстренной медицинской помощи пострадавшим при ДТП. В ее основу была положена организация взаимодействия сил и средств службы медицины катастроф, включающих в себя трассовые пункты экстренной медицинской помощи, информационно-управляющую систему, мобильные лечебно-диагностические комплексы на базе вертолета Ми-17 МВ и автомобиля КамАЗ, и лечебно-профилактических учреждений здравоохранения, расположенных в непосредственной близости от автодорог. В результате внедрения предложенных А.Ю. Анисимовым оригинальной тактики хирургического лечения пораженных с травмами живота при ЧС мирного времени и принципов хирургического вмешательства у пораженных в живот на первом этапе медицинской эвакуации летальность была снижена с 21,4%, а до 16,0%, а продолжительность пребывания пациентов в стационаре была сокращена с 51,0 до 27,8 суток.

Научно-практическое сопровождение этой проблемы в 2001 г. было им реализовано в руководстве «Хирургия медицины катастроф». В нем А.Ю. Анисимов на основании собственного опыта научно-исследовательской, клинической и преподавательской деятельности представил современную концепцию экстремальной хирургии, обосновал принципы и достижения клинической медицины в лечении массовой механической и термической травмы. Кроме того,

А.Ю. Анисимов является автором 198 печатных работ, в том числе 2 монографий, 1 практического руководства, 6 учебных пособий и 6 методических рекомендаций, соавтором учебника «Хирургия» (Москва, 1997) и книги «Справочник-путеводитель практикующего врача. 2000 болезней от А до Я» (Москва, 1998).

В 1998 г. А.Ю. Анисимов был избран заведующим курсом скорой и неотложной медицинской помощи кафедры медицины катастроф ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». В 2000 г. ему было присвоено ученое звание профессора. За время работы в этой должности А.Ю. Анисимов проявил себя грамотным, вдумчивым, исполнительным и добросовестным сотрудником. Им была разработана учебная программа последипломной подготовки врачей скорой медицинской помощи. Было проведено более двадцати пяти плановых и четыре выездных аттестационно-сертификационных циклов последипломной подготовки, на которых прошли обучение и получили сертификат по специальности «скорая медицинская помощь» 478 врачей станций и отделений скорой медицинской помощи из Татарстана и других регионов России.

С 2004 по 2009 г. А.Ю. Анисимов работал в должности заместителя генерального директора ГУ «МКДЦ» Министерства здравоохранения Республики Татарстан. В этот период, во многом благодаря усилиям А.Ю. Анисимова, практически с нуля была организована хирургическая служба этого современного высокотехнологического центра, вобравшего в себя традиции и многолетний опыт казанской медицинской школы и предназначенного для повышения качества жизни пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистого профиля. В результате этой работы уже в 2007 г. в клиническом стационаре центра на 382 койки более половины оперативных вмешательств составляли высокотехнологичные операции на сердце, головном мозге и сосудах. 27 641 человек прошел диагностику и лечение. 3 370 человек трудоспособного возраста приступили к работе. 2 086 пациентам была оказана высокотехнологичная хирургическая помощь. При этом только за 2007 г. было выполнено 9 889 инвазивных вмешательств, 3 717 операций, в том числе 1 257 — на сердце и крупных сосудах, 262 — на головном и спинном мозге. За заслуги в организации хирургической службы ГУ «МКДЦ» Министерства здравоохранения Республики Татарстан Указом Президента Российской Федерации от 30 июня 2005 г. А.Ю. Анисимов был награжден медалью «В память 1000-летия Казани».

С марта 2009 г. по настоящее время А.Ю. Анисимов в качестве заместителя главного врача по медицинской части осуществляет непосредственное руководство лечебно-диагностическим процессом в МУЗ г. Казани «Городская больница скорой медицинской помощи № 1» — одном из ведущих лечебно-профилактических учреждений столицы Татарстана, оказывающем в круглосуточном режиме экстренную медицинскую помощь. Приоритетное внимание в своей деятельности А.Ю. Анисимов уделяет повышению эффективности специализированных видов неотложной медицинской помощи, направленных на снижение смертности и инвалидности от сердечно-сосудистых заболеваний, повреждений центральной нервной системы, острых хирургических заболеваний и травм челюстно-лицевой области и органов брюшной полости, последствий про-

изводственного, дорожно-транспортного и бытового травматизма.

А.Ю. Анисимов — хирург высшей квалификационной категории, в совершенстве владеющий всем объемом оперативных вмешательств при острых хирургических заболеваниях и травмах органов грудной и брюшной полости, а также ультрасложными высокотехнологичными хирургическими вмешательствами при диффузных заболеваниях печени (различные варианты сосудистых portoкавальных анастомозов) и очаговых заболеваниях печени (различные варианты анатомических резекций печени).

Помимо лечебной и учебной работы А.Ю. Анисимов активно занимается научной деятельностью. С 1998 г. является членом Международной организации «Ассоциация хирургов-гепатологов России и стран СНГ». Постоянный участник научно-практических конференций как международного, российского, так и республиканского уровня. Как руководитель крупного лечебно-профилактического учреждения постоянно уделяет внимание росту профессионального мастерства своих подчиненных. При этом нельзя не отметить его большую работоспособность и высокий творческий потенциал. За сравнительно небольшой отрезок времени разработал темы шести кандидатских диссертаций, которые были успешно защищены и реализованы на практике.

В сентябре 2009 г. приказом Министра здравоохранения Республики Татарстан А.Ю. Анисимов назначен главным внештатным специалистом-экспертом-хирургом Министерства здравоохранения Республики Татарстан. По итогам работы хирургической службы республики в 2010 г. увеличилась интенсивность использования общей хирургической койки. Так, средняя занятость составила 352 дня в году. Показатель оборота общей хирургической койки в 2010 г. увеличился по сравнению с 2006 г. на 4,1 и составил 38,7. Средняя длительность пребывания больного на хирургической койке по сравнению с 2006 г. сократилась на 1,0 дня и составила 9,1 дня. При этом в целом по Республике Татарстан имеет место тенденция к снижению показателя общей летальности на хирургической койке до 0,31%, а хирургическая активность в 2010 г. возросла до 67,5%.

Помимо основной работы А.Ю. Анисимов много занимается общественной деятельностью: с 1992 по 2002 г. был секретарем Научного практического медицинского общества хирургов Республики Татарстан. С 2000 г. — член специализированного диссертационного совета Д.074.12.01 ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности 14.11.17 — «хирургия». В настоящее время — член Аттестационной комиссии Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Со дня основания в 2008 г. научно-практического журнала «Вестник современной клинической медицины» А.Ю. Анисимов является членом редакционной коллегии журнала и активно участвует в его работе.

27.07.2011 г. Указом Президента Республики Татарстан А.Ю. Анисимову присвоено Почетное звание «Заслуженный врач Республики Татарстан».

Редакционная коллегия журнала ВСКМ, друзья, коллеги поздравляют юбиляра и желают крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов и благополучия!

# ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ И ТЕЗИСОВ ДЛЯ АВТОРОВ В ЖУРНАЛ И ПРИЛОЖЕНИЯ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ISSN 2071-0240 (Print), ISSN 2079-553X (On line)

1. Статья должна быть набрана в текстовом редакторе Word 2003, шрифт Times New Roman, 12, междустрочный интервал 1,5, форматирование по ширине, без переносов, в таблицах междустрочный интервал 1,0 должна быть напечатана на одной стороне листа форматом А4. Поля: сверху 25 мм, снизу 20 мм, слева 30 мм, справа 15 мм. Стиль статей должен быть ясным и лаконичным.

2. В начале первой страницы статьи указывают (через пробел между ними):

1) ©, инициалы и фамилии всех авторов через запятую, год (например: © Н.Б. Амиров, А.А. Визель, З.М. Галева, 2011);

2) код по УДК;

3) название статьи (ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ) на русском и английском языках;

4) ИМЯ, ОТЧЕСТВО И ФАМИЛИЮ(И) автора(ов) полностью, после каждой фамилии указать ученую степень, ученое звание, занимаемую должность, полное название кафедры (подразделения), учреждения города, где работает (ют) автор(ы), контактный телефон или e-mail на русском языке и их перевод на английский язык;

5) реферат на русском языке (не более 850 знаков) и перевод реферата на английский язык;

6) ключевые слова, отражающие смысловую часть статьи (не более 6), на русском языке и их перевод на английский язык;

7) принимаются к опубликованию статьи на английском языке, при этом должны быть выполнены все требования для русскоязычных статей, но с обратным переводом соответственно.

3. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя, направление должно быть скреплено печатью учреждения, направляющего работу в редакцию журнала. Если работа представляется от нескольких учреждений, необходимо сопроводительное письмо, подтверждающее направление статьи для публикации в журнале, от каждого из них (необязательно, если нет конфликта интересов между учреждениями). В направлении можно указать, является ли статья диссертационной.

4. В конце статьи должны быть подписи всех авторов с указанием ученой степени и звания, полностью указаны фамилия, имя, отчество, место работы и должности всех авторов, контактный адрес, номер телефона и адрес электронной почты одного из авторов.

5. Высылать статью в печатном виде в 2 экземплярах (статьи направляются на рецензирование) и одновременно представлять статью в электронном виде на магнитном носителе (CD-R, CD-RW, флэш). **Файл называется по фамилии первого автора.** Если у первого автора несколько статей, то им присваиваются номера после фамилии, например: Амиров Н.Б.-1, Амиров Н.Б.-2 и т.д. Приветствуется направление фото первого автора в формате jpg.

6. Рубрификация журнала: Передовая статья. Оригинальные статьи (клинико-теоретические публикации). Обзоры. Лекции. Краткие сообщения. Рецензии. Дискуссионные. Съезды, конференции, симпозиумы, общества. Из практического опыта. Юбилейные и исторические даты, история медицины. Экспериментальные исследования — клинической медицине. Клинические наблюдения и др.

Объем статей в рубрику «Оригинальные исследования» не должен превышать 15 страниц, число рисунков — не более 5—6; **таблицы** должны быть построены наглядно, иметь название над таблицей, их заголовки должны точно соответствовать содержанию графа (междустрочный интервал в таблицах — 1); **рисунки** должны иметь номер и название под рисунком. Текст: все части статьи (таблицы, рисунки и т.п.) должны быть приведены полностью в соответствующем месте статьи. Все цифры, итоги, проценты в таблицах должны быть тщательно выверены автором и должны соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать ссылки на таблицы и рисунки и их порядковые номера. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Статьи объемом до 6 страниц могут быть размещены в рубрике «Короткие сообщения».

Содержание статьи:

• **введение**, обосновывающее постановку задач исследования;

• **материалы и методы** исследования;

• **результаты** исследования;

• **обсуждение**;

• **заключение** (выводы);

• **перечень** цитируемой литературы.

Рисунки и таблицы входят в общий объем статьи.

7. **Название** статьи должно отражать основное содержание работы и **обязательно** должно быть представлено на **русском и английском языках**. **Реферат** (должен содержать не более 850 знаков) и **ключевые слова** (не более 6 слов) **должны быть** представлены на **русском и английском языках** (ключевые слова должны стоять после реферата).

8. В рубрику «Из практического опыта» принимаются статьи, освещающие оригинальный опыт авторов в медицинской практике. Объем статьи — не более 6 страниц машинописного текста.

9. Объем **обзорно-теоретических статей** и статей в рубрику «**Клинические лекции**» заранее согласовываются с редакцией журнала.

10. Библиографические ссылки в тексте статьи надо давать в квадратных скобках с указанием номера согласно списку литературы: *Например:* ...согласно данным [11]...

В конце статьи приводится список литературы в соответствии с ГОСТ 7.1—2003 «Библиографическое описание документа» (для обзоров — не более 50, для оригинальных статей — не более 20 источников), в котором цитируемые авторы перечисляются в алфавит-

ном порядке (сначала на русском, затем на иностранных языках). После фамилии автора(ов) указываются названия работ, место издания, издательство, год издания, номер тома и выпуск, страницы (от — до).

*Примечание.* Допускается порядок списка литературы по мере цитирования.

11. **Краткие сообщения** предоставляются объемом не более 1—4 страниц машинописного текста через 1 интервал без иллюстраций, таблиц и списка литературы, структурированные как тезисы: **название — ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ.** С новой строки — **Ф.И.О. автора(ов) полностью.** С новой строки — **учреждение, город, страна.** С новой строки через интервал — **цель исследования, материал и методы, результаты и их обсуждение, выводы (заключение).** При оформлении кратких сообщений в сокращенном виде редакция оставляет за собой право опубликовать из в приложении к журналу.

12. Сокращения слов, имен, названий (кроме общепринятых сокращений физических мер, химических и математических величин и терминов) не допускаются. Единицы измерений должны быть приведены в системе СИ.

13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи (по согласованию с авторами). Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или направленных для печати в другие издания.

14. **При формировании материалов конференций и съездов в приложение к Журналу принимаются тезисы.** Правила оформления тезисов такие же, как для коротких сообщений.

15. **Уважаемые коллеги!** В связи с тем, что **статьи и сведения в статьях**, публикуемых в научно-практическом журнале «Вестник современной клинической медицины», **будут помещаться в ведущих российских и мировых библиографических и реферативных изданиях, в электронных информационных системах**, включая распространение произведений посредством размещения их электронных копий в базе данных Научной электронной библиотеки (**НЭБ**), пред-

ставленной в виде научного информационного ресурса сети Интернет [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), а также включаться в одну из трех систем цитирования Web of Science: Science Citation Index Expanded (база по естественным наукам), Social Sciences Citation Index (база по социальным наукам), Arts and Humanities Citation Index (база по искусству и гуманитарным наукам), **авторы оригинальных статей должны предоставлять на безвозмездной основе редакции журнала права на использование электронных версий статей, соблюдать международные правила построения публикаций и резюме к ним.** В структуру статей входят разделы: **Введение** (с указанием в конце его целей исследования). **Материал и методы. Результаты. Обсуждение. Выводы.**

16. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

17. **С аспирантов** (единственный автор) за публикацию рукописей **плата не взимается.**

18. **Правила** оформления статей могут совершенствоваться в соответствии с требованиями ВАК. Следите за изменениями на сайтах: [www.kgmu.kcn.ru](http://www.kgmu.kcn.ru) и [www.hospitalmvdrt.ru](http://www.hospitalmvdrt.ru), а также в последнем вышедшем номере журнала.

**Статьи в печатном виде в 1 экземпляре и на электронных носителях направлять по адресу: 420059, Казань ул. Оренбургский тракт, 132, в редколлегию журнала и по e-mail: [vskmjournal@gmail.com](mailto:vskmjournal@gmail.com), [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru), [zarina26@bk.ru](mailto:zarina26@bk.ru), [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru)**

По возникающим вопросам обращаться в редколлегию журнала: Амиров Наиль Багаевич (главный редактор), Визель Александр Андреевич (заместитель главного редактора), Галеева Зарина Мунировна (ответственный секретарь редколлегии).

Телефон редакции: +7 (843) 291-26-76, факс +7 (843) 277-88-84.

Отдел рекламы: ММЦ «Отель-Клиника» — Амирова Рената Наилевна, Казань, ул. Горького, д. 3А, тел.: (843)236-19-59, (843)238-82-84; e-mail: [renata1980@mail.ru](mailto:renata1980@mail.ru)

## THE BULLETIN OF CONTEMPORARY CLINICAL MEDICINE

ISSN 2071-0240 (Print), ISSN 2079-553X (On line)

### THE RULES FOR ARTICLES REGISTRATION FOR AUTHORS

1. The article should be edited in Word, Times New Roman, letter size of 12, interval of 1,5, in width formatting, non carrying, interval in tables of 1 only on one side of the sheet of A4 format. Printing fields should be 25 mm from the top, 20 mm from the bottom, 30 mm from the left, 15 mm from the right. Article style should be laconic and clear.

2. At the beginning of the first page of the article it should be indicated the followings (through blank):

1) **© initials and surnames of all the authors through comma, year** (for example: ©N.B. Amirov, A.A. Vizel, Z.M. Galeeva, 2009);

2) **code of the UDC;**

3) **title of article (IN CAPITAL LETTERS)** in Russian and English;

4) **names of authors (full);** scientific degrees, position, full name of the department, institution, contact phone number and e-mail address (in Russian and English);

5) **abstracts** of the article in Russian (no more than 850 symbols) and English;

6) **key words** in Russian (no more than 6) and their translation into English;

7) **articles written in English** are accepted for publishing according to all the rules for articles in Russian, but with back translation correspondingly.

3. The article should be sent with the official letter from the institution in which the work was performed, signed by the supervisor of studies, with the stamp of the institution sending the article to the Editorial Board of the journal. If the work is submitted by several institutions a covering letter is required, from each of them confirming the submit of the article for publication in the journal (unnecessary if there are no conflicts of interests between the institutions). You may note in the letter if the article is a thesis.

4. Each author of the article should sign at the end of the article and mention his full name, position and scientific

degree in institution, corresponding address with telephone number and e-mail address of one of the authors.

5. 2 copies of the typewritten article should be mailed for reviewing to the Editorial Board with electronic copy (CD-R, CD-RW, flash). **This file should be named by the first author.** If the first author sends several articles they will be consecutively numbered, *for example*: Amirov N.B.-1, Amirov N.B.-2, and so on. Sending of a photo of the first author in jpg- format is welcomed.

6. Rubrication of articles collections: Leading article. Original articles (clinical and theoretical papers). Surveys. Lectures. Brief information. Reviews. Discussions. Congresses, symposiums, conferences, meetings, societies. Anniversary and historical dates, history of medicine. Clinical trials — for clinical medicine, clinical observations and etc.

Volume of articles referring to «Original investigations» rubric should not exceed 15 pages and number of pictures 5—6, **tables** must be set presentable, titled (interline interval in the tables — 1, all **illustrations** should be numbered and titled under. Text: all parts of article (tables, illustrations and etc.) should be presented in corresponding place of article. All figures, results, percentage in tables should be thoroughly checked by author and meet figures in text. It is necessary to show references to tables and illustrations and their ordinal numbers. Article should be thoroughly edited and checked by author.

Article content:

- **introduction** grounding the formulation of tasks of investigation;

- **materials and methods** of investigation;

- **results** of investigation;

- **discussion**;

- **conclusion(s)**;

- **list** of cited literature.

Illustrations and tables are included in the general volume of article.

7. **The title** of the article must reflect the main content of paper and **necessarily** should be presented in the **Russian and English languages**. **Abstract** (should content no more than 850 symbols) and **key words** (no more than 6 words) **should be presented in the Russian and English languages** (key words should be put after abstract).

8. In rubrication «From practical experience» papers reflecting authors' original experience in medical practice are accepted. The volume of article is no more than 6 pages of typewritten text.

9. The volume of **review-theoretical articles** and articles to the rubric «**Clinical lectures**» should be agreed with journal Editorial Board beforehand.

10. Bibliographic references in the text of the article should be given in square brackets with numbers according to the list of literature. *Example*: ... according to the data [11] ....

At the end of the article the list of literature should be given in accordance with State Standard (ГОСТ 7.1—2003) «Bibliographic description of document» (for reviews — no more than 50, for original articles — no more than 20 resources), in which the cited authors are followed in alphabetical order (at first in Russian, then in foreign languages). After surname of author(s) the titles of the papers, place of edition, publishing house, editorial year, number of volume and issue, pages (from — to).

*Note*: Order of literature list according to citation could be allowed.

11. **Brief reports** should be given in volume no more than 1—2 pages of typewritten text without illustrations, tables and list of literature, structured as theses: **title — in CAPITAL LETTERS**. From new line — **surname, name of author(s)**. From new line — institution, city, country. From new line through interval — **aim of study, materials and methods, results and their discussion conclusion(s)**.

12. Abbreviations of words, names and titles (except generally accepted abbreviations of physical, chemical and mathematic values and terms) are not allowed. Measuring units should be given in the SI-system.

13. Editorial Board keeps rights to shorten and edit received articles (in agreement with authors). Papers already published and sent for publishing to other publications are not accepted.

14. **In forming the materials of conferences and congresses as supplement to the Journal the theses are accepted.** Rules for the theses are the same as for brief reports.

15. **Dear colleagues!** As the articles and information in the articles, published in the scientific-practical journal «Bulletin of Modern Clinical Medicine», **will be included** in the leading Russian and world bibliographic and abstract publications, in **electronic information systems**, disseminated by means of putting their electronic copies in the data base of Scientific Digital Library (**SDL**), presented as scientific information resource of Internet: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), and also be included into one of the three systems of citation Web of Science: Science Citation Index Expanded (base on natural sciences), Social Sciences Citation Index (base on social sciences), Arts and Humanities Citation Index (base on Art and Humanities), the authors of original versions of articles free of charge, to keep international rules of constructing publications and summary to them. The structure of articles includes the following sections:

**Introduction** (showing at the end of it the aims of investigation). **Materials and methods. Results. Discussions. Conclusions.**

16. The articles made out of required rules will be returned back to authors without consideration.

17. Publication for **post-graduate students** is free.

18. **Rules** of articles design can be improved in accordance with requirements AAC. Follow the changes at: [www.kgmu.kcn.ru](http://www.kgmu.kcn.ru) and [www.hospitalmvdrt.ru](http://www.hospitalmvdrt.ru), and also in the last edition of the journal.

**Articles in typewritten form in 1 copies and in digital carriers should be sent to the following address: 420059, Kazan, Orenburgskiy tract, 132, to Editorial Board of journal and e-mail: [vskmjjournal@gmail.com](mailto:vskmjjournal@gmail.com), [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru), [zarina26@bk.ru](mailto:zarina26@bk.ru), [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru).**

For more information you may apply to Editorial Board of journal: Amirov Nail Bagaouovich (editor-in chief), Vizel Alexander Andreyevich (deputy editor-in-chief), Galejeva Zarina Mounirovna (responsible secretary of Editorial Board).

Telephone of editorial office: +7(843)291-26-76, Fax: +7(843)277-88-84; [www.kgmu.kcn.ru](http://www.kgmu.kcn.ru); [www.hospitalmvdrt.ru](http://www.hospitalmvdrt.ru)

Marketing department: «Hotel-Clinic», 3A, Gorkiy str., Kazan-city, Republic of Tatarstan, Russia 420015. Renata N. Amirova, tel.: (843)236-19-59, (843)238-82-84; e-mail: [renata1980@mail.ru](mailto:renata1980@mail.ru)

# ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, НАПРАВЛЯЕМЫХ НА ПУБЛИКАЦИЮ В НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»

1. Принимаются только рецензии от доктора наук — специалиста той области науки, которой посвящена статья и не являющегося руководителем или консультантом диссертационного исследования автора статьи. Подпись доктора наук должна быть заверена гербовой печатью организации, в которой работает рецензент. К статье могут прилагаться рецензии нескольких докторов наук.

2. Все статьи оцениваются рецензентами по следующим параметрам:

- оригинальность статьи;
- значимость статьи;
- качество статьи;
- способ представления материала;
- адекватность цитируемых источников;
- степень соответствия рубрикам журнала.

## ПРИМЕРНАЯ СТРУКТУРА РЕЦЕНЗИИ НА СТАТЬЮ

В редакцию журнала «Вестник современной клинической медицины»  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

### РЕЦЕНЗИЯ

на статью: <авторы, название>

Статья посвящена решению актуальной задачи<...>

В ней рассматривается<...>; предлагается<...>

По статье можно сделать следующие замечания<...>

Статья содержит новые результаты, представляет интерес для специалистов в области<...> и может быть рекомендована к публикации в научном журнале «Вестник современной клинической медицины».

В случае отрицательного мнения рецензента о возможности публикации необходимо обоснование или рекомендации по доработке рукописи.

Должность, ученая степень, ученое звание

Подпись

Расшифровка подписи

Дата

О себе (рецензент) сообщаю:

Фамилия \_\_\_\_\_

Имя, отчество \_\_\_\_\_

Организация \_\_\_\_\_

Ученая степень \_\_\_\_\_

Звание, должность \_\_\_\_\_

E-mail \_\_\_\_\_@\_\_\_\_\_

Служ.тел. (с кодом города) \_\_\_\_\_

Факс (с кодом города) \_\_\_\_\_ моб. тел. или дом. тел. \_\_\_\_\_

Почтовый адрес (с индексом) \_\_\_\_\_

Личная подпись рецензента: \_\_\_\_\_

### **Уважаемые коллеги!**

Направляя рецензию на статью для научного журнала «Вестник современной клинической медицины», вы тем самым удостоверяете, что данная статья содержит новые интересные результаты и заслуживает публикации.

Редакция журнала благодарит вас за сотрудничество.

# «ВЕСТНИК СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ» ПОДПИСКА НА 2011 ГОД

Вестник современной  
клинической медицины

ММЦ «Отедь-Клиника»

форма № ПД-4

## БЛАНК ЗАКАЗА

1 6 5 7 0 6 3 6 5 8 (ИИН получателя платежа) (наименование получателя платежа)  
4 0 7 0 2 8 1 0 2 0 0 0 0 0 0 9 4 7 6 (номер счета получателя платежа)

в АКБ «Энергобанк» БИК: 0 4 9 2 0 5 7 7 0 (наименование банка получателя платежа)

3 0 1 0 1 8 1 0 3 0 0 0 0 0 0 0 7 7 0 (номер лицевого счета (код плательщика))  
Номер кор./сч. банка получателя платежа:  
подписка на журнал «Вестник современной  
клинической медицины» (2011 г.)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_ (наименование платежа)  
Адрес плательщика \_\_\_\_\_

Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.  
Итого: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 201 \_\_\_\_\_ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взаимной платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** \_\_\_\_\_

**Кассир**

Вестник современной  
клинической медицины

ММЦ «Отедь-Клиника»

1 6 5 7 0 6 3 6 5 8 (ИИН получателя платежа) (наименование получателя платежа)  
4 0 7 0 2 8 1 0 2 0 0 0 0 0 0 9 4 7 6 (номер счета получателя платежа)

в АКБ «Энергобанк» БИК: 0 4 9 2 0 5 7 7 0 (наименование банка получателя платежа)

3 0 1 0 1 8 1 0 3 0 0 0 0 0 0 0 7 7 0 (номер лицевого счета (код плательщика))  
Номер кор./сч. банка получателя платежа:  
подписка на журнал «Вестник современной  
клинической медицины» (2011 г.)

Ф.И.О. плательщика \_\_\_\_\_ (номер лицевого счета (код плательщика))  
Адрес плательщика \_\_\_\_\_

Сумма платежа: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. Сумма платы за услуги: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп.  
Итого: \_\_\_\_\_ руб. \_\_\_\_\_ коп. " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 201 \_\_\_\_\_ г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взаимной платы за услуги банка, ознакомлен и согласен. **Подпись плательщика** \_\_\_\_\_

**Квитанция**

**Кассир**

Я подписываюсь на 4 номера журнала «Вестник современной клинической медицины», выходящие в 2011 г.

Сообщаю все необходимые сведения о себе для занесения в базу данных и доставки корреспонденции:

1. ФИО \_\_\_\_\_

2. Место работы, адрес, телефон \_\_\_\_\_

3. Должность \_\_\_\_\_

4. Специальность \_\_\_\_\_

5. Дата рождения \_\_\_\_\_

**Адрес доставки:**

1. Индекс \_\_\_\_\_

2. Район, регион, область \_\_\_\_\_

3. Город \_\_\_\_\_

4. Улица \_\_\_\_\_

5. Дом \_\_\_\_\_ корпус \_\_\_\_\_

квартира/офис \_\_\_\_\_

6. Телефон \_\_\_\_\_